

Univerzita Karlova v Praze

3. Lékařská fakulta

Ústav lékařské mikrobiologie



Erika Beranová

**Antibiotika a bakteriální rezistence – možnosti
prevence**

*Antibiotics and bacterial resistance – possibilities of
prevention*

Bakalářská práce

Praha, červen 2012

Autor práce: Erika Beranová

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **MUDr. Filip Prusík**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav lékařské mikrobiologie 3. LF UK**

Předpokládaný termín obhajoby: 28.6. 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3.LF UK jsou totožné.

V Praze dne 6. června 2012

Erika Beranová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Filipu Prusíkovi za odborné vedení bakalářské práce.

Obsah

Úvod.....	8
1 Antibiotika	9
1.1 Definice antibiotik.....	9
1.2 Historie antibiotik	9
1.3 Rozdělení antibiotik	10
1.3.1 Beta – laktamová antibiotika.....	10
1.3.1.1 Peniciliny	11
1.3.1.2 Cefalosporiny	12
1.3.1.3 Monobaktamy	13
1.3.1.4 Karbapenemy	13
1.3.2 Amfenikoly	13
1.3.3 Tetracykliny	14
1.3.4 Makrolidy	14
1.3.5 Linkosamidy.....	14
1.3.6 Aminoglykosidy.....	15
1.3.7 Peptidy a glykopeptidy.....	15
1.3.8 Ansamyciny a streptograminy	16
1.3.9 Oxazolidinony a kyselina fusidová	16
1.3.10 Sulfonamidy a pyrimidiny	16
1.3.11 Nitroimidazoly a nitrofurany.....	17
1.3.12 Chinolony.....	17
1.4 Mechanismus účinku antibiotik	18
1.4.1 Inhibice syntézy buněčné stěny.....	18
1.4.2 Porucha funkce cytoplazmatické membrány	18
1.4.3 Inhibice proteosyntézy	19
1.4.4 Porucha syntézy nukleových kyselin	19
1.5 Terapeutické podávání antibiotik.....	19
1.5.1 Zásady používání antimikrobních látek	20
1.6 Antimikrobní profylaxe.....	22
1.6.1 Zásady profylaxe.....	23

2	Bakteriální rezistence	24
2.1	Příčiny vzestupu a šíření rezistence	24
2.2	Druhy rezistence.....	25
2.3	Podstata vzniku rezistence	25
2.3.1	Fenotypická adaptace	26
2.3.2	Genetické změny.....	26
2.3.2.1	Změny v chromozomu	26
2.3.2.2	Extrachromozomální rezistence	26
2.4	Mechanismy rezistence	28
2.4.1	Změna v místě působení antibiotika	28
2.4.2	Omezení vstupu antibiotika do buňky.....	28
2.4.3	Změna cílové struktury	28
2.4.4	Bakteriální eflux.....	28
2.4.5	Produkce inaktivačních enzymů	29
2.5	Vlastnosti rezistentních mutant.....	29
2.5.1	Zkřížená rezistence.....	29
2.5.2	Virulence	30
2.5.3	Mikrobiální perzistence.....	30
2.5.4	Tolerance.....	30
3	Antibiotická politika.....	30
3.1	Národní program antibiotické politiky.....	31
3.1.1	Světové a evropské aktivity	31
3.1.2	Situace v České republice	32
3.1.2.1	Centrální koordinační skupina Národního antibiotického programu (CKS NAP).....	32
3.1.2.2	Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP).....	33
3.1.2.3	Antibiotická střediska (ATB střediska).....	33
3.1.2.4	Pracovní skupina pro monitorování rezistence (PSMR).....	34
3.1.3	Priority Národního programu antibiotické politiky.....	34
3.1.4	Antibiotická politika ve veterinární oblasti.....	35
3.1.5	Akční plán Národního antibiotického programu 2011 – 2013 (AP NAP).....	36

3.1.6	Projekty na osvětu odborné a laické veřejnosti.....	37
3.1.6.1	Evropský antibiotický den (EAAD).....	37
3.1.6.2	Antibiotika – ohrožený poklad lidstva	38
	Souhrn	39
	Summary	40
	Seznam použité literatury.....	41

Úvod

Antibiotika jistě mohou být zařazena mezi nejvýznamnější léky, které byly v historii medicíny objeveny. Najednou lidstvo bylo schopno léčit infekční nemoci, které byly do té doby smrtelné. Byl rozšířen názor, že antibiotikum je vhodné podat i v nejasných případech, protože neuškodí. V první polovině minulého století se začala antibiotika používat v klinické praxi a krátce poté se objevila i rezistence bakterií. Upozornil na ni sám objevitel penicilinu, Alexander Fleming, který získal rezistentní mutanty při jeho zkoumání. [1]

Antibiotika se začala používat nejen k terapii infekcí, ale i k profylaktickému podávání. Přidávají se do krmiv jako růstové stimulanty. Navíc lidé tyto preparáty užívají nadměrně a nesprávně. To vše přispívá k selekci rezistentních kmenů, které se v posledních desetiletích staly celosvětovým problémem. [8]

Antibiotika a bakteriální rezistence je téma, které mě již delší dobu zajímá a proto jsem si je zvolila i pro mou závěrečnou práci. Jako absolventka střední zdravotnické školy s praxí v nemocnici, jsem si dobře vědoma potřeby zachování účinnosti antibiotik i toho, jaké dopady může mít jejich neúčinnost. Tento text vznikl proto, že mi není lhostejná budoucnost zdravotnictví, které by bez účinných antimikrobních léčiv mělo značně omezené možnosti při léčbě různých onemocnění.

1 Antibiotika

1.1 Definice antibiotik

Antibiotikum je látka, která usmrcuje mikroorganismy nebo pouze inhibuje jejich růst a množení. Podle toho je můžeme rozdělit na baktericidní (usmrcují) nebo bakteriostatická (inhibují). Původně se tak označovaly látky, které byly produktem mikroorganismů (bakterií nebo hub). Synteticky vyrobené antimikrobiální látky se nazývaly chemoterapeutika. Dnes je celá řada antibiotik připravena chemickou cestou, nebo byl výchozí produkt biologického původu, ale pak se dále upravoval chemicky. Označení antibiotikum se tedy používá pro látky přírodní i syntetické.

Antibiotika patří do skupiny antimikrobiálních látek, kam se řadí i léky antivirové, antiparazitární a antimykotické. [2, 7]

1.2 Historie antibiotik

„Termín antibiotikum pochází od amerického půdního mikrobiologa a objevitele streptomycinu Selmana Waksmana, který jej v roce 1941 navrhl pro tento druh antimikrobiálních látek redaktorovi odborného časopisu Biologic Abstracts.¹“

Ukázalo se, že už ve starověku se z léčebných důvodů přikládaly na rány tkaniny impregnované přírodními látkami, např. plesnivým sojovým mlékem, které pravděpodobně obsahovaly mikroby produkující antibiotikum. [21]

K objevu antibiotik velmi přispěl Robert Koch, který v roce 1881 zavedl pro bakterie pevné živné prostředí, na kterém je bylo možno pěstovat a identifikovat. A když bylo možno bakterie vypěstovat, mohly se na nich testovat potenciaální látky inhibující růst.

¹ LEVY, Stuart B. *Antibiotický paradox: jak se nesprávným používáním antibiotik ruší jejich léčebná moc*. 1. vyd. Praha: Academia, 2007. 312 s. ISBN 978-80-200-1485-6. s. 45

V roce 1888 izoloval německý vědec E. de Freudenrich látku vylučovanou bakterií *Bacillus pyocyaneus* (dnes *Pseudomonas aeruginosa*). Tato látka byla prvním antibiotikem a dostala název pyocyanáza, ale pro její toxicitu mohla být užívána pouze lokálně.

V roce 1928 učinil skotský lékař Alexander Fleming velký objev. Povšiml si, že na jedné staré agarové plotně vyrostla plíseň kolem které jsou lyzovány kolonie stafylokoka. Zanedlouho dokázal, že plíseň skutečně produkuje látku, která dokáže usmrtit bakterie. Nazval ji „penicilin“, protože tuto látku produkovala plíseň *Penicillium notatum*. Fleming ale nedokázal penicilin vyčistit natolik, aby mohl být zkoušen u zvířat nebo u člověka. To se povedlo až týmu anglického patologa Howarda Floreye, ke kterému se připojil i německý biochemik Ernst Chain. Společně vypracovali způsob extrakce účinné látky, její stabilizaci a produkci v potřebném množství. První pokusné nasazení penicilinu se uskutečnilo u obětí požáru klubu Cocanut Grove v Bostonu v prosinci 1942. Až do požáru byl lék sřížen a vyhrazen pro vojenské účely, ale vláda Spojených států ho tehdy uvolnila na léčbu obětí. V roce 1945 dostali Alexander Fleming, Howard Florey a Ernst Chain Nobelovu cenu za medicínu.

