

14 OBSAH

14.1 Antibiotika v léčbě bakteriálních orl onemocnění

14.2 Probiotika (též 1.11.12)

14.3 Prebiotika (synbiotika) (též 1.11.12)

14.4 Biologika – biologická terapie

14.5 Léčba infekcí kůže a měkkých tkání, vyvolaných methycillin rezistentními žlutými stafylokoky (MRSA)

14.6 Mikrobiota, úloha mikroflóry sliznice v imunitní soustavě (též 1.11.12)

Komensální mikrobiota, mikrobiom (2016)

14.7. Makrolidy – nejen antibiotikum, ale též významný imunomodulator (2012)

14.1 ANTIBIOTIKA V LÉČBĚ BAKTERIÁLNÍCH ORL ONEMOCNĚNÍ

DUTINA ÚSTNÍ, HLTAN, HRTAN A MĚKKÉ TKÁŇ K RKU, KŮŽE

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
Tonsillitis acuta – Angina Pharyngitis acuta	<i>Str. pyogenes</i> vzácně: <i>H. influenzae</i> <i>Staph. aureus</i>	jedině před terapií AB	V PNC 10 dnů (Cave u mononukleózy)	Cefalosporin 1, 2 Makrolidy
Spála	<i>Str. pyogenes</i>		PNC V 10 dnů a déle, při selhání jako alternativa ↓	dtto
Erysipel	dtto	při nejasnosti hemokultura	G PNC	dtto
Záškrť	<i>Corynebact. dipht.</i>	nezbytný nátěr a kultivace	PNC G + antitoxin již při podezření	dtto
Epiglottitis acuta děti	<i>H. influenzae</i> typ B	hemokultura	Cefalosporiny i.v. (i.m.): Cefotaxim, Ceftriaxon hospitalizace, pohotovost k intubaci	AminoPNC s β –lakta- mázou
Laryngitis supraglottica abscedens	<i>Streptococcus pyogenes,</i> <i>pneumoniae, Staph. aureus</i> (<i>H. influenzae</i> typ B)	dtto	dtto, při <i>Staph. aureus</i> : Cefalosporiny 2	

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraind. základního AB
Laryngitis subglottica	Viry parainfluenzy, RS, Rhino, Influenza typ A virus spalniček	AB až při bakt. superinfekci, často <i>Staph. aureus</i> . A při hrozící komplikaci v DCC	Cefalosporiny 2: Cefaclor	
Laryngotracheo-bronchitis acuta et crustosa	Primárně virové viry influenzy, parainfluenzy, spalniček atd.	druhotně bakter: <i>Staph aureus</i> <i>H. influenzae</i> , streptokoky <i>Klebsiela pneum.</i> , <i>Chlamydia</i>	AminoPNC s inhib. β-lakt. Cefalosporiny 1/2 Makrolidy	
Sialoadenitis	<u><i>Staph. aureus</i></u> streptokoky	kultivace je vhodná	Cefalosporiny 1 (2)	Clindamycin, AminoPNC s inhib. β- laktamázy
Aktinomykóza	<i>Actinomyces izraeli</i> Často v kombinaci se <i>Staph.aureus</i> a anaeroby	nezbytné	AminoPNC + inhib. β-lakt. PNC +/- Metronidazol Léčba 4 týdny a déle	Clindamycin Doxycyclin + Metronidasol
Angina Plaut-Vincent	<i>B. fusiformis</i> + <i>Spirocheta buccalis</i>	dg. z nátěru	lokálně peroxid vodíku	V PNC
Lyphonoditis colli	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	z abscesu vždy	AminoPNC + inhib. β-lakt. Cefalosporiny 1,2 podle nálezu UZ/CT incize	Clindamycin
Flegmóna spodiny ústní angina Ludowici	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Staph. aureus</i> anaeroby	z abscesu event. hemokultura	AminoPNC+inhib. β-lakt. i.v +/- Aminoglykosidy	Clindamycin i.v. Cefalosporiny 1,2 Metronidazol
Lymfská borelióza	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>garinii a afzelii</i>	(z moku mozkomíšního) serologie falešně + i -	I. st. Amoxycilin, Makrolidy II. a III. st. Cefuroxim,	Cefotaxim, G-PNC

Flegmóny a abscesy krku	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>a jiné G+ koky</i>	vždy	oxacilin	při rezistenci Daptomycin
-------------------------	---	------	----------	------------------------------

