

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Študijný program: Farmácia

Autor: Kamila Kováčová

Školitel: RNDr. Klára Konečná, Ph.D.

Názov diplomovej práce v slovenčine: **Zavedenie racionálnej stratégie na boj proti multirezistentným stafylokokom - možnosti kombinačnej terapie**

Názov diplomovej práce v češtině: **Nastolení racionální strategie v boji s multirezistentními stafylokoky - možnosti kombinální terapie**

Úvod

Liečba mnohých infekčných ochorení sa stala náročnou spolu so vzrastom výskytu multirezistentných mikróbov. Medzi klinicky relevantné mikróby patria aj patogény zo skupiny ESKAPE. Písmeno S v akronyme ESKAPE označuje *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Tento mikrób je bežným ľudským patogénom, a môže spôsobiť niekoľko rôznych infekčných ochorení. Kmene *S. aureus* sú často rezistentné na antibiotiká ako sú β -laktámy, chloramfenikol, linkomycín, aminoglykosidy, tetracyklíny, makrolidy, sulfonamidy, a rifampicín. Núdza o nové antibiotiká alebo alternatívne stratégie na boj proti infekciám spôsobeným multirezistentnými mikróbmi sa za posledných pár rokov stala očividnejšou. Požiadavky na alternatívnu stratégiu môžu byť pokryté využitím kombinačnej terapie. Napriek tomu, že sa táto stratégia už v klinickej praxi používa, je to skôr kvôli empirickým znalostiam, a preukázateľné dôkazy o výhodách alebo možných úskaliach takejto terapie sú nedostatočné.

Cieľ

Táto diplomová práca je zameraná na hodnotenie vzájomného účinku a vplyvu kombinácií vybraných komerčne dostupných antibiotík na ich antibakteriálnu aktivitu. Kmeň *Staphylococcus aureus*, MRSA, American Type Culture Collection (ATCC) 43300, CCM 4750, kúpený z Českej sbírky mikroorganizmů (CCM), bol použitý na zistenie účinnosti predom zvolených dvojkombinácií antibiotík. Vybrané boli antibiotiká ciprofloxacín (CIP), kotrimoxazol (COT), daptomycín (DAP), linezolid (LIN), rifampicín (RIF), tigecyklín (TIG), a vankomycín (VAN). Kombinácie, ktoré vykazujú sľubné výsledky, budú odporúčané na ďalšie testovanie.

Metodika

Na prípravu zásobných roztokov jednotlivých antibiotík bolo použité univerzálne bipolárne rozpúšťadlo dimetylsulfoxid. Katiónovo upravený Müller-Hintonov bujón bol použitý ako

médium pre finálny roztok antibiotík a pre bakteriálnu suspenziu. Na posúdenie účinku kombinácií antibiotík bola použitá checkerboard mikrotitračná metóda. Prítomnosť bakteriálneho nárastu bola určená pomocou spektrofotometrického merania. Účinok dvojkombinácie antibiotík sa určil pomocou vytvorenia heat mapy každej kombinácie, a výpočtom FIC (frakcionálna inhibičná koncentrácia) indexu sa určil character interakcie antibiotík.

Výsledky

Bolo hodnotených sedemnásť dvojkombinácií, z toho každá pozostávala z tridsaťšesť možných podkombinácií. Väčšina kombinácií bola vyhodnotená ako indiferentné. Jedna kombinácia vykazovala priamo antagonistický efekt, a dve ďalšie kombinácie vykazovali indiferenciu hraničiacu s antagonizmom. Dve kombinácie, ktoré vykazovali väčšinou indiferentný efekt, mali malé číslo podkombinácií, ktoré vykazovali aditívny efekt. Dve kombinácie preukázali aditívny efekt.

Záver

V súhrne, dve zo sedemnástich hodnotených dvojkombinácií antibiotík, konkrétne CIP+RIF a COT+RIF, vykazovali sľubnú vzájomnú interakciu (aditívny efekt) v aspoň troch koncentračných pomeroch. Kombinácie týchto liekov podstupia ďalšie pokročilé hodnotenia—budú začlenené do antimikrobiálnych koktejlov (napr. v kombinácii s antimikrobiálnymi peptidami, inhibítormi efluxných púmp, alebo biosurfaktantmi), a taktiež bude skúmaná ich aktivita proti bakteriálnemu biofilmu.

Kľúčové slová: MRSA, kombinačná terapia, testovanie citlivosti *in vitro*, checkerboard mikrotitračná metóda, interakcie kombinácií liekov