První nepenicilinové antibiotikum objevil v roce 1943 Selman Waksman a jeho výzkumný tým. Antibiotikum bylo pojmenováno streptomycin a produkoval jej půdní mikrob *Streptomyces griseus*. Látka dokázala usmrtit původce běžných infekcí, ale její hlavní význam spočíval v tom, že dokázala usmrtit původce tuberkulózy, nedotknutelné *Mycobacterium tuberculosis*. [1, 21]

1.3 Rozdělení antibiotik

1.3.1 Beta – laktamová antibiotika

Charakteristická je pro ně přítomnost čtyřčlenného beta-laktamového kruhu ve strukturálním jádru. Základní podmínkou účinnosti těchto antibiotik je neporušenost beta-laktamového kruhu a schopnost jejich průniku přes buněčnou stěnu. Mechanismus účinku spočívá v inhibici tvorby buněčné stěny tím, že se antibiotikum naváže a zablokuje enzymy potřebné pro její výstavbu (trenspeptidázy, transglykosidázy, karboxypeptidázy). Enzymy, které vážou beta-

laktamová antibiotika se nazývají Penicilin-Binding Proteins (PBP). Nejvýznamnější příčinou rezistence je tvorba inaktivačních enzymů, které hydrolyticky otvírají beta-laktamovou vazbu a tím způsobí neúčinnost antibiotika. Tyto enzymy se obecně nazývají beta-laktamázy. Dále se uplatňuje rezistence spojená se změnou citlivosti cílových enzymů (modifikace struktury nebo syntéza nových PBP) k účinku beta-laktamového antibiotika. Třetím mechanismem rezistence je zhoršování podmínek pro průnik antibiotik buněčnou stěnou.

Tato antibiotika se vyznačují výbornou snášenlivostí, výskyt nežádoucích účinků je nízký, mají nízkou toxicitu, ale mohou mít zkříženou rezistenci a vyvolávat alergické reakce.

Beta-laktamová antibiotika se obvykle rozdělují do několika hlavních skupin: peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. Zvláštní skupinu tvoří inhibitory beta-laktamáz. [2, 5, 7]

1.3.1.1 Peniciliny

Výchozí strukturou všech penicilinových preparátů je kyselina 6-aminopenicilánová. K této kyselině jsou připojeny různé postranní řetězce a skupiny, které mají vliv na vlastnosti jednotlivých penicilinových antibiotik. Peniciliny mají obvykle krátký biologický poločas. Jsou nejdéle používanými antibiotiky.

Přirozené peniciliny mají úzké spektrum účinku. Hlavními zástupci jsou benzylpenicilin a fenoxymetylpenicilin. Jsou indikovány hlavně u infekcí horních cest dýchacích vyvolaných *Streptococcus pyogenes*, dále u infekcí vyvolaných pneumokoky, hemolytickými streptokoky, gonokoky, treponemami atd.

Širokospektré peniciliny se vyznačují širším antimikrobním spektrem. Hlavními představiteli jsou aminopeniciliny. Do této skupiny patří ampicilin a amoxicilin. Obě antibiotika jsou indikována u infekcí způsobených *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*. Převážně citlivé jsou i salmonely, shigely, *Escherichia coli*. Amoxicilin se velmi dobře vstřebává z trávicího traktu, proto se častěji využívá pro perorální podání. Mezi širokospektré peniciliny dále patří karboxypeniciliny a ureidopeniciliny., které u nás byly z důvodu značné rezistence vyřazeny z klinické praxe.

Kombinované peniciliny jsou širokospektré peniciliny (amoxicilin, ticarcilin, ampicilin, piperacilin) kombinované s inhibitory penicilináz (kyselina klavulanová, sulbaktam a tazobaktam). Jsou to účinné léky s širokým terapeutickým použitím, a to i v případech, kdy je původní antibiotikum rezistentní vůči infekčním agens. Lze je ordinovat i u velmi závažných infekcí nebo použít pro cílenou profylaxi.

Rezistentní peniciliny jsou odolné vůči penicilináze. Patří mezi ně např. methicilin (v ČR není registrovaný) a oxacilin. Používají se u vážných stafylokokových infekcí (těžké rané infekce, pneumonie, sepse atp.). Alarmující je výskyt rezistentních kmenů stafylokoků (MRSA – methicilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*).

U antibiotik penicilinové řady jsou nejčastější a také nejzávažnější nežádoucí účinky projevy alergie. Tyto reakce jsou zkřížené mezi jednotlivými penicilinovými preparáty. [2, 5, 7]

1.3.1.2 Cefalosporiny

Základem molekuly cefalosporinů je kyselina 7-aminocefalosporánová. Mají širokospektrou antibakteriální působnost a jejich toxicita vůči makroorganismu je nízká. Podle současné klasifikace se dnes tato antibiotika dělí do čtyř generací na základě určitých kritérií. Prvním je antimikrobní spektrum, druhým kritériem je stupeň a šíře rezistence a třetím jsou farmakologické vlastnosti.

1. generace je nejstarší. Mají vysokou účinnost na grampozitivní (G+) stafylokoky a streptokoky, na gramnegativní (G-) koky působí méně. Jedná se především o infekce respiračního a močového traktu, rané infekce a endokarditidy.

Cefalosporiny 2. generace mají širší antibakteriální spektrum a lépe odolávají beta-laktamázám. Indikovány jsou k léčbě horních a dolních cest dýchacích, infekcí močových cest, infekcí měkkých tkání a kůže.

3. generace má široké spektrum účinnosti, ale s nižším účinkem na G+ mikroorganismy. Odolnost vůči beta-laktamázám je vysoká. Používají se k léčbě středně těžkých a těžkých infekcí, u nozokomiálních nákaz a u infekčních

komplikací vážných onemocnění (poruchy imunity atp.). Tato antibiotika mají přísně rezervní charakter a k jejich použití musí dát souhlas antibiotické středisko.

4. generace cefalosporinů v sobě spojuje účinnost předchozích generací. Jsou značně odolné vůči beta-laktamázám. Mají vysokou účinnost na G- bakterie i na G+ koky, hlavně stafylokoky a streptokoky. Tato antibiotika se používají pouze pro velmi vážné klinické stavy (septické stavy, těžké močové infekce, závažné nozokomiální infekce atp.). Podávají se pouze parenterálně, jsou přísně rezervní a podléhají schválení antibiotického střediska. [2, 7]

1.3.1.3 Monobaktamy

Jediným prakticky používaným antibiotikem v této skupině je aztreonam. Je odolný vůči většině beta-laktamáz.. Účinkuje především na G- mikroorganismy včetně *Pseudomonas aeruginosa*. V praxi se používá k léčbě infekcí horních i dolních cest dýchacích, močových infekcí, septických stavů, osteomyelitid atp. Z důvodu nedostatečného vstřebávání z trávicího traktu se podává pouze parenterálně. [2, 7]

1.3.1.4 Karbapenemy

Tato antibiotika v sobě spojují účinek širokospektrých cefalosporinů a penicilinů a jsou odolná vůči většině beta-laktamáz. Mají velmi široké antibakteriální spektrum. Účinkují na streptokoky, stafylokoky, enterokoky včetně *Pseudomonas aeruginosa* a anaeroby. Lze je využít u těžkých infekčních komplikací, ale pro možnost rychlého nárůstu rezistence se tyto preparáty řadí mezi rezervní. Patří sem imipenem, meropenem a ertapenem. [2]

1.3.2 Amfenikoly

Hlavním představitelem je chloramfenikol, který byl prvním širokospektrým antibiotikem. Mechanismus účinku spočívá v útlumu tvorby buněčných bílkovin, je tedy bakteriostatický. Na gramnegativní mikroorganismy účinkuje lépe než na grampozitivní. Užívá se k léčbě hemofilových infekcí dýchacích cest, pertuse a parapertuse, břišního tyfu, bakteriální meningitidy atd.

Z nežádoucích účinků vystupuje do popředí těžká porucha krvetvorby, ireverzibilní aplastická anemie, která vzniká po opakovaném podání chloramfenikolu. Primární toxicita je nízká. Dnes se chloramfenikol v praxi běžně neužívá, indikován je pouze tehdy, když nelze podat jiné, méně toxické antibiotikum. Místo chloramfenikolu lze podat jeho analog, thiamfenikol, který nezpůsobuje ireverzibilní aplastickou anémii. [2, 7]

1.3.3 Tetracykliny

Jsou bakteriostatická širokospektrá antibiotika s účinkem na grampozitivní i gramnegativní bakterie. Inhibují tvorbu bílkovin na ribosomální úrovni. Jejich vlastní toxicita je nízká, ale mají řadu nežádoucích účinků. Nejčastější jsou gastrointestinální poruchy, fotosenzibilizace, dyskolorizace rostoucích zubů atd. V klinické praxi se používají k léčbě infekcí dýchacích cest. Speciální indikací jsou infekce vyvolané *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, borelióza, leptospiróza atd. Zástupci této skupiny jsou doxycyklin a minocyklin. [2, 7]

1.3.4 Makrolidy

Působí primárně bakteriostaticky a mají relativně úzké spektrum účinnosti. Jsou lékem druhé volby po přirozených penicilínech, zejména při alergii na penicilin. Základním antibiotikem této řady je erytromycin. Používá se při léčbě streptokokových, pneumokokových a stafylokokových infekcí, dále při infekcích mykoplazmatických a chlamydiových. Dále do této skupiny patří roxitromycin, klaritromycin a azitromycin. Mají podobné antibakteriální spektrum, účinky i vlastnosti. [2]

1.3.5 Linkosamidy

Spektrum účinnosti linkosamidů se velmi podobá makrolidům, zahrnuje grampozitivní a anaerobní bakterie. Jsou primárně bakteriostatické a vykazují velmi nízkou toxicitu. Dva hlavní preparáty z této skupiny jsou linkomycin a

klindamycin. V praxi se nejčastěji používají k léčbě stafylokokových infekcí. Klindamycin má vyšší antibakteriální účinnost a výhodnější farmakokinetické vlastnosti. Při dlouhodobějším podávání je zde riziko vzniku postantibiotické kolitidy. [2]

1.3.6 Aminoglykosidy

Aminoglykosidy jsou baktericidní antibiotika. Jejich spektrum účinku je široké. Zahrnuje G+ i G- mikroorganismy u nichž způsobuje inhibici proteinů a vyvolává poškození cytoplazmatické membrány. Je nutné je aplikovat parenterálně, protože po perorálním podání se prakticky nevstřebávají. Na makroorganismus mají výrazný toxický efekt, který je závislý na plazmatické hladině antibiotika. Z toxických účinků je nejvýraznější nefrotoxicita a ototoxicita. Do skupiny aminoglykosidů řadíme streptomycin, který je stále považován za nejdůležitější antituberkulotikum a v jiných indikacích by měl být používán zcela výjimečně. Neomycin a kanamycin jsou dvě antibiotika s velmi podobnými vlastnostmi. Používají se pouze lokálně k léčbě povrchových infekcí kůže a sliznic.