NOS A PARANAZÁLNÍ DUTINY

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
Rinosinusitis purulenta	<i>Strept. pneumoniae</i> <i>Haemophilus infl.</i> <i>Moraxella catarrh.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	vhodné při recidivách vždy	Amoxicilin při bolestech a neúspěchu AB vždy punkce dutiny	AminoPNC s inhib. β-laktam. Cefalosporiny, Makrolidy Clindamycin, Doxycyclin
Sinusitis maxill. odontogenes (+ periostitis, osteomyelitis)	<i>Strept. intermedius</i> <i>Strept. constellatus</i> anaeroby: Peptostrept., fuzobakterie	často chronický akutně exacerb. často komplikace	punkce, drenáž, extrakce zuby, operace AminoPNC s inhib.β-lakt. Cefalosporiny 2, G-PNC	event. kombinace s aminoglykosidy
Rhinosinusitis chron. bakter. Enterobakterie	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pneumoniae</i> <i>Haemophilus infl.</i> streptokoky, enterobakterie anaeroby	nutná opakovaně	AminoPNC s inhib.β-lakt. Cefalosporiny FESS	Clindamycin, Co-trimoxazol Fluorochinolony, Doxycyclin AcylaminoPNC = Piperacillin + Sulbactam
Sinusitis mycotica, mycetom aspergilom	<i>Aspergillus fum., niger</i> a řada dalších	nátěr	operace, sanace chrupu	výjimečně lokální antimykotika
Katary cest dýchacích obecně	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	serologie kultivace	azithromycin, klarithromycin fluorochinolony	eradikace chronického onemnění je obtížná

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
Eozinofilní mykotická rinosinusitis	široká škála plísní	nátěr, kultivace histologie	kortikoidy lokální antimykotika při polypech FESS	výjimečně systémová antimykotika
Očnicové komplikace	jako u chron. RS Klebsiella pneum. Pseudomonas aerug. Anaeroby	z nosu vhodná z abscesu nutná event. hemokultura při flegmóně	AminoPNC+ inhib.β-laktam. Cefotaxim +/- Metronidazo Piperacillin + Tazobactam CT-absces vždy FESS	Při těžkém průběhu + aminoglykosidyl
Furunkl nosu, zvukovodu aj.	Staph. Aureus ve 100 %	(nezaměnit s erysipelem)	antiseptická a AB lok. Terapie při otoku, horečce , bolesti hlavy: Cefalosporiny	AminoPNC s inhib.β-laktam. Clindamycin Trimethoprim-Sulfonamid: Co-trimoxazol

UCHO

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
Otitis externa diffusa bacterialis	<i>Pseudomonas aerugin.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Proteus mirabilis.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Strept. pyogenes</i>	je vhodné, při recidivách a při těžkém průběhu nutné	Místně toaleta, desinfekce, lok. AB, okyselení prostředí <i>Pseudomonas</i> : Ciprofloxacin <i>Stafylokoky</i> AminoPNC+ inhib. β-laktam.	Levofloxacin Clindamycin Co-trimoxazol
Herpes zoster	<i>Varicella zoster virus</i>	vhodné	acyclovir 800 mg 5 x d. 7-10 dnů	valacyklovir 2 g 3 x d. 7 dnů

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
Otitis externa mycotica	<i>Aspergillus, Candida</i>	nátěr na sklíčko	lokální antimykotické kapky u imunosuprimovaných systémová antimykotika	
Furunkl zvukovodu	platí totéž jak je uvedeno u furunklu zevního nosu			
Perichondritis Auriculae	<i>Pseudomonas aerug.</i> <i>Staph. Aureus</i> <i>Proteus mirab.</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pyog.</i>	nezbytné	místně antiseptické ošetření, incise Pseudomonas dospělí: Ciprofloxacin, Levofloxacin – vysoké dávky Děti: Ceflazidim Lehčí formy nepseudomonádové AminoPNC+inhib.β-laktam.	Piperacillin+Sulbactam Carbapenem Moxifloxacin Clindamycin
Otitis externa maligna	<i>Pseudomonas aerug.</i>	nezbytné	Ciprofloxacin nejméně 4 týdny exkochleace, resekce	Levofloxacin Cefepim
Otitis media catarrhalis	virová fáze		dekongestiva, analgetika	
Otitis media supp. acuta et recidivans	<i>Strept. pneumoniae</i> <i>Haemophilus infl.</i> <i>Strept. pyogenes</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staph. aureus</i>	je vhodné odběr vždy	Amoxicillin při známkách retence vždy paracentéza těžké a rizikové průběhy AminoPNC+ inhib. B-laktam. Cefalosporin 2	AminoPNC+inhib.β-laktam. Cefalosporin 2 Makrolid Cefalosporin 3 Piperacillin + Tazobactam Fluorochinolon

