

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)
- 14.7. Makrolidy – nejen antibiotikum, ale též významný imunomodulator (2012)
- 14.8. Biofilmy, defenziny, imunomodulátory (viz též 14.3 a 14.4)

14.1 ANTIBIOTIKA V LÉČBĚ BAKTERIÁLNÍCH ORL ONEMOCNĚNÍ

DUTINA ÚSTNÍ, HLTAN, HRTAN A MĚKKÉ TKÁNĚ KRKU, 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</i> , <i>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	
Laryngotracheobronchitis 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 garinii a afzelii</i>	(z moku mozkomíšního) serologie falešně + i -	I. st. Amoxycilin, Makrolidy II. a II. 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
Rhinosinusitis 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. interedius</i> <i>Strept. constellatus</i> anaeroby: Peptostrept., fuzobakterie	často chronický akutně exacerb., často komplikace	punkce, drenáž, extrakce zubu, 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	nutné 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: Cefladizim 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 protražovaně (do normalizace TG) + parac., odsátí, event. myringostomie	viz předchozí a protražovaně
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. Protražovaně 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 TKÁŇE 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 arytmií 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.

2018. Novější sdělení v literatuře naznačují, že účinnost probiotik na lidský mikrobiom (též 14.6) zdaleko není standardní, ale naopak dalece individuální. Mikrobiota některých lidí je rezistentní na podávání probiotik. Jejich podávání po AB léčbě dokonce může brzdit obnovu mikrobiomu do podoby před léčbou AB. Lékaři i nemocní při léčbě probiotiky musí přijmout současnou nejistotu v konečném účinku na jedince. Byly zaznamenány dlouhodobé stavy dysbiózy při souběžném i následném užívání AB a probiotik.

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 synbiotické 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, autovakciny a stockvakciny.**



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 experimentujícím studiím (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 infiximabu u nemocných léčených pro idiopatické střevní záněty.**

Tam, kde byly detekovatelné dobré hladiny Infiximabu po jeho podání, tam byl efekt léčby lepší, než u nemocných, kde hladiny Infiximabu 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 Infiximabu 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.



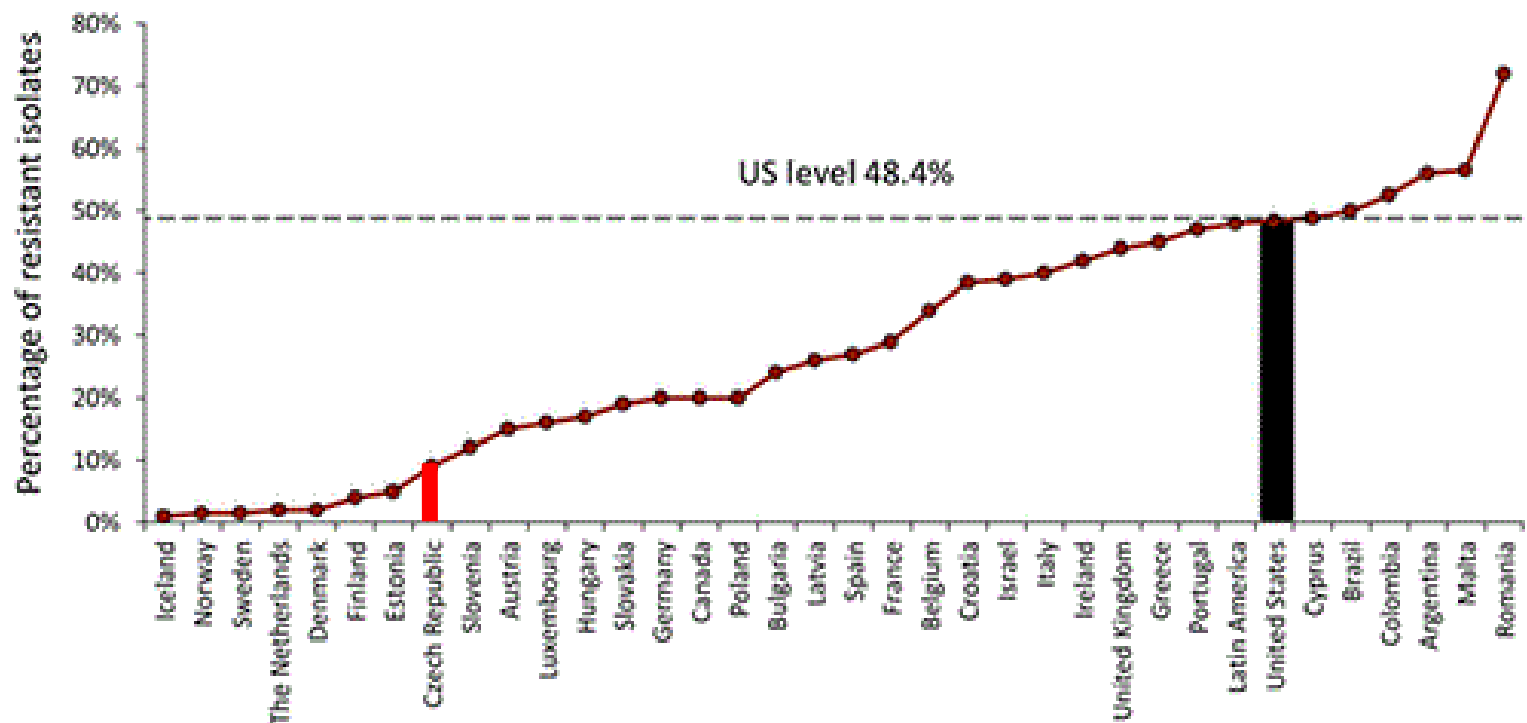
14.5 Léčba infekcí kůže a měkkých tkání, vyvolaných methycillin rezistentními žlutými stafylokoky (MRSA).