U aminoglykosidů jsou intenzita i rychlost usmrcování bakterií závislé na koncentraci antibiotika. Navíc mají výrazný postantibiotický efekt tzn. že i když plazmatické koncentrace klesnou na nízké hodnoty, stále se uplatňuje inhibiční efekt na bakterie. Za těchto okolností je možné podávat antibiotikum jen jednou denně. Zároveň se tím výrazně snižuje toxický efekt podávané látky. [2, 7]

1.3.7 Peptidy a glykopeptidy

Peptidy se dělí na bacitraciny a polymyxiny. Obecně lze o antibioticích z obou skupin říci, že jsou baktericidní, nevstřebávají se z trávicího traktu, užívají se převážně lokálně a jsou vysoce toxická. Z toxických účinků převládá nefrotoxicita a neurotoxicita. Bacitracin je účinný na grampozitivní bakterie, polymyxiny na gramnegativní bakterie. Polymyxiny se v současné době nepoužívají v klinické praxi.

Glykopeptidy jsou primárně baktericidní. Mechanismem účinku je inhibice syntézy buněčné stěny. Do této skupiny patří vankomycin a teikoplanin.

Vankomycin účinkuje na grampozitivní bakterie. Používá se jen u závažných stafylokokových a enterokokových infekcí. Je výrazně nefrotoxický a ototoxický. Teikoplanin má antibakteriální spektrum blízké vankomycinu, ale má výhodnější farmakokinetické vlastnosti a výrazně nižší toxicitu. [2]

1.3.8 Ansamyciny a streptograminy

Ansamyciny jsou baktericidní látky se širokým spektrem účinku. Lze je aplikovat parenterálně i perorálně, jejich toxicita je nízká. Klinicky se používá pouze rifampicin, rifamycin, rifabutin a rifaximin.

Streptograminy se skládají ze dvou komponent, dalfopristinu a quinopristinu. Inhibují syntézu proteinů na bakteriálních ribosomech. Působí baktericidně na řadu grampozitivních mikroorganismů. Používají se k léčbě nozokomiálních pneumonií a infekcí vyvolaných polyrezistentními G+ bakteriemi. [2]

1.3.9 Oxazolidinony a kyselina fusidová

Oxazolidinony jsou novou skupinou bakteriostatických syntetických látek. Mechanismus účinku je založen na blokaci syntézy proteinů inhibicí tvorby komplexů ribosomů. Patří sem linezolid, který se používá k léčbě nozokomiální pneumonie a infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi. Tento lék je přísně rezervní a jeho užívání je vázáno na povolení antibiotického střediska.

Kyselina fusidová má ve své molekule zabudovanou steroidní strukturu. Používá se k léčbě stafylokokových infekcí. [2]

1.3.10 Sulfonamidy a pyrimidiny

Sulfonamidy jsou bakteriostatické látky s širokým antibakteriálním spektrem. Používají se buď samostatně nebo v kombinaci s pyrimidiny.

Kotrimoxazol je preparát, který obsahuje kombinaci sulfamethoxazolu (sulfonamid) a trimethoprimu (pyrimidin). Obě složky zasahují do metabolismu bakteriální kyseliny listové ve dvou odlišných bodech. Synergismus mezi oběma

preparáty je tak velký, že jsou kombinací inhibovány i mikroorganismy silně rezistentní k sulfonamidům. Kotrimoxazol se používá k léčbě infekcí močového a dýchacího traktu, bakteriémie, kapavky, břišního tyfu a nokardiózy. [2]

1.3.11 Nitroimidazoly a nitrofurany

Nitroimidazoly jsou baktericidní chemoterapeutika účinná především na anaerobní bakterie a protozoa. Zástupci jsou metronidazol a ornidazol. Jsou teratogenní a nesmí se podávat současně s alkoholem.

Nitrofurantoin je hlavním zástupcem nitrofuránových chemoterapeutik. Je bakteriostatický, ve vyšších koncentracích má baktericidní účinek. Klinicky se používá hlavně k léčbě infekcí močových cest, lokálně se užívá v gynekologii. [2]

1.3.12 Chinolony

Chinolony se dělí na nefluorované, fluorované a fluorované s rozšířeným spektrem účinku.

Nefluorované chinolony mají úzké spektrum účinku, působí především na enterobakterie. Dříve se používaly pouze k léčbě močových infekcí. V současné době byly nahrazeny fluorovanými chinolony, které jsou účinnější.

Fluorované chinolony jsou baktericidní látky, jejichž mechanismus účinku spočívá v inhibici bakteriálního enzymu DNA – gyrázy. Mají široké antimikrobní spektrum. Lze je použít u infekcí, které byly vyvolány agens rezistentními na různé antibiotika, pro léčbu infekcí močových cest, horních i dolních cest dýchacích, u těžkých systémových infekcí. Podávání osobám mladším 15 let není doporučeno z důvodu možného nežádoucího inhibičního účinku na růst kostní chrupavky. Do této skupiny chemoterapeutik se řadí norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin.

Mezi fluorochinolony s rozšířeným spektrem účinku patří levofloxacin, který dobře účinkuje na grampozitivní koky a moxifloxacin, který má účinek téměř na kompletní antimikrobní spektrum.

Z nežádoucích účinků se objevují gastrointestinální obtíže, prodloužení QT intervalu, nebezpečí ruptury šlach a poruchy CNS. [2]

1.4 Mechanismus účinku antibiotik

Je několik mechanismů, kterými antibiotika zasahují do životního cyklu mikroorganismů.

1.4.1 Inhibice syntézy buněčné stěny

Buněčná stěna bakterií je odlišná od stěny živočišných buněk, a proto všechny látky, které ji ničí, poškozují nebo brání její tvorbě obvykle mají vysoký stupeň selektivní toxicity. Pro člověka jsou tato antibiotika většinou málo toxická. Pro přežití mikroba je buněčná stěna nezbytně nutná. Zabezpečuje optimální nitrobuněčné prostředí a udržuje jeho tvar. Její poškození nebo inhibice syntézy některé ze součástí vede k lýze buňky. Látky, které působí tímto mechanismem působí jen ve stadiu růstu mikroorganismů a mají baktericidní účinek.

Antibiotikum se naváže na specifické vazebné místo a tím inhibuje transpeptidázy, které jsou nutné k vytvoření peptidoglykanů v buněčné stěně bakterií. K preparátům, které takto působí se řadí: peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy, karbapenemy, vankomycin, bacitracin. [3, 21]

1.4.2 Porucha funkce cytoplazmatické membrány

Pomocí cytoplazmatické membrány jsou ionty a metabolicky potřebné látky koncentrovány uvnitř buňky. Při působení antibiotika dochází k narušení struktury membrány. Porušená permeabilita způsobuje nekoordinované uvolnění iontů a různých metabolitů z buňky. Takto poškozené intracelulární prostředí vede k zániku buňky. Mezi antibiotika, která takto působí řadíme polypeptidy a antifungální polyenová antibiotika. [3, 21]

1.4.3 Inhibice proteosyntézy

Antibiotika ovlivňují syntézu buněčných proteinů různými mechanismy a působí převážně bakteriostaticky. Touto cestou působí aminoglykosidy, chloramfenikol, tetracykliny, makrolidy. [3, 21]

1.4.4 Porucha syntézy nukleových kyselin

Některá antibiotika mohou zasahovat do syntézy nukleových kyselin v různých fázích jejich výstavby. Tento mechanismus účinku ovšem jen minimálně rozlišuje buňku bakteriální od buněk vyšších organismů, proto tyto preparáty mají značný stupeň toxicity. K preparátům, které takto působí patří sulfonamidy, trimetoprim, chinolony, rifampicin. [3, 21]

1.5 Terapeutické podávání antibiotik

Antimikrobní terapie by měla být vždy cílená a racionální. Infekce jsou častou příčinou onemocnění a jedinečnou léčbou dokážeme zachovat účinnost antibiotik a omezit bakteriální rezistenci.

Zcela zásadní pro úspěšnou antimikrobní terapii je včasné a přesné určení diagnózy. K jejímu stanovení je nutné mít informace o lokálních i celkových příznacích onemocnění a provést laboratorní vyšetření. Přesná bakteriologická diagnóza je rozhodujícím ukazatelem cílené terapie. Antibiotika se podávají pouze u prokazaných bakteriálních infekcí, pro léčbu virových infekcí jsou neúčinná.

V praxi se používají dvě formy antibiotické terapie: empirická (iniciální) a cílená terapie.