Diagnóza	Původce	Mikrobiolog. vyšetření	AB volby	Alternativa / kontraindik. základního AB
otitis media latens, remitens	viz výše častěji <i>Staph. aureus</i>	vždy, event. opakovaně	viz výše a protrahovaně (do normalizace TG) + parac., odsátí, event. myringostomie	viz předchozí a protrahovaně
mastoiditis acuta	viz otitis med. ac.	vždy	CT: destrukce – vždy operace AB jako otitis media ac.	event. podle kultivace viz otitis med. ac.
mastoiditis chron.	<i>Staphyl. aureus</i> <i>Pseudomonas aerug.</i> též jako u otitis med. ac.	vždy	CT: destrukce – vždy operace Při neúspěchu AB: operace AB jako při otitis media ac. Protrahovaně do normalizace TG event. myringostomie	event. podle kultivace viz otitis media ac.
otitis media chron. simplex MT intermit. formy	<i>Pseudomonas aerugin.</i> <i>Staphyl. aureus</i> <i>Proteus mirab.</i> bakt. viz akutní otitis	vždy, event. opakovaně	sanace h.c.d. + lok. AB viz otitis media ac.	Cefepim, Carbapenem Piperacillin + Tazobactam Levofloxacin
otitis media chron. cum cholesteatomate	<i>Pseudomonas aerugin.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Proteus mirabilis</i>	vždy	operace zajištěná AB pseudomonas: Ciprofloxacin Polymyxin B inj.	viz předchozí
flegmóny abscesy	<i>Staphylococcus aureus</i>	viz též 11.5.1 a 11.5.4	oxacilin	při rezistenci Daptomycin
folikulitidy, akné	<i>propionobacterium acnes</i>	vždy	tetracykliny, klindamycin	azythromycin

KŮŽE A MĚKKÉ TKÁNĚ KRKU

Meticillin (methycillin) rezistentní Staphylococcus aureus (MRSA) , nejčastěji vestibulum nasi, viz doplňky

Negativní vlivy AB: Antibiotika, jak bylo již zmíněno jinde, mohou být **ototoxická** (a nefrotoxická): platí to o skupině aminoglykosidů, zejména neomycinu a gentamycinu, u ostatních pak v závislosti na dávkování nepřiměřené funkci ledvin. **Alergizující** jsou zejména peniciliny. Makrolidová AB jsou **proarytmická**: vyvolávají ventrikulární arytmii a touto cestou může docházet k náhlým kardiálním úmrtím. Platí to především o azitromycinu a clarithromycinu. (2012)

Adekvátní léčba AB je závislá na správné diagnóze, správně provedeném odběru a metodologii mikrobiologického vyšetření, znalosti místních rezistencí bakteriálních kmenů na AB a posunech ve vývoji nových antibiotik. Výše uvedené nutno modifikovat podle znění aktuálního příbalového letáčku s ohledem na věk, individuální přecitlivělost na některou látku a u vybraných AB na jeho vylučování a tedy stav ledvin nemocného. Vždy nutno zohlednit kontraindikace!

14.2 Probiotika

Probiotika jsou mikroorganismy, které udržují rovnováhu zevního a vnitřního prostředí regulací výskytu a aktivit jiných mikroorganismů, zejména patogenů. (Definice WHO: Jde o živé organismy, které podané v příslušném množství poskytují zdravotní prospěch.) Jejich působnost je relativně prostudována dobře v GIT, méně na sliznicích respiračního a urogenitálního traktu a kůži. Uvažuje se, že bude možné na základě diagnózy ovlivnit podáním probiotik průběh

nemocí, ale zejména že bude možné působit v rámci prevence nemocí. Probiotika mají již dnes praktický význam např. při dysmikrobii a následných průjmech, zejména u malých dětí po podávání AB. Dyspepsie může být ale i průvodním jevem základního onemocnění.

Přirozené probiotické působení v dlouhé fylogenezi a individuální ontogenezi vedlo k vytvoření imunitního systému člověka. Současná civilizace s maximální snahou po mikrobiální a obecně antigenní sterilizaci prostředí narušuje imunitní vývoj. V současnosti jsme svědky ne vždy vědecky podložené snahy o uplatnění farmaceutických náhrad za široké spektrum přirozených probiotik. Zatím však nebylo prokázáno, že by např. v oblasti alergií takováto probiotika snížila výskyt některé z forem alergie.

