

Téma 4 Antimikrobiální látky (antiinfektiva)

4.1 Úvod a rozdělení antiinfektiv, nežádoucí účinky

Antimikrobiální látky neboli antiinfektiva jsou látky určené k boji s mikroby uvnitř organismu. Na rozdíl od desinfekčních přípravků jsou to látky specificky působící na určité struktury mikrobiální buňky. Antimikrobiální látky by měly být účinné proti mikrobům a zároveň pokud možno neškodné pro člověka. Není náhodou, že k nejoblíbenějším antibiotikům patří látky útočící na bakteriální buněčnou stěnu – tedy strukturu, kterou lidské buňky vůbec nemají, a tudíž jsou pro lidské buňky tato antibiotika prakticky neškodná.

4.1.1 Základní přehled antimikrobiálních látek (antiinfektiv)

4.1.1.1 Celkově působící antimikrobiální látky

Jde o látky, jejichž účelem je celotělové působení. Patří sem

Antibiotika – proti bakteriím, produkty baktérií nebo hub; v dnešní době tato skupina zahrnuje i dříve samostatnou skupinu **antibakteriálních chemoterapeutik** (od „pravých“ antibiotik se liší tím, že nejsou získána ze živých organismů, ale chemicky syntetizována; dnes se ale v praxi původ látek téměř nerozlišuje)

Antituberkulotika – proti bacilům tuberkulózy (ty se hodně liší od jiných bakterií, a proto se tato skupina vyčlenila zvlášť ze skupiny antibiotik)

Antivirotika – proti virům

Antimykotika – proti houbám

Antiparazitární látky – proti parazitům, dále se dělí na *anthelmintika* (proti „červům“), *antiprotozoární látky* (proti „prvokům“) a *antiektoparazitika* (například proti vším a podobně)

4.1.1.2 Místně působící antimikrobiální látky

Antiseptika – někdy se ale setkáme i s pojmy jako „lokální antimykotika“ nebo „lokální antivirotika“ (hlavně tedy v případě účinku na jiné mikroby než bakterie)

Antiseptika jsou svou podstatou buď jemné desinfekční prostředky, použitelné i jako antiseptika (v tom případě již byly většinou zmíněny v kapitole 3 – JODONAL B, JODISOL, PERSTERIL, **peroxid vodíku**, **chlorhexidin**.), nebo o varianty celkově působících antiinfektiv (v tom případě budou zmíněny v dalším textu). Přitom se buďto používají celkově i místně (to se ale nedoporučuje, protože i lokální používání vyvolává více rezistencí u celkového podávání), nebo se začala používat pouze lokálně (například proto, že pro celkovou léčbu jsou příliš toxická).

4.1.2 Cesta podání antimikrobiálních látek

V podstatě se shoduje s cestou podávání léků vůbec.

4.1.1.1 Celkově podávané antimikrobiální látky

Jde o látky podávané buďto injekční cestou (intravenózně, infuzí nebo intramuskulárně, výjimečně subkutánně, někdy také intratekálně – do mozkomíšního moku), anebo perorálně (ústí ve formě tablet, dražé, sirupu apod.), výjimečně také jinou formou (rektální čípky). Některé konkrétní látky lze podávat injekčně i perorálně, jiné pouze jednou z těchto forem (například se nevstřebávají ze střeva, nebo naopak se vyskytují reakce po injekčním podání).

Dále se dělí na tyto skupiny:

Parenterální neboli injekční podání (p. e., dále lze rozdělit na intravenózní – i. v., do žíly, intramuskulární – i. m., tj. do svalu, výjimečně i subkutánní – s. c., pod kůží) se používá především v případě antibiotik, která se nevstřebávají anebo špatně vstřebávají ze střeva, anebo je některá složka žaludečního či střevního obsahu inaktivuje. Používají se také v případě potřeby velmi rychlého účinku, zvlášť u pacientů v těžkém stavu

Infuzní podání je zvláštním případem předchozího, smysl má hlavně tehdy, když je potřeba udržovat stálou dávku antibiotika, protože účinek by byl jinak krátkodobý

Intrathekální podání – do mozkomíšního moku – se někdy používá při léčbě infekcí centrálního nervového systému.

Perorální podání (p. o.), ve formě tablet či dražé, u malých dětí sirupů, je nejobvyklejším způsobem podávání antibiotik, která takto podávat lze.