Lékař, za kterým přichází nebo je přivezen pacient s potížemi, většinou nemá k dispozici průkaz etiologického agens, aby mohl posoudit, zda se jedná o bakteriální infekci a je vhodné nasadit antimikrobní terapii. Ordinance antibiotik se řídí moderními poznatky mikrobiologie a znalostí farmakokinetiky a základních vlastností antibakteriálních léků. Tento terapeutický postup se označuje jako empirický (iniciální). Není to postup ideální a lékař by měl vždy podat lék s nejnižší toxicitou. Při rozhodování, zda podat antibiotikum baktericidní či

bakteriostatické je nutné komplexně zvážit klinický stav pacienta. U těžkých infekcí s rychlým průběhem, u pacientů s imunodeficitem nebo při léčbě imunosupresivy se přednostně podávají baktericidní preparáty. Léčebný efekt po podání baktericidních antibiotik se dostavuje mnohem rychleji, protože přímo usmrcují infekční agens. Bakteriostatické preparáty pouze potlačí množení agens. Léčba antibiotiky by se měla nasadit až po odebrání vzorků k mikrobiologickému vyšetření. [2, 24]

Mnohem lepší terapeutické výsledky jsou při cílené antibiotické terapii, která je podložena bakteriologickou diagnózou a aktuálním testem citlivosti. Cílená léčba umožňuje používat méně nákladná antibiotika s užším spektrem účinku a s minimální rizikem nárůstu rezistence. Cílená terapie navazuje na empirickou léčbu, která se provádí do doby, než je k dispozici mikrobiologický nález s testem citlivosti. [2]

1.5.1 Zásady používání antimikrobních látek

1. Správná volba antimikrobiální látky
2. Optimální a dostatečně dlouhá doba léčby
3. Adekvátní dávkování
4. Optimální kombinace léčiv
5. Monitorování antimikrobiální terapie

1. Správná volba antimikrobiální látky

U akutních infekcí se většinou zahajuje léčba empirická. U život ohrožujících infekcí je nutné co nejrychleji navodit dostatečný účinek i když neznáme původce onemocnění. Jsou indikována širokospektrá antibiotika nebo takové kombinace antibiotik, která pokryjí co nejširší spektrum. Pro správnou volbu antibiotika je důležité znát onemocnění základní i přidružená, zjistit alergické reakce a jiné rizikové faktory. Změny funkce orgánů způsobené např. patologickým stavem, nízkým či vysokým věkem, stavem imunity je nutné dát do souvislosti s farmakologickými vlastnostmi antibiotika, aby se předešlo nežádoucím a toxickým účinkům.

U chronických infekcí lze využít cílenou antibiotickou terapii. Z preparátů vhodných pro léčbu se vybírá ten, který má nejužší spektrum účinku a nejnižší toxicitu. [22]

2. Optimální a dostatečně dlouhá doba léčby

Aby mohla být určena optimální doba léčby, musí lékař znát původce, lokalizaci infekce a stav nemocného. Obvykle trvá léčba nepřetržitě 7-10 dní. U některých chronických procesů (tuberkulóza, osteomyelitida) může léčba trvat i měsíce. Byla vypracována schémata pro jednorázovou léčbu lehčích infekcí (např. kapavka a lues). Tyto postupy mají za cíl snížit riziko nežádoucích účinků, snížit náklady na terapii a zlepšit spolupráci nemocného. Úspěšná terapie se projevívá ústupem klinických i laboratorních známek zánětu. Jedním z hlavních faktorů vzniku rezistentních bakteriálních kmenů je předčasně ukončená antimikrobiální terapie. [22]

3. Adekvátní dávkování

Velikost dávky je dána typem infekce, farmakologickými vlastnostmi antibiotika, aktuálním stavem pacienta, jeho věkem a cestou podání. V klinické praxi se nejčastěji používá dávkování doporučené výrobcem, ale za nejvíce relevantní se považují doporučení vyplývající z nezávislých klinických studií. Je to z důvodu, že dávkování výrobce může být ovlivněno komerčními zájmy firmy.

Antibiotika se mohou aplikovat parenterálně a perorálně. Parenterální aplikaci se dává přednost u těžkých systémových infekcí (např. sepse) a tam, kde stav nemocného neumožňuje jiný druh aplikace nebo po perorálním podání nelze dosáhnout dostatečné koncentrace v místě infekce. Perorální aplikace je určena pro léčbu lehkých a středně těžkých infekcí. Základním předpokladem pro tento druh aplikace je dostatečná biologická dostupnost antibiotika. Perorálně podávaná antibiotika sice tolik nezatěžují pacienta, ale ztěžují kontrolu dávkování a vstřebávání, které je hodně ovlivněno množstvím a druhem požití potravy. Sekvenční terapie je zahájena injekčním podáním léku a po 2-3 dnech se přechází na podávání perorální. [2, 22]

4. Optimální kombinace léčiv

V některých případech je výhodné použít kombinaci dvou a více antibiotik současně. Kombinace je indikována u empirické terapie těžkých infekcí (sepsy). Má za cíl pokrýt celé spektrum možných původců. Kombinací antibiotik lze dosáhnout posílení účinku (synergismu) obou látek, je možné ji použít jako prevenci rychlého rozvoje rezistence tam, kde by podání jednoho antibiotika pravděpodobně vedlo k vývoji rezistence (tuberkulóza). Díky kombinaci preparátů se mohou snížit dávky toxických antibiotik při zachování účinku. Na druhou stranu, kombinace antibiotik mohou snížit výsledný účinek např. při současném podávání baktericidních a bakteriostatických preparátů. [22]

5. Monitorování antimikrobiální terapie

Základním principem je sledování klinického stavu nemocného. Je nutné dávat pozor na známky selhávání terapie a vznik nežádoucích až toxických účinků. U některých druhů antibiotik je doporučeno monitorování plazmatických koncentrací. [22]

1.6 Antimikrobní profylaxe

Antibiotická profylaxe se používá zejména v chirurgii k prevenci pooperační rané a dutinové infekce způsobené endogenní či exogenní flórou. I přes dodržování správné operační techniky a zásad asepse hrozí riziko infekce u chirurgických výkonů lokalizovaných v blízkosti sliznic osídlených mikroby. Při profylaktickém podávání antibiotik se dodnes v základních rysech využívá Málkova principu chráněného koagula, který je založen na vytvoření baktericidní hladiny antibiotika v koagulu, které se vytváří peroperačně v ráně a na operovaných plochách. [12, 17, 18]

Profylaxe je indikována u pacientů, kteří jsou zvýšeně náchylní k infekci (imunodeficiencie, onkologické onemocnění, malnutrice, diabetes mellitus atd.). Provádí se u výkonů, kde lze předpokládat vysoké riziko kontaminace (operace GIT, urogenitálního, respiračního traktu, otevřená poranění...), dále u výkonů, kde není riziko kontaminace vysoké, ale mělo by pro nemocného vážné následky

(např. transplantace) a u výkonů a transplantací cizorodého materiálu (kloubní, chlopenní náhrady atp.) [12, 17]

1.6.1 Zásady profylaxe

- Podané antibiotikum musí mít spektrum účinné na nejčastější patogeny vyskytující se v lokalitě operačního zákroku a na patogeny přítomné na daném oddělení (znát výskyt rezistentních kmenů).
- K profylaxi jsou nejvhodnější antibiotika baktericidní, netoxická, s vhodnými farmakokinetickými vlastnostmi (musí vytvořit dostatečnou koncentraci v cílové tkáni). Nejčastěji se podávají intravenózně.
- Optimálně se antibiotikum aplikuje intravenózně 20-30 minut před incízí, nejčastěji během úvodu do anestezie.
- Pokud je doba trvání výkonu delší než dvě hodiny, je vhodné podat další dávku v závislosti na poločasu daného antibiotika. Opakované peroperační podání je také vhodné při velkých ztrátách krve.
- Profylaxe má být krátkodobá, nejvýše 24 hodin, ale v řadě případů postačí i jednorázová aplikace. Profylaktické podávání antibiotika delší než tři dny rozhodně nemá význam. Při delším podávání, při terapii infekčních komplikací, by mělo být zvoleno jiné, cílené antibiotikum, určené na základě citlivosti.
- K profylaxi by se měl použít takový preparát, který se nepoužívá k běžné terapii. [12, 17, 18, 23, 31]

V závislosti na druhu výkonu lze za vhodná antibiotika považovat cefalosporiny 1. a 2. generace, aminopeniciliny s inhibitory beta-laktamáz, imidazoly. Ostatní preparáty jsou pro chirurgickou profylaxi nevhodné nebo použitelné zcela výjimečně (prokázaná rezistence infekčního agens na výše uvedené preparáty). [12, 17, 23]

Schéma profylaktického podávání antibiotik je nutné obměňovat a modernizovat z důvodu rizika vzniku rezistence. Je třeba průběžně hodnotit

klinickou účinnost antibiotika na základě trendů ve výskytu infekcí v místě operačního výkonu, včetně změn v jejich etiologii a citlivosti původců. [12, 18]

2 Bakteriální rezistence

Světová zdravotnická organizace definuje rezistenci na antibiotika jako schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace příslušného antimikrobního preparátu.