(Podle guidelines USA, 2011, zestručněno.)

(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

Fyziologické propojení mikroflóry s vyššími organizmy je označováno jako mikrobiota. Má svoji funkci jak u zdravých jedinců, tak v průběhu infekcí a je neoddelitelnou součástí života. Nejdůležitějším obdobím pro kvalitní rozvoj mikrobioty je u člověka období po narození, kdy dochází k osídlování sliznic a kůže mikroorganismy. V dalších letech po narození se zmenšuje intenzita osídlení a mění se kvalita a kvantita přirozené i navozené imunity, ale nikdy zcela nevyhasíná. Mikrobiota představuje prostředí jedince, které definuje jeho zdraví pro současno i v budoucnu.

Z poznání mikrobioty vychází i **hygienická hypotéza**, která tvrdí, že výskyt infekcí a jejich průběh ve správném věku má ochranný účinek při vzniku alergií, zejména astmatu a alergické rýmy. Vychází z představy, že mikrobiální zátěž v časném období vede k odklonu Th2 zprostředkované alergické reakce k Th1 odpovědi. Svoji roli v tomto ději sehrávají i negativní faktory, označované jako civilizační, např. exhalace a chlorované bazény. Vliv nadměrné antigenní expozice vzhledem k nižšímu výskytu alergií na venkově než ve městech, je zpochybňován.

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.

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 fagocytózy 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.

14.8. Biofilmy, defenziny, imunomodulátory (viz též 14.3 a 14.4)

Biofilmy

Biofilmy jsou strukturovaná, specializovaná společenstva přilnavých mikroorganismů, zabudovaná v komplexu extracelulární polymerní substance. Sahrávají významnou roli v rozvoji a přetrvávání chronických infekcí. Jsou charakterizovány účinnou spoluprací, schopností adaptace a odolností. Biofilm chrání bakterie před imunitními reakcemi hostitele a mj. i antibiotiky. Biofilm, který se vytvořil a přilnul k povrchu sliznice již nemůže být odstraněn mukociliárním odsunem, nejen proto, že vyhasl. Bakterie v biofilmu mají nižší nároky na živiny i kyslík a mají exprimované jiné geny než planktonické bakterie, což je činí odolnějšími. Biofilm se utváří, když jsou narušeny obranné slizniční mechanismy nemocného, včetně skladby bakteriálního osídlení a činnost řasinek. Podporuje virulenci a tak přispívá k chronicitě infekcí.