Další možnosti – například rektální čípky apod.; v některých případech je sporné, jestli jde o celkové nebo lokální podání (například inhalační podání pomocí tzv. nebulizátoru u pacientů s umělou plicní ventilací a podezřením na ventilátorovou pneumonii)

4.1.1.2 Speciální postupy při léčbě

Sekvenční léčba znamená postup, kdy se po počáteční léčbě injekčním antibiotikem volí pokračování perorální terapií buď stejnou nebo blízce příbuznou látkou. V některých případech je lepší látka blízce příbuzná, například po injekční terapii ampicilinem je lepší nepokračovat perorálním ampicilinem (i když existuje), ale spíše amoxicilinem, podobně po terapii ko-ampicilinem je lepší ko-amoxicilin. *(O aminopenicilinech, které jsou tu jmenovány, se více dozvíte v další části textu.)*

Deeskalační postup znamená strategii, kdy na začátku je zvolena širokospektrá léčba (protože ještě nevíme, co je původcem, a nemůžeme si dovolit vybrat neúčinnou látku), a po několika dnech je podle mikrobiologického nálezu (včetně testu citlivosti) zvolena cílená léčba úzkospektrým preparátem. Na rozdíl od sekvenční léčby tedy nejde o léčbu stejným nebo blízce příbuzným preparátem.

OPAT (Out-patient Parenteral Antibiotic Therapy) je postup, kdy pacient není hospitalizován, ale z nějakého důvodu je rozumné používat parenterální antibiotika. Tento postup je ekonomický (šetří náklady na hospitalizaci), prospěšný z hlediska prevence nozokomiálních nákaz, ovšem klade nároky na osoby, které zajišťují aplikaci antibiotika v terénu.

4.1.1.3 Lokální podání

Masti, pasti, krémy, šampony, léčebné laky na nehty a další formy k léčbě kožních infekcí

Vaginální krémy, tablety a čípky v gynekologii

Ústní roztoky, tinktury apod. ve stomatologii (hlavně v parodontologii)

Oční, nosní a ušní kapky a podobně

4.1.3 Rozdělení antimikrobiálních látek z hlediska účinku

Látky primárně mikrobicidní (u bakterií *baktericidní*) – při běžně používaných koncentracích mikroby zabíjejí. Zpravidla zasahují nějakou životně důležitou část mikroba (u bakterií například jádro, cytoplasmatickou membránu, buněčnou stěnu nebo počáteční fázi proteosyntézy). Používají se i u těžkých stavů.

Látky primárně mikrobistatické (u bakterií *bakteriostatické*) – při běžně používaných koncentracích inhibují růst, zbylé mikroby pak postupně hynou. U bakterií obvykle zahrnují účinek na proteosyntézu (ale ne její úvodní fázi) nebo další metabolické procesy na proteosyntézu navazující.

4.1.4 Nežádoucí účinky antiinfektiv na makroorganismus

Zde jsou zmíněny nežádoucí účinky na léčeného jedince. O nežádoucích účincích v populačním měřítku (selekce rezistentních kmenů) pojednává kapitola 4.4

Toxické účinky znamenají, že antibiotikum je „jedovaté“ pro určitý orgán, například ledviny, vnitřní ucho, kostní dřev (tvorba krvinek) apod. Některé účinky se uplatňují jen u dětství (tetracykliny ovlivňují vývoj zubů, fluorochinolony nepříznivě ovlivňují růstové chrupavky)

Alergické účinky jsou dány tím, že antibiotika, zejména některá, jsou poměrně složité molekuly, na které mohou vznikat alergie. Alergické účinky nejsou vázány na účinky toxické – například betalaktamová antibiotika (vizte dále) jsou prakticky netoxické, ale alergické účinky mají silné.

Biologické účinky jsou dány tím, že antibiotika negativně ovlivňují fyziologický mikrobiom v ústech, na kůži, v pochvě, ale především ve střevě. Při jejich používání hrozí přemnožení rezistentních organismů, jako jsou kvasinky nebo bakterie *Clostridium difficile*

4.2 Betalaktamy, polypeptidy, glykopeptidy a chinolony (mechanismy účinku, nežádoucí účinky, příklady)

Poznámka: Názvy látek jsou v kapitolách 4.2 a 4.3 uváděny jako **generické**, tedy název účinné látky, a případně FIREMNÍ – název konkrétního preparátu; z firemních názvů jsou vybrány jen ty nejběžnější – například kotrimoxazol je dnes u nás registrován pod čtrnácti názvy!