Výrazný léčebný účinek antibiotik na dříve smrtelné nemoci probudil velké naděje. Začala se užívat i na nevýrazné příznaky onemocnění, se kterými by se běžně vypořádal imunitní systém. Veřejnost si myslela, že se objevil zázračný lék. Intenzivní a dlouhodobé užívání antibiotik však mělo neočekávané následky v podobě selekce rezistentních kmenů, které již antibiotika nemohla usmrtit. Mnoho patogenních bakterií dříve citlivých k antibiotiku je dnes rezistentních. Někdy i k několika současně podaným antibiotikům. V období intenzivní antimikrobní terapie nabývá fenomén bakteriální rezistence mimořádného významu a současně se stává významným celospolečenským problémem.

Geny rezistence ale nejsou novinkou. Z různých výzkumných prací vyplynulo, že geny rezistence existovaly už před objevením a klinickým využitím antibiotik. V nízké frekvenci se vyskytovaly u bakterií v prostředí dlouho předtím, než se přenesly do bakterií vyvolávajících onemocnění člověka. Některé údaje nasvědčují, že geny rezistence pocházejí od přirozených producentů antibiotik, kteří se musí chránit před účinkem vlastních produktů. I přes to, že používání antibiotik geny rezistence nestvořilo, zcela jistě umožnilo jejich zmnožení a zmnožení rezistentních bakterií. [1]

2.1 Příčiny vzestupu a šíření rezistence

Vzestup rezistence je vyvolán vysokou spotřebou antibiotik, zejména jejich nevhodným, zbytečným nebo neoprávněným používáním. Výsledky studií zaměřených na praxi v předepisování antibiotik ukazují, že k nevhodné preskripci dochází v 50 – 80 %. Podle současných znalostí ovlivňuje spotřebu a přístupy k používání antibiotik řada socioekonomických a kulturních faktorů, které nemají racionální medicínský podklad. Nezřídka se stává, že preskripce antibiotika je

ovlivněna nátlakem pacienta či marketingovou strategií farmaceutického průmyslu.

Velký význam pro vznik rezistentních mutant má také používání antibiotik v zemědělství. Antibiotika se používají pro léčbu a profylaxi infekčních onemocnění hospodářských zvířat, ale také se v subterapeutických dávkách přidávají do krmiva jako prostředek pro podporu růstu (v EU zakázáno od roku 2005). [1, 26]

2.2 Druhy rezistence

Rezistence na antibiotika se dělí na přirozenou (primární) a získanou (sekundární).

Přirozená rezistence

Přirozená rezistence je geneticky podmíněná necitlivost na určité antibiotikum bez ohledu na předchozí kontakt s tímto antibiotikem. Je dána druhem a přirozenými vlastnostmi bakterie. Jsou odolné, protože nemají cílovou strukturu, na kterou by antibiotikum mohlo působit nebo nemá transportní systém, který by látku dopravil do buňky nebo buněčná stěna jednoduše nevpustí lék dovnitř. Příkladem primární rezistence je např. rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na penicilin nebo rezistence *Neisseria gonorrhoeae* na vankomycin. [2, 6, 8]

Získaná rezistence

Získaná rezistence představuje závažnější medicínský problém. Vzniká nejčastěji v průběhu dlouhodobé a nekontrolované antimikrobní terapie nebo následkem nevhodné antibiotické profylaxe. Původně citlivá bakteriální populace se stává k preparátu rezistentní. [2]

2.3 Podstata vzniku rezistence

Rezistence mikroorganismů na antimikrobní preparáty může vzniknout buď fenotypickou adaptací nebo genetickými změnami.

2.3.1 Fenotypická adaptace

Fenotypická adaptace znamená přizpůsobení bakterií změněným metabolickým pochodům. Pravděpodobně se jedná o potlačení některých represoricky působících genů a následné uvolnění nových metabolických pochodů. Tyto změny jsou jen částečné a přechodné. Patří sem např. rezistence podmíněná indukcí tvorby penicilinázy v prostředí s penicilinem. Fenotypickou adaptací lze překonat vyššími dávkami antibiotika nebo úplně vysadit antibiotikum a tím obnovit původní metabolické pochody. Tento způsob vzniku rezistence je relativně málo významný. [2]

2.3.2 Genetické změny

Genetické změny jsou způsobeny modifikací genu na chromozomu nebo převzetím genetického materiálu.

2.3.2.1 Změny v chromozomu

Ke změnám v chromozomu, mutacím, dochází při množení buněk. Frekvence mutantů u bakterií je asi 10^8 . Takto zakódovaná rezistence má trvalý charakter a zákonitě se přenáší na potomstvo. Jedná se o příklad evoluce přirozenou selekcí dle Darwina. Tento způsob přenosu rezistence se nazývá vertikální. [2, 6]

2.3.2.2 Extrachromozomální rezistence

Extrachromozomální rezistence vzniká převzetím genetického materiálu od rezistentních buněk. Geny rezistence nejsou uloženy na chromozomu, ale mimo něj. Jejich přenos mezi bakteriemi se děje konjugací, transpozicí, transdukcí a transformací volnou DNA. Těmto způsobům přenosu se říká horizontální přenos. [2]

Konjugace

Během evoluce bakterie získaly dodatečnou genetickou informaci ve formě plasmidů. Plasmid je malá kruhová molekula DNA, přirozeně se vyskytující v cytoplazmě bakterií, která je schopná replikace. Mohou nést 3 - 300 různých přídatných genů a jedna buňka může obsahovat až tisíc kopií jednoho

plasmidu nebo několik různých plasmidů. Kódují v sobě doplňující vlastnosti, které mohou být pro buňku důležité. Je několik typů plasmidů, pro přenos rezistence jsou důležité R – plasmidy (Plasmidy nesoucí geny rezistence) a F – plasmidy (také fertilitní plasmidy). Uplatňují při jednom typu horizontální výměny genetické informace, nazývaném konjugace. Tímto způsobem se snadno šíří mezi bakteriemi. Buňka, která nese plasmid vytváří jemný bílkovinný útvar zvaný „pilus“, který, se dotkne jiné bakterie. Tím vytvoří cytoplasmatický můstek. Poté dárcovská bakterie vytvoří kopii svého plasmidu a vytvořeným můstkem ji předá druhé bakterii. Výsledkem je nově rezistentní kmen s novou schopností být dárce. Za vznik pilů jsou odpovědné F-plasmidy. [1, 27]

Transpozice

Transpozon (také transpozibilní element) je malý segment DNA schopný měnit svou pozici v genomu. Na rozdíl od plasmidu nepotřebují pro přežívání a množení hostitelskou buňku. Může se přesouvat z jednoho úseku DNA, jako je plasmid nebo chromosom, na jiný úsek. Stejně tak se přesouvá z jedné bakteriální buňky do druhé. Tento přesun se nazývá transpozice. [1, 29]

Transdukce

Geny rezistence také mohou přenášet bakteriální viry – bakteriofágy (fágy). Bakterie musí mít na membráně specifické vazebné místo, aby se fág mohl přichytit a infikovat ji. Po navázání fág injikuje svou DNA do buňky. Buď DNA buňku zabije nebo si najde místo na chromozomu a včlení se do něj. Přenos DNA tímto způsobem se nazývá transdukce. [1]

Transformace

Geny se mohou přenášet i prostou DNA. Recipientní bakterie získá úseky volné DNA z jiné bakterie, které se potom začlení do genetické informace recipientní buňky. Takto lze vysvětlit např. náhlý výskyt pneumokoků rezistentních k penicilinu. Způsob tohoto přenosu se nazývá transformace a zpravidla probíhá bez přímého kontaktu dárce a příjemce. Tím se zásadně liší od zbylých způsobů horizontálního přenosu. [1, 28]

2.4 Mechanismy rezistence

2.4.1 Změna v místě působení antibiotika

Většina antibiotik se váže na enzymy bakteriální buňky a tím ovlivňuje její metabolické pochody. Při změně v lokusu nukleové kyseliny, na kterém dochází k vazbě antibiotika, se pozmění receptorové místo. Buňka produkuje jiný enzym, který již antibiotikum nedokáže inhibovat. Takto vzniká rezistence např. na sulfonamidy a trimetoprim. [1, 2]

2.4.2 Omezení vstupu antibiotika do buňky

Aby bylo antibiotikum účinné, musí se dostat do buňky. Některá antibiotika využívají k přenosu vlastní transportní systém buňky. Bakterie se průniku antimikrobní látky brání změnou molekul přenašeče. Tento mechanismus lze překonat zvýšením koncentrace antibiotika v prostředí. Ale pokud působí omezení průniku současně s jiným mechanismem, může navodit vysokou rezistenci, kterou nelze překonat zvýšenou koncentrací antibiotika. Tento mechanismus rezistence působí např. na beta-laktamová antibiotika, aminoglykosidy, sulfonamidy. [1, 2, 8]

2.4.3 Změna cílové struktury

Dalším mechanismem rezistence je modifikace cílového místa zásahu antibiotika. Jako příklad lze uvést modifikaci proteinů vázajících penicilin (PBP), které tak znemožní vazbu beta-laktamových antibiotik na tyto enzymy. [1, 2]

2.4.4 Bakteriální eflux

Bakterie se proti zániku brání vyčerpáváním antibiotika z intracelulárního prostoru buňky. Pomyslnou „pumpu“ tvoří bílkovina produkovaná genem rezistence a ke své činnosti využívá energii buňky. Eflux je velmi účinným

mechanismem, rezistentní buňky přežívají až stonásobnou koncentraci tetracyklinu. Dále působí na erytromycin, chloramfenikol, ciprofloxacin atd. [1, 2]

2.4.5 Produkce inaktivačních enzymů

Rezistentní kmeny produkují zvláštní destruktivní nebo modifikující enzymy, které činí molekuly antibiotika neúčinnými. Tyto enzymy jsou specifické pro určitá antibiotika. Beta-laktamázy jsou nejlépe prostudované enzymy. U beta-laktamových antibiotik vyvolávají hydrolýzu beta-laktamového kruhu a jsou nejčastější příčinou rezistence k těmto antibiotikům. Produkují je grampozitivní i gramnegativní mikroorganismy. Tímto mechanismem jsou dále inaktivovány např. aminoglykosidy. [1, 2]

2.5 Vlastnosti rezistentních mutant

Změna genotypu, která způsobuje rezistenci na dané antibiotikum, může být spojena se změnami i jiných vlastností.