Biofilm vytvářejí bakterie i plísňe, mj. ale především: *Pseudomonas aeruginosa*, některé enterobakterie, *Legionella*, některé ústní streptokoky, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, některé koaguláza negativní stafylokoky, kandidy. Mezi nejčastější bakteriální druh, který tvoří biofilm, patří *Staphylococcus aureus*.

Obecně existence biofilmu je závažným medicínským problémem Nejčastěji literaturou udávaná rizika vzniku biofilmu v organismu jsou:

- implantáty, zejména intravenózní katétrů, chlopenní náhrady, cévní stenty, shunty a kloubní náhrady a
- chronické infekce: na přirozených površích se může uplatnit biofilm jako predisponující faktor pro perzistenci chronické infekce

- podpora rozvoje nozokomiálních infekcí.

Nejčastější výskyt biofilmu v ORL patologii bývá na:

- sliznicích v průběhu chronických rinosinusitid, zejména s polypy
- tonzilách v průběhu akutních a chronických zánětů
- sliznici středouší při chronických zánětech, zejména s cholesteatomem
- a na drenážních materiálech užívaných pro pooperační péči

Biofilmy jsou časté v systému urogenitálním, při osteomyelitidách i infekčních artritidách, v zubním plaku aj.

Možnosti prevence a eradikace biofilmu

- Prevenci rozvoje biofilmu tvoří přirozené reologické vlastnosti, surfaktant na povrchu sliznic, kvalitativně a kvantitativně normální funkce slizničních sekrečních žlázek.
- Biofilm lze eradikovat antibiotiky jen v omezené míře, avšak lze jej odstranit i s postiženou sliznicí.
- Léčebně přispívá k rozrušení biofilmu např. a mj. výplach nosní a paranasálních dutin roztoky kuchyňské soli v koncentraci fyziologického roztoku a vyšší, až do 4 %. Podobně působí i sprejování a inhalace, též léčebných vod, např. luhačovických.
- V budoucnu by se mohla uplatnit miniinvazivní endoskopická flexibilní aplikace terapeutického laseru do preformovaných dutin v oblasti hlavy a krku, antibiotika s novými specifickými vlastnostmi, nové imunomodulační metody a synteticky připravené defenziny.

Defenziny jsou antimikrobiální a imunomodulační peptidy, které jsou součástí přirozené obranyschopnosti. U člověka jsou přítomny v leukocytech, na sliznicích a v kůži. Funkce a výskyt defenzinů: ovlivňují náchylnost k bakteriální infekci, mohou přispívat ke zvýšené produkci cytokinů a chemokinů. Mohly by částečně nahradit terapii antibiotiky a současně by působily i jako imunomodulátory, podporující protiinfekční imunitu a útlum zánětlivé reakce. Jako chemotraktory, rekrutují antigen prezentující buňkám, které zahajují reakce adaptační imunity. Funkčně se částečně překrývají s chemokiny.

Do přirozené imunity, vedle humorální a buněčné imunity, patří i další faktory: receptory epitelových buněk a receptory na imunitních buňkách (fagocytech a lymfocytech, předkládajících antigen), které rozpoznávají patogeny.

Imunomodulátory a imunostimulátory

Orientační rinologický pohled na tematiku

Gamaglobulin

Indikace k opakované intravenózní aplikaci gamaglobulinu: např. chronická rinosinusitida a některé formy vaskulitid (Wegenerova granulomatóza, Churgův-Strausové syndrom aj.), které jsou rezistentní na konzervativní i chirurgickou terapii.