V souvislosti nejen s antibiotickou léčbou je lépe zdůraznit biologická probiotika, např. bakterií mléčného kvašení (acidofilní mléko, živé jogurty, brynza, tvaroh) či kvašeného zelí a okurek.



14.3 Prebiotika (synbiotika)

Prebiotika jsou nestravitelné oligosacharidy (karbohydráty), které umožňují růst specifických fermentujících **probiotických** organismů v tlustém střevě. Směs probiotik a prebiotik tvoří **synbiotika**. Léčba prebiotiky má často větší dopad na původní mikroflóru jednotlivce než probiotika. Prebiotika jsou v převážné míře konzumována striktními anaeroby a podávání prebiotik podporuje růst těchto populací. Inulin např. zvětšuje velikost populace anaerobních bifidobakterií. Jsou doporučována k obohacování kojeneckých mlék a mj. se uvádí, že

extenzívně hydrolyzované mléko obohacené o galakto- a fruktosacharidy v prvních 6 měsících života snižuje budoucí riziko některých alergií a frekvenci akutních katarů horních cest dýchacích. Léčebné užití synbiotik se označuje jako **bakterioterapie**.

Nejznámější symbiotické bakterie jsou *Lactobacillus acidophilus*, *bulgaricus* a *caei* , *Bifidobacterium longum*, *bifidum*, *Streptococcus thermophilus* aj.

Probiotika/synbiotika jsou doporučována (2013) při

- při vaginálních infekcích
- prevenci průjmů (např. cestovatelského, vzniku dysmikrobií vlivem léčby AB)
- vleklých střevních zánětech (též ulcerózní kolitidě a Crohnově nemoci)
- intoleranci laktózy a v rámci léčby hypercholesterolemie
- posilování imunitní soustavy, tedy např. i v rámci prevence viróz cest dýchacích

Úspěšně probíhá testování antagonismu řady probiotických bakterií proti různým druhům *Clostridium difficile* a *Helicobacter pylori*.

V antibakteriální léčbě, zejména recidivujících onemocnění, lze použít **bakteriální imunomodulátory, autovakcíny a stockvakcíny**.



14.4 Biologika – biologická terapie.

Biologika jsou léčiva, která se třídí do 3 generací:

- 1. generace: léky vznikají klasickou syntézou nebo biotechnologickými postupy, nejznámější PNC a ostatní antibiotika**
- 2. generace: léky vznikají rekombinací proteinů a peptidů**
- 3. generace: léky vznikají změnou v genomu nebo protonu jako monoklonální nebo polyklonální protilátky.**

Biologika 2. a 3. generace tvoří 4 skupiny:

- **Hormony a cytokiny** (inzulin, parathormon, růstový hormon, interferony, erythropoetin)
- **Enzymy** (např. aktivátory fibrinolýzy)
- **Protilátky:** monoklonální nebo polyklonální, chimérické (infiximab, rituximab), humanizované (adalimumab, bevacizumab) a fúzní proteiny (etanercept)
- **Rekombinační vakciny, namířené proti autoimunitním a nádorovým onemocněním**

Protilátková biologika a rekombinační vakciny vstoupily do několika oblastí léčby patologie, především autoimunitních onemocnění (v devadesátých letech) a onkologie (po roce 2000). Nepředstavují pro nemocné ale zatím terapeutické panaceum. Jde o extrémně drahou léčbu proto, že primárním cílem výrobce biologik je samozřejmě zisk. Cena je odvozena od sofistikovanosti léčiva a úspěšnosti v klinické praxi. Proto je dána i

maximální hmotná podpora klinickým experimentujícími studii (a proto i jejich dnešní boom). Přitom mechanismus efektu není jednoznačně vysvětlen. Biologická léčba protilátkovými biologiky a rekombinačními vakcinami není bez rizik (stejně jako antibiotik), neb zasahují do imunitních reakcí a jako závažné se jeví např. virové a intracelulární infekce. Nejčastěji bývá postižena kůže a plíce, až u 20 % nemocných. Biologika samotná po několika měsících u malého procenta nemocných vedou ke vzniku protilátek a snižování účinnosti léčby. **Nejlépe to bylo prokázáno u infliximabu u nemocných léčených pro idiopatické střevní záněty.**

Tam, kde byly detekovatelné dobré hladiny Infliximabu po jeho podání, tam byl efekt léčby lepší, než u nemocných, kde hladiny Infliximabu se nedaly prokázat. A obráceně, kde byly detekovatelné hladiny protilátek, byly reakce na podání léků horší. Konečně s dobou trvání léčby ubývá nemocných s detekovatelnou hladinou Infliximabu a přibývá nemocných s detekovatelnými protilátkami proti tomuto biologiku.