4.2.0 Betalaktamy – úvod

Betalaktamy jsou „nadskupina“ antibiotik, která mají ve své struktuře tzv. betalaktamový kruh. Působí na buněčnou stěnu bakterií a jsou baktericidní (bakterie zabíjejí). Dobře se kombinují s aminoglykosidy, **nemají se kombinovat s makrolidy, tetracykliny, chloramfenikolem a linkosamidy** (navzájem snižují svůj účinek). Dnes už to ale neplatí tak striktně, jako dříve, protože některé takové kombinace se v praxi osvědčily (například k potlačení helikobakterů u žaludečního vředu). Nejsou téměř toxické, mohou se tedy podávat i dětem a těhotným ženám, ale mohou vyvolávat alergie.

4.2.1 Betalaktamy I. – Peniciliny

Penicilinová antibiotika jsou odvozená od klasického Flemingova penicilinu (objeven 1928, ale dostatečně čistý pro léčebné využití získán až v roce 1941). Zatímco klasický penicilin má poměrně úzké spektrum účinku, některé novější peniciliny jsou velmi širokospektré.

4.2.1.1 Klasické peniciliny

penicilin – účinný například na infekce způsobené pyogenními streptokoky (angíny, spály, flegmóny ve tkáních), ale i na řadu dalších infekcí včetně například syfilis. Existuje v injekční (G-penicilin) a perorální (V-penicilin) formě, a také jako depotní preparáty

4.2.1.2 Protistafylokokové peniciliny

oxacilin – je určen pouze pro stafylokoky, u stafylokokových infekcí je ovšem ideální volbou. *V některých jiných zemích se místo oxacilinu používá methicilin nebo nafcilin.*

4.2.1.3 Aminopeniciliny

Nepůsobí na stafylokoky, zato působí i na *Enterococcus faecalis* a některé gramnegativní tyčinky. Nejstarší z nich je **ampicilin**. Podobný je také **amoxicilin** (AMOCLEN, DUOMOX). Zatímco ampicilin se volí spíše při injekčním podávání, amoxicilin je vhodnější podávat perorálně.

4.2.1.4 Protipseudomonádové peniciliny

Jsou účinné i proti pseudomonádám a podobným bakteriím ze skupiny gramnegativních nefermentujících tyčinek (viz 1.2.4.2). Je to například **piperacilin**.

4.2.1.5 Kombinace penicilinů s inhibitory betalaktamáz

Význam těchto kombinací je vysvětlen dále. Nejčastěji se jako inhibitory betalaktamáz používá kyselina klavulanová a sulbaktam. Je to např. kyselina klavulanová v kombinaci s amoxicilinem (AUGMENTIN, AMOKSIKLAV), sulbaktam v kombinaci s ampicilinem (UNASYN), kyselina klavulanová s tikarcilinem (TIMENTIN) a podobně.

4.2.2 Betalaktamy II. – Cefalosporiny

jsou účinné proti G+ kokům (hlavně první generace) a G- tyčinkám (hlavně III. a IV. generace)

4.2.2.1 Cefalosporiny I. generace:

cefalotin (injekční), **cefalexin** (CEFACLEN – tabletový). Jsou určeny hlavně pro nekomplikované močové a dýchací infekce.

4.2.2.2 Cefalosporiny II. generace:

Nejnámější je **cefuroxim axetil** (ZINNAT, ZINACEF). Oproti první generaci větší účinek na gramnegativní tyčinky.

4.2.2.3 Cefalosporiny III. generace:

Patří sem například **ceftriaxon** (ROCEPHIN, LENDACIN), vhodný mj. i k léčbě meningitid, dále **cefoperazon** (CEFOBID). Zvláštní je podskupina cefalosporinů III. generace s účinkem i proti pseudomonádám, příkladem je **cefotaxim** (CLAFORAN). – Stejně jako peniciliny se i cefalosporiny dají kombinovat s inhibitory betalaktamáz: **cefoperazon se sulbaktamem** (SULPERAZON).