2.5.1 Zkřížená rezistence

Bakterie, které jsou rezistentní proti jedné antimikrobní látce, mohou získat rezistenci současně i k dalším chemicky podobným látkám. Příkladem jsou třeba sulfonamidy. Vyvine-li se rezistence na jeden preparát, platí i pro ostatní sulfonamidové preparáty. Podobně se zkřížená rezistence vyskytuje i mezi jednotlivými tetracykliny, nitrofurany, makrolidy atd. U všech těchto preparátů se jedná o vysoký stupeň zkřížené rezistence, tzn. že stupeň rezistence k jednomu preparátu je téměř stejně vysoký, jako vůči druhému.

Existuje i částečně zkřížená rezistence. Byla objevena mezi neomycinem, streptomycinem a kanamycinem a je různě vysokého stupně. Pokud se vyskytuje bakteriální rezistence současně k několika chemicky nepodobným antibiotikům, nazývá se sdružená rezistence. Současná rezistence na 3-6 antibiotik se označuje jako multirezistence, pokud vznikla rezistence na více než 6 antibiotik, jedná se o polyrezistenci. [2]

2.5.2 Virulence

Mutace vznikající ve smyslu rezistence zpravidla nemají vliv na stupeň virulence. Avšak u některých rezistentních mutant lze pozorovat snížení virulence. [2]

2.5.3 Mikrobiální perzistence

Je to výskyt genotypicky citlivých, ale fenotypicky rezistentních bakterií, tzn. že mikroorganismy přežívají ve tkáních i pod vlivem antibiotika, přestože in vitro jsou bakterie na danou antimikrobní látku citlivé. Příčinou tohoto jevu dochází k relapsům některých infekcí (tuberkulóza, břišní tyfus, lues atd.). Klinický relaps může nastat za několik dní, týdnů, měsíců někdy i za několik let, když se buňky uvolní z tkání nebo se vrátí do svého původního stavu. Předpokládá se, že bakterie jsou lokalizovány v buňkách makroorganismu a tím jsou chráněny před vlivem léků nebo přežívají ve stavu necitlivém k antibiotiku (tzv. L-formy bakterií). Z tohoto důvodu je nutná léčba dostatečně dlouhá, pokračující i po klinickém zlepšení. Příkladem je léčba tuberkulózy, která probíhá ještě několik měsíců po klinické remisi. [2]

2.5.4 Tolerance

Bakteriální buňky se mohou nacházet ve zvláštním metabolicko-morfologickém stavu, kdy tolerují přítomnost i velkého množství antibiotika. [2]

3 Antibiotická politika

Světová zdravotnická organizace definuje antibiotickou politiku jako souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe infekcí při maximálním omezení rizika vzestupu antibiotické rezistence. [26]

3.1 Národní program antibiotické politiky

Rezistence na antimikrobní látky je globální hrozbou pro zdravotní stav populace. Celosvětově se rozšiřuje a narůstá rezistence významných bakteriálních patogenů vyvolávajících obtížně léčitelné infekce, které prokazatelně zvyšují morbiditu a mortalitu. Dlouho se antibiotická rezistence vyskytovala jen na některých specializovaných pracovištích (JIP a ARO), které měly vysokou spotřebu antibiotik. V osmdesátých letech došlo u běžných bakteriálních patogenů v komunitě k rychlému nárůstu rezistence. Od devadesátých let neexistují oblasti, v nichž by rezistence bakterií nebyla reálnou hrozbou. Bez plošných intervencí se zaměřením na omezení spotřeby antibiotik a důslednou kontrolu infekcí nelze ovlivnit rozšiřující se rezistenci.

Podle současných znalostí ovlivňuje přístupy k používání antibiotik řada socioekonomických a kulturních faktorů, které nemají racionální medicínský podklad. Intervence zaměřené na snížení spotřeby antibiotik musí zároveň zasáhnout zdravotnické odborníky i laickou veřejnost. Intervenční programy musí být nezávislé na farmaceutickém průmyslu, který je motivován primárně ekonomicky, ale výrazně ovlivňuje zvyklosti v používání antibiotik. Jejich financování musí být zajištěno z veřejných zdrojů s účinnou podporou státu.

„Intervenční programy jsou hlavním nástrojem pro ovlivňování kvality používání antibiotik ve shodě s kritérii správné antibiotické praxe při praktickém uskutečňování antibiotické politiky.“¹

3.1.1 Světové a evropské aktivity

V polovině devadesátých let minulého století byly v USA zahájeny první kroky vedoucí ke komplexnímu řešení problému rezistence na základě dokumentu „Report of the ASM task force on antibiotic resistance“. Dokument vypracovali odborníci z Centrum for Diseases Control and Prevention (CDC).

Světová zdravotnická organizace vydala v roce 2000 dokument „WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance“. Zde označila

¹ *Národní program antibiotické politiky* [online]. 2010-06-07 [cit. 2012-05-07]. Dostupné z: <http://www.nemocnicepribram.cz/pdf/NAPAP_VR.pdf>

antibiotickou rezistenci za prioritní celosvětový problém ohrožující lidské zdraví, který je příčinou rozsáhlých ekonomických škod. V tomto dokumentu WHO vyzývá k řešení problému rezistence na mezinárodní, národní i lokální úrovni prostřednictvím mezioborové spolupráce příslušných odborníků, organizátorů zdravotnictví a zemědělství a dalších subjektů včetně pacientů. Vytvoření národní a mezinárodní mezioborové skupiny je základním předpokladem k úspěchu. [26]

3.1.2 Situace v České republice

Nebezpečné fenomény antibiotické rezistence byly prokázány i v České republice, avšak v porovnání s některými evropskými zeměmi (Itálie, Španělsko) je stav rezistence poměrně příznivý. Ovšem trendy zaznamenané v systému plošné surveillance jsou znepokojivé. V důsledku změn v organizaci a financování zdravotnictví v průběhu devadesátých let vzrostla spotřeba antibiotik, aniž by došlo k podstatným změnám v epidemiologii infekčních nemocí. V druhé polovině devadesátých let byl u nás poprvé zaznamenán trend zvyšující se rezistence hlavních bakteriálních patogenů v nemocnici i komunitě. [26]

3.1.2.1 Centrální koordinační skupina Národního antibiotického programu (CKS NAP)

CKS NAP je mezioborová a mezisektorová koordinační skupina, která slouží jako poradní orgán ministra zdravotnictví. Formuluje dlouhodobou strategii NAP a připravuje jeho akční plány, navrhuje podmínky jejich realizace a nezbytné zdroje. Na realizaci projektů dohlíží a hodnotí jejich výsledky. Ve spolupráci se Subkomisí pro antibiotickou politiku navrhuje zásady národní antibiotické politiky a podporuje jejich implementaci. Koordinuje spolupráci všech subjektů zainteresovaných v oblasti používání antibiotik, prevence a kontroly antibiotické rezistence. V oblasti racionálního používání antibiotik a mikrobiální rezistence koordinuje informování a vzdělávání odborné i laické veřejnosti nezávisle na farmaceutickém průmyslu. Částečně se podílí na přípravě legislativního a metodického zajištění činnosti NAP. [13, 15]

3.1.2.2 Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP)

SKAP vznikla v roce 1997 a je součástí organizační struktury České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP). Pro činnost Národního antibiotického programu (NAP) reprezentuje expertní zázemí v oblasti antimikrobních léčiv a antibiotické rezistence, připravuje nezávislé doporučené postupy (léčba a profylaxe vybraných skupin infekcí, konsensus používání antibiotik, prevence a kontrola antibiotické rezistence). Před publikací jsou doporučené postupy vždy oponovány všemi odbornými společnostmi ČLS JEP a akceptovány jejím předsednictvem. SKAP formuluje zásady národní antibiotické politiky, sdružuje experty z různých odborných společností v oborech lékařská mikrobiologie, epidemiologie a hygiena, klinická farmacie, klinická farmakologie, infekční lékařství, dětské lékařství, všeobecné praktické lékařství, praktické lékařství pro děti a dorost. Dále jsou jejími členy zástupci veterinární medicíny, Generální ředitelství Evropské komise pro zdraví a ochranu spotřebitele a národní zástupce pro agendu antibiotické rezistence pro Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC). Díky tomu má SKAP požadovaný mezioborový a mezisektorový charakter. Tím fakticky plní úlohu národní koordinační skupiny tak, jak to požadovala Světová zdravotnická organizace (WHO) a Evropská unie (EU). [11, 16]

3.1.2.3 Antibiotická střediska (ATB střediska)

ATB střediska jsou výkonnou strukturou Národního antibiotického programu. Svou činností zajišťují:

- Kontrolují a aktivně ovlivňují dodržování zásad správné antibiotické praxe (konzultační činnost na úrovni nemocniční i ambulantní péče).
- Sledují a analyzují údaje o lokální a regionální epidemiologii antibiotické rezistence, sledují ukazatele spotřeby a používání antibiotik.
- Poskytují podklady pro národní i mezinárodní surveillance antibiotické rezistence.