Monitorování farmakokinetiky tohoto a zřejmě dalších biologik a tvorby protilátek v průběhu biologické léčby může přispět k předpovědi průběhu onemocnění .

Užití:

Autoimunní nemoci:

- **Idiopatické střevní nemoci** (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitidy): zde je užíván infliximab (event. v kombinaci s azathioprinem) a adalimumab. Nesou anti - tumor necrosis faktor (Anti-TNF).

- **Idiopatická trombocytopenie:** zde je užíván rituximab (jde o monoklonální chimérickou protilátku proti receptoru CD20, který je navázán na B lymfocytech. Vede k jejich lýze, snížení celkového počtu a tím ke snížení množství protilátek). Eltrombopag působí jiným mechanismem: zvyšuje produkci trombocytů a tím se snižuje riziko krvácení.
- **Revmatoidní artritida aj.:** etanercept, infliximab, adalimumab, abatacept aj. a selektivní inhibitory COX 2: koxiby (celekoxib) s podstatně nižšími nežádoucími účinky na gastrointestinální trakt než nesteroidní antiflogistika.
- **Psoriáza:** (s i bez artropatie) adalimumab, enfliximab, etanercept.
- **Onkologická léčba: u nádorů oblasti hlavy a krku:** cetuximab (inhibitor EGFR) v kombinaci s chemoterapií (cisplatinou - biochemoterapie) a nebo radioterapií (bioradioterapie), event. v kombinaci s chirurgickou léčbou.
Studie probíhají u nemocných s řadou zhoubných nádorů epiteliálního i mezenchymálního původu. V r. 2014 se např. uvádí v léčbě basocelulárních karcinomů vismodegib a sonidegib (s inhibítozem SMO), dlaždicobuněčných karcinomů gefitinib, erlotinib a afatinib (inhibitor EGFR), medulárních karcinomů štítnice vandetanib, cabozantinib (inhibitor RET) apod. (Vývoj jde takovým tempem, že uvedené nutno brát jen ve vztahu k určitému datu.)

O léčbě autoimunitních onemocnění a syndromů, zasahujících do oblasti ORL, není zatím validních zpráv (Wegenerova nemoc, Churg-Straussové syndrom, Behçetova nemoc, pemphigus vulgaris, periarteritis nodosa aj.)