Interferon gama

Bylo zjištěno, že nemocní s poruchou regulačních mechanismů tvorby interferonu a trpících chronickou rinosinuitidou jsou na léčbu rezistentní. Predisponují k bakteriálním infekcím, ale neinklinují k mykotickým a virovým infekcím. Interferon-gama byl úspěšně aplikován nemocným s chronickou sinusitidou a polyvalentní alergií na antibiotika. **Nežádoucím účinkem aplikace exogenního interferonu-gama může být indukce Th1 dominantní autoimunitní choroby!**

Terapeutické monoklonální protilátky

Tyto protilátky mj. snižují hladiny a omezují funkci eozinofilů ve sliznici horních dýchacích cest. Při chronické rinosinuitidě se prokázala redukce eozinofilního zánětu i tkáňové invaze eozinofilů. Předpokládá se, že do roku 2020 bude pro terapeutické účely k dispozici nejméně 65 monoklonálních protilátek pro léčbu zánětlivých, autoimunitních i onkologických chorob. Například preparát mepolizumab IL-5 (interleukin 5) se aplikuje při léčbě průduškového astmatu, silutuximab IL-6 se užívá při terapii Castelmanovy choroby. (Viz též 14.4.)

Anti TNF alfa

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) je důležitý prozánětlivý cytokin. Poruchy regulace TNF alfa se podílejí na rozvoji těžkých zánětů včetně revmatoidní artritidy. Podání antagonistů TNF alfa zlepšuje skóre aktivity choroby. Ve stadiu výzkumů je intranazální podávání TNF alfa, které vede za 24 hodin ke zvýšení aktivity neutrofilů a markerů exsudace plazmy na nosní sliznici.

Filgrastim

Aplikace Filgrastimu (recombinant human granulocyte colony stimulating factor) je ve stadiu výzkumu.

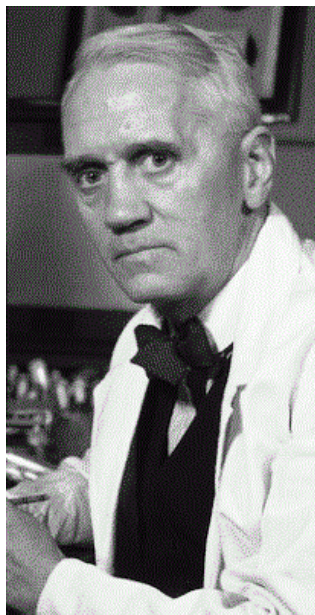
Bakteriální lyzáty

Lokální a/nebo systémové poruchy imunitní odpovědi na bakteriální infekci (antigen) mohou být predisponujícím faktorem např. recidivujících rinosinusitid. Efekt opakované antibiotické léčby paralelně klesá s narůstající mikrobiální rezistencí. Takoví pacienti jsou obtížně léčitelní a dlouhodobá medikamentózní či chirurgická léčba je málo efektivní. A právě u těchto nemocných je vhodná imunomodulační a imunostimulační terapie. Bakteriální lyzáty zahrnují následující preparáty: autolyzát *Enterococcus faecalis*, ribozomální frakce *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* a membránovou frakci *Klebsiella pneumoniae* a smíšené bakteriální lyzáty. K dispozici je velký výběr farmaceutických přípravků.

Po léčbě bakteriálními lyzáty došlo k poklesu četnosti akutních rinosinusitid i akutních exacerbací chronických sinusitid, prodloužení intervalu mezi relapsy a omezení spotřeby AB.

Bakteriální imunomodulátory vyvolávají především nespecifickou imunitní odpověď a to již v řádu desítek minut, aktivaci imunokompetentních buněk v podslizniční, tj. monocyto-makrofágového systému a NK buněk v řádu hodin až dnů. Zatím nejistý je účinek bakteriálních lyzátů v prevenci vzniku alergické rýmy a astma bronchiale.

Stáli u zrodu antibiotik:



*Alexander Fleming, Ernst Chain a Howard Florey
obdrželi Nobelovu cenu za medicínu za objev
penicilinu v r. 1945*

*Selman Waksman - objevitel
streptomycinu, prvního antibiotika
na léčbu tuberkulózy. Nobelovu
cenu za medicínu obdržel v r. 1952*