- Koordinují vytváření a aktualizaci lokálních postupů pro používání antibiotik, které vycházejí z doporučení garantovaných Subkomisí pro antibiotickou politiku ČLS JEP.
- Zajišťují informování a vzdělávání odborné i laické veřejnosti.

ATB střediska zajišťují ve své oblasti vysokou kvalitu používání antibiotik s cílem omezit nárůst rezistence. Vytvářejí síť lokálních pracovišť zřízených převážně v rámci pracovišť klinické mikrobiologie a napojených na centrální strukturu – Národní referenční laboratoř pro antibiotika (NRL/ATB). V terénní zdravotnické praxi prakticky realizují základní funkce antibiotické politiky. Činnost antibiotických středisek upravuje „Metodický pokyn pro činnost antibiotických středisek v ČR“. [11, 14]

3.1.2.4 Pracovní skupina pro monitorování rezistence (PSMR)

Prostřednictvím surveillance – systematického a trvalého sběru dat o antibiotické rezistenci, získává PSMR objektivní a nezávislé údaje o aktuálním stavu a trendech antibiotické rezistence hlavních bakteriálních původců infekčních onemocnění. Byla zřízena v roce 1990 při NRL/ATB Státního zdravotního ústavu (SZÚ) v Praze. PSMR sdružuje od roku 2011 zástupce 54 mikrobiologických laboratoří z území celé ČR, jejichž spádová oblast zahrnuje asi 87 % populace. Účast v PSMR je dobrovolná a její projekty jsou striktně nezávislé. [19]

3.1.3 Priority Národního programu antibiotické politiky

Priority vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU.

- **Surveillance antibiotické rezistence.** V našich podmínkách ji koordinuje Pracovní skupina pro monitorování rezistence složená z vedoucích pracovníků zapojených antibiotických středisek. Surveillance je nezbytná pro průběžné získávání informací o stavu a trendech v rezistenci. Tento

system je od roku 2000 napojen na nezávislý Evropský systém surveillance antibiotické rezistence (EARS – Net).

- **Surveillance spotřeby antibiotik.** Shromažďuje informace o spotřebě antibiotik podle geografického a demografického principu (lokální, regionální a národní úroveň, hodnocení spotřeby na počet obyvatel). Dostupnost údajů o spotřebě antibiotik je v ČR špatná, svázaná s administrativními omezeními. V důsledku toho u nás rutinní surveillance spotřeby antibiotik neexistuje.
- **Ovlivňování kvality používání antibiotik.** Cílem je dosáhnout optimalizace antibiotické terapie i profylaxe ve smyslu její klinické účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivity a omezování rizika vzestupu rezistence. Předpokladem pro provádění intervencí je existence doporučených postupů, které připravuje Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP.
- **Vzdělávání odborné a laické veřejnosti.** Zásadní význam pro omezení spotřeby antibiotik má vzdělávání veřejnosti ve správném používání antibiotik. Tyto intervence musí být nezávislé na farmaceutickém průmyslu.
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů.** Šíření rezistentních kmenů bakterií v relativně uzavřených skupinách (předškolní zařízení, školy, vojenská zařízení atd.) napomáhá vzestupu rezistence. K nejvýraznějšímu šíření dochází mezi pacienty a personálem v nemocnicích a jiných zdravotnických zařízeních. K omezení šíření rezistentních kmenů jsou potřeba zásady účinné kontroly infekcí, zejména nozokomiálních a účinná ochrana proti šíření multirezistentních kmenů mezi pacienty. [26]

3.1.4 Antibiotická politika ve veterinární oblasti

Šíření antibiotické rezistence ve veterinární oblasti je úzce spjato se stavem rezistence v oblasti humánní a pro účinnou kontrolu antibiotické rezistence je důležité, aby tyto dvě složky spolupracovaly. K přenosu rezistence

dochází přímým přenosem rezistentních mikroorganismů (konzumací živočišných potravin, kontaktem se zvířaty), popř. si mikroorganismy předávají geny rezistence mezi sebou. Chybné používání antibiotik ve veterinární medicíně je spojováno hlavně se špatnou preskripcí, často zbytečnou antibiotickou profylaxí, případně s používáním subterapeutických dávek. Antibiotika se také využívají jako růstové stimulanty. V EU je tato praxe od roku 2005 zakázána. Rezidua antibiotik v potravinách živočišného původu, která zvyšují expozici obyvatelstva antibiotikům, mohou taktéž přispívat ke vzniku rezistence. I ve veterinární medicíně se používají indikační omezení. Na základě těchto omezení by některá antibiotika měla být použita až po stanovení citlivosti. Je důležité dodržovat zoohygienická opatření v hospodářských chovech (včetně vakcinačních programů) a klást důraz na bezpečnost potravin.

V roce 1999 byla zřízena veterinární antibiotická střediska, která provádí zejména diagnostiku původců infekčního onemocnění, vyšetření jejich citlivosti a následné monitorování stavu jejich rezistence. V ČR celkem působí 10 veterinárních středisek, které řídí Státní veterinární správa ČR a Národní referenční laboratoř pro monitorování rezistence. [26]

3.1.5 Akční plán Národního antibiotického programu 2011 – 2013 (AP NAP)

Narůstající a rychle se šířící rezistencí mikrobů je vážně ohrožena účinnost antibiotik. Tato situace se týká většiny evropských zemí, včetně ČR, kde je situace některých patogenů velmi nepříznivá. Bakteriální rezistence má významný podíl na zvýšení morbidit, mortality i nákladů na zdravotní péči. Je tak ohroženo bezpečí pacientů i finanční udržitelnost zdravotnického systému. Odhaduje se, že za nevhodnou preskripci antibiotik zdravotnictví zaplatí 1 – 1,5 miliardy Kč ročně. [30]

„Tento stav vyžaduje neodkladnou implementaci systémových, odborně kompetentních a nákladově efektivních opatření na národní, regionální i lokální úrovni, ve shodě s principy deklarovanými v Doporučení Rady EU (2002/77/ES) o obezřetném používání antimikrobiálních látek v lékařství a Doporučení Rady EU

ze dne 9. června 2009 o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01).¹“

Centrální koordinační skupina Národního antibiotického programu identifikovala jedenáct prioritních oblastí, které jsou předmětem Akčního plánu Národního antibiotického programu pro období 2011 – 2013:

1. Surveillance antibiotické rezistence v humánní i veterinární oblasti
2. Surveillance spotřeby antibiotik v humánní i veterinární oblasti
3. Doporučené postupy pro používání antibiotik a kontrolu antibiotické rezistence
4. Indikátory kvality používání antibiotik
5. Podpora racionální preskripce antibiotik a kontrola antibiotické rezistence v primární a ambulantní péči
6. Implementace nemocničních antibiotických programů
7. Zlepšení informovanosti a posílení spoluzodpovědnosti laické veřejnosti za zachování účinnosti antibiotik a omezení šíření antibiotické rezistence
8. Inovace činnosti antibiotických středisek
9. Informační podpora a propagace činnosti NAP
10. Vzdělávání předepisujících lékařů a zdravotnického personálu v uvážlivém používání antibiotik a kontrole antibiotické rezistence
11. Agenda infekcí spojených se zdravotní péčí [20]

3.1.6 Projekty na osvětu odborné a laické veřejnosti

3.1.6.1 Evropský antibiotický den (EAAD)

Tato iniciativa je zaměřena na odbornou i laickou veřejnost. Hlavním cílem je podpora zodpovědného zacházení a antibiotiky a upozornění na rizika spojená s jejich nevhodným užíváním. EAAD každoročně připadá na 18.

¹ Akční plán Národního antibiotického programu pro období 2011 – 2013 [online]. [cit. 2012-05-08]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/uploads/AP_NAP_2011_2013.pdf>

listopadu a od roku 2008 je jeho příprava koordinována Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí. [25]

3.1.6.2 Antibiotika – ohrožený poklad lidstva

Výstava s tímto názvem se konala od 22. června do 31. října 2011 v nové budově Národního muzea v Praze. Výstava měla srozumitelnou a názornou cestou poskytnout dostatečné informace a poučení o jinak odborně složitém tématu. Cílem akce bylo upozornit odbornou i laickou veřejnost na hrozby plynoucí z neracionálního užívání antibiotik. Hlavním organizátorem byla Kancelář Světové zdravotnické organizace v ČR ve spolupráci s Národním muzeem a Zdravotnickým muzeem Národní lékařské knihovny. Odborným garantem byla Česká lékařská společnost J. E. Purkyně a její Subkomise pro antibiotickou politiku. [9, 10]

Souhrn

Cílem práce bylo poukázat na fungování antibiotické politiky v České republice, ale je zde krátce pojednáno i o evropských a světových aktivitách, ze kterých náš program vychází. Je zde popsán Národní antibiotický program, jehož cílem je zajištění dlouhodobě dostupné, účinné, bezpečné a nákladově efektivní antibiotické léčby infekčních onemocnění. Součástí antibiotické politiky jsou také různé skupiny lidí, např. Centrální koordinační skupina Národního antibiotického programu, Subkomise pro antibiotickou politiku a jiné, jejichž funkce je v práci také popsána. Jsou zde uvedeny priority NAP a hlavní oblasti, kterými se zabývá Akční plán NAP 2011 – 2013.