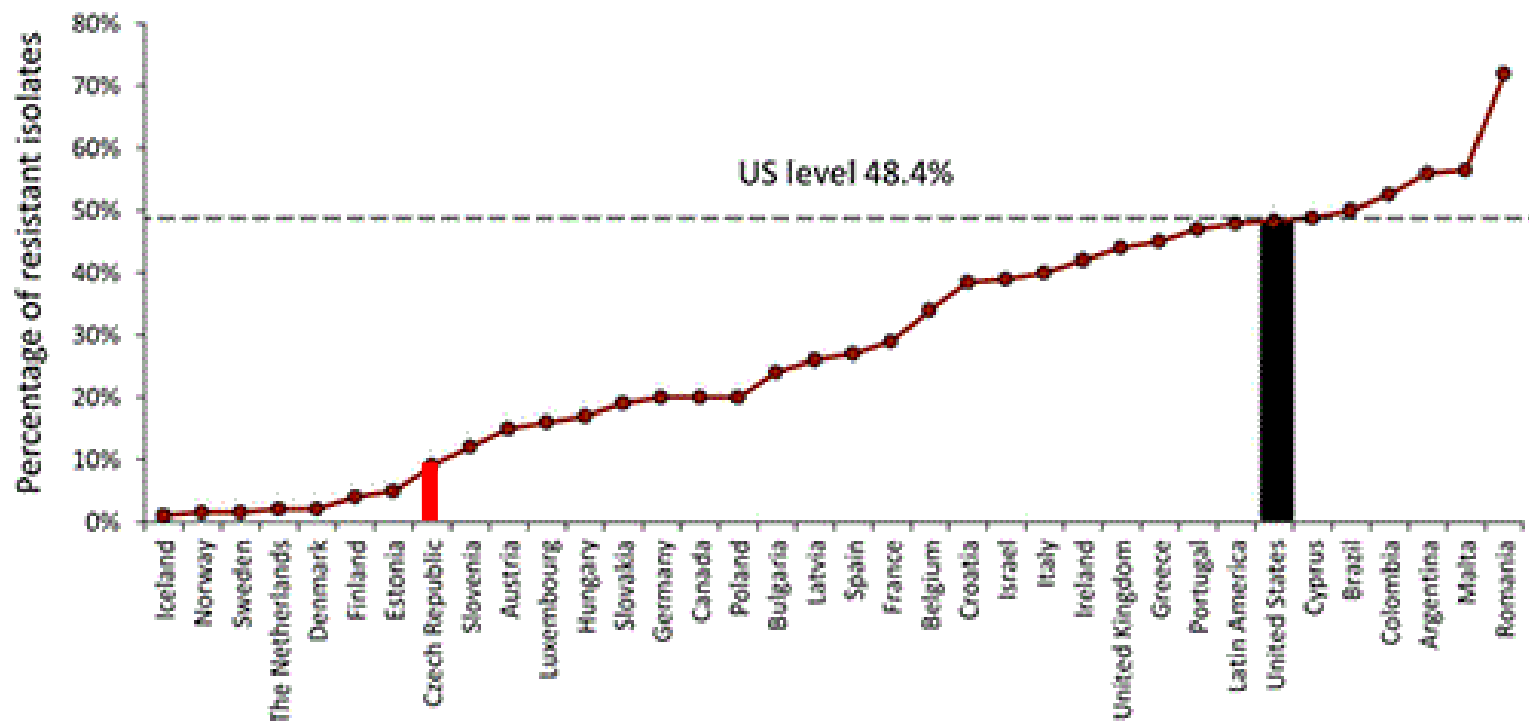
V alergologii (2012): biologické terapie se využívá k blokování IgE protilátek a jsou zkoumány zejména zásahy do regulace Th2-cytokinů. Dále možnosti inhibice prozánětlivých cytokinů a použití chemokinových inhibitorů. Tč. nejužívanější léčba je anti-IgE protilátkou – **omalizumabem u astmatiků** s přetrvávajícím těžkým astmatem: účinek je vyvolán vazbou volného IgE (více jak 96 %) v oběhu a současně potlačením exprese vysokoafinitních receptorů pro IgE na bazofilech a žírných buňkách. Omalizumab je lékem volby před nasazením perorálních kortikoidů. (Ve sledování je užití léku u některých anafylaktických stavů, alergických kopřivek a eozinofilní ezofagitidy, dále u nemocných s Jobovým sy (hyperIgE sy) aj.



14.5 Léčba infekcí kůže a měkkých tkání, vyvolaných methycillin rezistentními žlutými stafylokoky (MRSA). (Zestručněno podle guidelines USA 2011.)
(Viz též 11.5.1 a 11.5.4)

Nejčastějším místem, odkud je MRSA vykultivován, je vestibulum nasi!

MRSA infekce v % podle států v r. 2015



Center for Disease Dynamics, Economics & Policy
 CDDEP 2015. Retrieved from, http://www.cddep.org/tool/mrsa_infection_rates_country

Základní léčbou u zralých procesů s vytvořeným abscesem je incize a drenáž. Antibiotická léčba jako doplňující je použita v těchto případech :

- při těžkém průběhu
- rychlém nárůstu a šíření flegmóny
- při projevu systémových příznaků
- souběhu s imunosupresí a nebo vysokým věkem nemocného
- je-li drenáž v obličeji, na krku či v hltanu obtížná
- zhoršení stavu i po incizi a drenáži.

Výběr antibiotik:

Při ambulantní léčbě: clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazol, tetracyklin, doxycycline, linezolid.

Při souběhu infekce žlutým stafylokokem a streptokokem A je postup stejný, event. kombinace ampicilinu s trimetoprimem a supramethoxazolem.

U hospitalizovaných se podává vankomycin a jeho deriváty, které jsou stále velmi účinné, linezolid, clindamycin, daptomycin, podle tíže intravenózně nebo perorálně až 14 dnů.

2015: upřednostňují se AB s dlouhým poločasem, jako tedizolid (více dnů), dalbavacin (asi týden), oritavancin (několik týdnů). U kriticky nemocných další AB z řady lipoglycopeptidů. 2015 Vankomycin ztrácí v řadě zemí rychle na své účinnosti

Prevence recidiv:

Zdůrazněno krytí incize, dodržování hygienických pravidel (holicí strojky, kapesníky, ručníky), dekontaminace, desinfekce prostředí.