V práci je zařazena část, která definuje antibiotika, popisuje jejich historii, rozdělení a mechanismus účinku. Také je zde vysvětlen rozdíl mezi terapeutickým a profylaktickým podáváním antibiotik a hlavní zásady jejich použití. Další část popisuje problematiku bakteriální rezistence. Zabývá se příčinou, podstatou vzniku, mechanismy rezistence a dalšími aspekty, které je nutné znát, aby mohl být systém antibiotické politiky dobře pochopen.

Summary

The aim of this work was to highlight the functioning of the Antibiotic Policy in the Czech Republic but there is also shortly discussed the European and the international activities on which is our program based. There is described the National Antibiotic Program aimed at assuring long-term availability, forceful, safe and cost effective of the antibiotic treatment of infectious diseases. There are also various groups of people in Antibiotic Policies such as the Central Coordination Group of the National Antibiotic Programme, Subcommittee for the Antibiotic Policy and others whose function is also described here. There are stated the priorities of the NAP and the main areas with which the NAP Action Plan 2011 - 2013 is deal with.

The work includes the part of definition of the antibiotics, the description of its history, the distribution and the mechanism of its effect. There is also explained the difference between therapeutic and prophylactic administration of antibiotics and the main principles of their use. The next part describes the problem of bacterial resistance. It deals with the source, the essence of antibiotics, the mechanisms of resistance and the other aspects that are needed to know to be a system of Antibiotic Policy well understood.

Seznam použité literatury

Monografie:

1. LEVY, Stuart B. *Antibiotický paradox: jak se nesprávným používáním antibiotik ruší jejich léčebná moc*. 1. vyd. Praha: Academia, 2007. 312 s. ISBN 978-80-200-1485-6
2. LOCHMANN, Otto. *Antimikrobní terapie v praxi*. 1. vyd. Praha: Triton, 2006. 204 s. ISBN 80-7254-826-3
3. LOCHMANN, Otto. *Základy antimikrobní terapie*. Praha: Triton, 1994. 175 s. ISBN 80-85875-05-5
4. MARTÍNKOVÁ, Jiřina et al. *Farmakologie: pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. 380 s. ISBN 978-80-247-1356-4
5. PŘÍBORSKÝ, Jan. *Peniciliny: Farmakologie a klinická farmakologie*. Praha: Maxdorf, 2004. 105 s. ISBN 80-7345-026-7
6. SCHINDLER, Jiří. *Ze života bakterií*. 1. vyd. Praha: Academia, 2008. 144 s. ISBN 978-80-200-1666-9

Internetové zdroje:

7. ČÍŽKOVÁ, Veronika. *Vážíme si antibiotik?: bakalářská práce* [online]. Brno: Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, 2007. 60 l., 8 l. příl. Vedoucí bakalářské práce Lenka Dostálová Kopečná. [cit. 2012-05-14]. Dostupné z: <http://is.muni.cz/th/101142/lf_b/antibiotika.pdf>
8. DOLEJSKÁ, Monika. *Escherichia coli a koliformní bakterie rezistentní k antimikrobiálním látkám na mléčných farmách v České republice: rigorózní práce* [online]. Brno: Masarykova Univerzita, Přírodovědecká fakulta, 2008. 70 l. [cit. 2012-05-13]. Dostupné z: <http://is.muni.cz/th/64110/prif_r/>
9. DUDRA, Jan. *SIS-CZ – Antibiotika, ohrožený poklad lidstva* [online]. [cit. 2012-05-27]. Dostupné z: <<http://www.sis-cz.cz/aktuality/antibiotika-ohrozeny-poklad-lidstva-37>>
10. JÍLKOVÁ, Jana. *Antibiotika – ohrožený poklad lidstva – Lékařské zpravodajství – ZDN* [online]. 2011-06-27 [cit. 2012-05-28]. Dostupné z:

- <<http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/antibiotika-ohrozeny-poklad-lidstva-460479>>
11. KUKLÍK, Rostislav. *Antibiotická politika – Farmakologie – ZDN* [online]. 2007-07-16 [cit. 2012-05-25]. Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/antibioticka-politika-312731>>
 12. MAREK, Josef et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí* [online]. Praha: Grada, 2010. [cit. 2012-05-21]. ISBN 978-80-247-2639-7. Dostupné z: <<http://books.google.cz/books?id=Xc2OHeo0i0cC&pg=PA526&lpg=PA526&dq=profylaktick%C3%A9+pod%C3%A1v%C3%A1n%C3%AD+antibiotik&source=bl&ots=4ywwqCzwmga&sig=IQxY-uaMRHkg49ernyvtw1k1Hvw&hl=cs&sa=X&ei=VLm6T91pye7wA9q25ZQK&ved=0CE4Q6AEwATgK#v=onepage&q=profylaktick%C3%A9%20pod%C3%A1v%C3%A1n%C3%AD%20antibiotik&f=false>>
 13. ŠTURMA, Jan. *Funkce CKS NAP, SZÚ* [online]. 2011-08-16 [cit. 2012-05-27]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/tema/prevence/funkce-cks-nap>>
 14. ŠTURMA, Jan. *Antibiotická střediska, SZÚ* [online]. 2010-11-07 [cit. 2012-05-25]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/tema/prevence/antibioticka-strediska>>
 15. ŠTURMA, Jan. *Centrální koordinační skupina NAP (CKS NAP), SZÚ* [online]. 2010-11-07 [cit. 2012-05-27]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/tema/prevence/centralni-koordinacni-skupina-nap>>
 16. ŠTURMA, Jan. *Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP), SZÚ* [online]. 2010-11-07 [cit. 2012-05-25]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/tema/prevence/subkomise-pro-antibiotickou-politiku>>
 17. TESNER, Pavel. *Antibiotika v chirurgii: profylaxe, léčba a nežádoucí účinky* [online]. [cit. 2012-05-22]. Dostupné z: <www.platinum.wu.cz/schola/atb.ppt>
 18. ZEMAN, Miroslav; KRŠKA, Zdeněk et al. *Chirurgická propedeutika* [online]. Praha: Grada, 2011. [cit. 2012-05-21]. ISBN 978-80-247-3770-6. Dostupné z: <<http://books.google.cz/books?id=D8zRWGFG-8gC&pg=PA64&lpg=PA64&dq=profylaktick%C3%A9+pod%C3%A1v>>

- C3%A1n%C3%AD+antibiotik&source=bl&ots=sIAaKApmM7&sig=L65
Semo3-
DPwoVIAA6ZVcoSxD7c&hl=cs&sa=X&ei=yba6T8XVBsf8QOGyajGC
g&ved=0CF0Q6AEwCA#v=onepage&q=profylaktick%C3%A9%20pod%
C3%A1v%C3%A1n%C3%AD%20antibiotik&f=false>
19. ŽEMLIČKOVÁ, Helena. *Pracovní skupina pro monitorování rezistence – PSMR, SZÚ* [online]. 2011-04-11 [cit. 2012-05-25]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/pracovni-skupina-pro-monitorovani-rezistence-psmr>>
 20. *Akční plán Národního antibiotického programu pro období 2011 – 2013* [online]. [cit. 2012-05-08]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/uploads/AP_NAP_2011_2013.pdf>
 21. *Antibiotikum – Wikipedie* [online]. 2012-05-04 [cit. 2012-05-09]. Dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Antibiotikum>>
 22. *Antibiotika – WikiSkripta* [online]. [cit. 2012-05-09]. Dostupné z: <<http://www.wikiskripta.eu/index.php/Antibiotika#Zdroj>>
 23. *Antimikrobní profylaxe* [online]. [cit. 2012-05-22]. Dostupné z: <<http://noe.upol.cz/ImageBankaDefault.aspx?=39>>
 24. *Empirická antibiotická terapie* [online]. 2011-09-19 [cit. 2012-05-21]. Dostupné z: <<http://www.google.cz/search?q=telemedic%C3%ADna+antibiotick%C3%A1+empirick%C3%A1+terapie&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:cs:official&client=firefox-a>>
 25. *Evropský antibiotický den (EAAD), SZÚ* [online]. [cit. 2012-05-27]. Dostupné z: <<http://www.szu.cz/tema/prevence/akce/evropsky-antibioticky-den-eaad>>
 26. *Národní program antibiotické politiky* [online]. 2010-06-07 [cit. 2012-05-07]. Dostupné z: <http://www.nemocnicepribram.cz/pdf/NAPAP_VR.pdf>
 27. *Plazmid – Wikipedie* [online]. 2012-05-11 [cit. 2012-05-23]. Dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Plazmid>>

28. *Transformace (genetika)* – Wikipedie [online]. 2012-05-22 [cit. 2012-05-23]. Dostupné z: http://cs.wikipedia.org/wiki/Transformace_%28genetika%29
29. *Transpozon* – Wikipedie [online]. 2012-05-19 [cit. 2012-05-23]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Transpozon>
30. JINDRÁK, V.; MAREŠOVÁ V. Akční plán Národního antibiotického programu [online]. 2011-09-02 [cit. 2012-05-26]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/verejne/obsah/akcni-plan-nap_2447_5.html

Ostatní:

31. PRUSÍK, Filip. RE: Bakalářská práce [elektronická pošta]. Message to: Erika Beranová. 10. Jun 2011 [cit. 2012-05-21]. Osobní komunikace.