14.6 Mikrobiota, úloha mikroflóry sliznice v imunitní soustavě

Slizniční mikroflóra spolu s antigeny zevního prostředí jsou hlavními stimulatory vývoje a utváření celého imunitního systému. Soužití vyšších organismů s pestrou slizniční mikrobiotou je vzájemně výhodné. Je umožněno souzněním obranných mechanismů přirozené i specifické imunity. Změny ve slizniční mikrobiotě (např. také nadměrným desinfikováním slizničního povrchu) ovlivňují propustnost slizniční bariéry s následným narušením funkce imunitního systému. Z toho mohou plynout různá onemocnění, nejen alergická, ale také choroby systémové a orgánové. Centrální úlohu sehrávají T regulační buňky, které produkují látky, ovlivňující antigenní odpověď různých izotypů a expresi receptorů. Následuje aktivace buněk, participujících na alergických reakcích.

Výzkum složek mikrobioty s objasněním molekulárních mechanismů zdraví prospěšného nebo naopak patogenetického působení může vést k objevu mikrobiálních komponent, které by v podobě farmaka mohly vnést nové přístupy v léčbě imunologicky zprostředkovaných nemocí, ale také inovace v rámci jejich prevence.

Komensální mikrobiota (2016)

Jde o soubor mikroorganismů, které obývají naši kůži a sliznice. Jejichž počty jsou ohromující: lidské tělo je osídleno asi desetinásobkem mikroorganismů, než je eukaryotických buněk. Tyto mikroorganismy jsou nositeli až tisícinásobku genetických informací, než vlastní tělesné buňky člověka. Souhrn buněk a genů nese označení **mikrobiom**.

V průběhu vývoje převzaly komenzální bakterie řadu fyziologických funkcí, které jsou nezbytné pro zachování lidského zdraví, mj. lze uvést tvorbu vitamínů nebo trávení nerozpustné potravinové vlákniny. Do souboru mikrobiomu patří i neméně početná společenství bakteriofágů, virů a dalších, které jsou zatím nedostatečně definovány i chápány. Civilizace zásadně mění životní styl, především v posledních 2. stoletích, mj. v důsledku přesunu obyvatel z venkova do měst. Dramatickými změnami životních podmínek procházíme i ve století 21. S tím souvisí, ve srovnání s našimi předky, mj. i podstatná změna složení lidských komenzálních mikrobů. Ta je pak dávána do vztahu s řadou dříve ojedinělých či dosud neznámých onemocnění.

Zásadní ovlivnění komenzální mikrobioty vyvolala antibiotika, významná změna ve stravování, pokroky v hygieně a lékařské praxi: došlo k velkému odklonu od konzumace rostlinné potravy s vysokým obsahem vlákniny a zvýšené konzumaci potravy s vysokým obsahem tuků a cukrů. Životní styl eliminoval i dříve časté enteropatogeny, vakcinace eliminovala nebo omezila řadu infekcí, hygienické standardy snížily expozici infekcím, porod císařským řezem, stejně jako umělá výživa nepříznivě ovlivnily mikrobiom novorozence.

K základnímu osídlení lidského těla mikrobiotou dochází v průběhu přirozeného porodu. Po narození jsou v převaze enterobakterie a poševní bakterie, které tvoří kyselinu mléčnou. I mateřské mléko, které podporuje růst bifidobakterií, vytváří svůj specifický mikrobiom, jehož zásluhou jsou kojencem vytěženy polysacharidy, obsažené v mléce. **Osídlení populacemi komenzálních bakterií je různorodé a jedinečné podle anatomických oblastí. Porod císařských řezem zásadním způsobem tvorbu „klasické“ podoby mikrobioty mění:** ta je odvozena z mikrobiální flóry kůže matky a zdravotníků a proto utváří od „standardu“ odlišnou imunitní soustavu jedince. **Podobně působí užívání antibiotik:** čím jsou podávána

v ranějším věku a čím déle a nebo opakovaně, tím je komenzální mikrobiota více pozměněna. Ne nemalý vliv mají i **antibiotika užívaná v živočišné výrobě** k urychlení růstu jatečných zvířat – i ve zbytkových hladinách. Z hlediska ORL je zajímavé, že perorálně podávaná AB u malých dětí dávají základ odchýlné imunitní reaktivity právě vůči respiračním a potravinovým antigenům, s následnou vyšší incidencí rozvoje respirační a alimentární alergie. Uvádí se, že i užívání AB nejen kojící matkou, ale dokonce ženou před otěhotněním a v průběhu těhotenství, jsou rizikové pro vznik alergie na kravské mléko.

Složení střevního mikrobiálního společenství je výrazně modelováno složením potravy. Střevní mikrobiota konzumentů vařených (sterilizovaných) potravin s vysokým obsahem tuků a cukrů a naopak s nízkým obsahem vlákniny, se diametrálně liší od střevní mikrobioty primitivních obyvatel např. v Africe, kde je strava s malým podílem tuků a s vysokým vlákniny. Usuzuje se, že podobně se stravovali lidé v neolitu. Je však pozoruhodné, že změnou stravovacího režimu lze již v intervalu dnů zjistit změnu ve složení mikrobioty, především ve střevech. Studie naznačují, že i takto probíhající změny stravovacích návyků mohou stát u základů rozvoje potravinové alergie. Také se potvrzuje, že děti, trvale konzumující větší podíl rostlinné potravy trpí nižším výskytem potravinové alergie, než děti, pojídající více živočišné potravy a cukrů.

Posun ve složení konzumované potravy souvisí i s „městským způsobem života“. V průběhu 19. a zejména 20. století došlo k zásadním změnám hygienických podmínek bydlení, školního a pracovního prostředí, které vrcholí v současném požadavku „sterilních“ uzavřených prostor, v nichž lidé tráví většinu svého života. Úskalím mohou být mj. tzv. nízkoenergetické domy s utěsněnými okny, regulovanou vlhkostí a teplotou, přefiltrovaným vzduchem, obecně antimikrobiálních podmínky „čistých“ ekosystémů. To opět snižuje rozvoj imunitní soustavy jak v kvalitě, tak v kvantitě a zakládá náchylnost k rozvoji alergií.

Zde je možné se opět vrátit k „hygienické teorii“, vyslovené před více jak 20 roky, která dlouhá léta hledala vysvětlení, proč děti, žijící na venkově, zahlceném přemírou alergenů, trpí alergiemi méně často, než děti ve městech s podstatně nižším jejich výskytem. Také vyšší kvalita imunitního systému u dětí, které vyrůstaly od kojeneckého věku v širších kolektivech v jeslích a školkách, než dětí, které vyrůstaly ve „sterilním“ prostředí své úzké rodiny byla nápadná. Imunologové učinili v posledním půlstoletí významné objevy mj. i proto, že mohli srovnat zdravotní stav a imunitu populace dvou, do určité míry se odlišně vyvíjejících, politickoeconomických systému. Vysoké hygienické standardy a ani život „v bavlnce“ nemusí vždy být pozitivním přínosem pro zdravý vývoj člověka.

14.7. Makrolidy – nejen antibiotikum, ale též významný imunomodulator (2012)

Výše jsme zmínili negativní stránku makrolidových antibiotik: mohou vyvolávat ventrikulární arytmie. Tato antibiotika, vedle antibakteriálních účinků, mají však i významnou kladnou funkci v rámci posilování imunitního systému: dokážou výrazně potlačit destruktivní a zejména vleklé záněty respiračních cest. Zmíněný účinek je výsledkem jejich schopností modulovat různé složky imunitního systému:

- pozitivně působí na epitelální buňky dýchacích cest, především jejich sekreční činnost,

- potlačují produkci a expresi cytokinů imunitními buňkami, především z řady přirozené imunity; podobně je tomu i s některými chemokiny, čímž je zmírněna fagocytóza v místě zánětu a tím snížena intenzita zánětlivé reakce; pozitivně ovlivňují i zánětlivou odpověď neutrofilů (chemotaxi, adhezi, degranulaci aj); mění fenotyp makrofágů; ovlivňují i zánětlivé cytokiny eozinofilů a jejich hromadění ve sliznici dýchacích cest
- mají i vliv na buňky adaptivní imunity, především na antigenní prezentaci a regulaci zajišťovanou T-buňkami
- významně a v malých dávkách dokážou bránit tvorbě biofilmu na povrchu buněk; ten si ke své ochraně proti antibiotikům a pro pohyb vytvářejí především gram-negativní bakterie (zejména *Pseudomonas aeruginosa*).
- snižují přilnavost bakterií k buněčnému povrchu.

Uvedené funkce makrolidů jsou předmětem intenzivního studia a v klinické praxi nacházejí své uplatnění především u vleklých zánětů v bronchopulmonální oblasti. Jsou také již prvé zprávy z užití při chronických rinosinusitidách, ale existují i studie o pozitivních účincích v léčbě některých autoimunitních onemocnění, jako je psoriáza, Crohnova nemoc, revmatoidní artritida aj.