4.2.2.4 Cefalosporiny IV. generace:

Např. **cefepim** (MAXIPIME), jsou odolné i vůči některým typům betalaktamáz (viz dále)

4.2.2.5 Cefalosporiny V. generace:

Zahrnují v současnosti dva odlišné preparáty: zatímco prvním je **ceftarolin** (ZINFORO), která je jako jediné betalaktamové antibiotikum účinný proti kmenům MRSA, druhým je **ceftolozan s tazobaktamem** (ZERBAXA), což je opět kombinace s inhibitory betalaktamázy; použití je pro léčbu některých těžkých infekcí způsobených velmi rezistentními kmeny.

4.2.2.6 Cefamyciny

Jsou příbuzné cefalosporinům (nejblíže mají k druhé generaci), liší se v detailech. Nejznámější je **cefexil** (MEFOXIN), vyznačující se dobrým působením na anaeroby.

4.2.3 Betalaktamy III. – Monobaktamy

Příkladem je **aztreonam**. Jsou účinné vůči kmenům produkujícím takzvané metalobetalaktamázy, naopak kmeny produkující jiné typy betalaktamáz (ESBL, ampC) jsou vůči monobaktamům rezistentní. Používají se jako rezervní antibiotika.

4.2.4 Betalaktamy IV. – Karbapenemy

Příkladem je **imipenem** (TIENAM), **meropenem** (MERONEM) či **ertapenem** (INVANZ). Jako jediné z betalaktamových antibiotik jsou účinné i na bakterie produkující širokospektré betalaktamázy typu ESBL a ampC (viz dále). S výjimkou ertapenemu se hodí také na pseudomonádové infekce. Také karbapenemy jsou rezervní antibiotika, používaná pouze na odděleních JIP, ARO a podobných u závažných pacientů, kde jiná léčba není možná.

4.2.5 Polypeptidy

Tato skupina látek působí pouze na gramnegativní mikroby. Příkladem je **kolistin** (COLIMYCINE), který se pro svou toxicitu používá jen výjimečně (na druhou stranu kmeny rezistentní k ostatním antibiotikům zůstávají často citlivé ke kolistinu). Pouze lokálně se používá **polymyxin B**. Je součástí ušních kapek OTOSPORIN.

4.2.6 Glykopeptidy a lipopeptidy

Glykopeptidová antibiotika **vankomycin** a **teikoplanin** nejsou nijak příbuzné betalaktamům, přesto působí také hlavně (ale nejen) na buněčnou stěnu. Jsou to rezervní antibiotika, určená pouze pro G+ bakterie. Jsou značně toxické (ucho, ledviny, krvetvorba, u vankomycinu při příliš rychlé infuzi tzv. „syndrom rudého muže“ – horní polovina těla pacienta celá zrudne). Používají se hlavně k léčbě stafylokokových infekcí způsobených kmeny, které nejsou citlivé k oxacilinu (kmeny MRSA, případně koaguáza negativní stafylokoky).

Novější lipopeptidové antibiotikum **daptomycin** se vzácně používá, také jako rezervní antibiotikum.

4.2.7 Chinolony

Jde o syntetické látky, působící na tvorbu bakteriální DNA. Chinolony I. generace a norfloxacin ze II. generace se hodí jen pro močové infekce (v moči se koncentrují, ve tkáních málo). První generace nefluorovaných chinolonů se již prakticky nepoužívá. **Fluorochinolony** (od II. generace výš) se nesmějí podávat dětem a dospívajícím do 15, podle některých zdrojů až do 18 let (mají zřejmě vliv na růstové chrupavky).

Používají se hodně, v poslední době ale přibývá varování jednak na nežádoucí účinky, jednak na nárůst rezistence. Z mnoha důvodů se tedy aktuálně doporučuje chinolony omezit.

4.2.7.1 Chinolony I. generace – nefluorované chinolony.

Kyselina oxolinová (DESUROL), případně i kyselina nalidixová, se používaly v minulosti k léčbě močových infekcí. Dnes už se používají jen v diagnostice (citlivost ke kyselině oxolinové signalizuje citlivost i k fluorochinolonům).

4.2.7.2 Chinolony II. generace

K léčbě močových infekcí lze použít **norfloxacin** (NOLICIN, GYRABLOCK). Další chinolony se už dají použít i k systémové léčbě: je to zejména **ciprofloxacín** (CIPROBAY, CIPRINOL), **ofloxacin** (TARIVID, OFLOXIN) a **pefloxacín** (ABACTAL).

4.2.7.3 Chinolony III. a IV. generace

U nás se příliš nepoužívají, protože našťastí nemáme tolik rezistentních původců infekcí dýchacích cest. Do třetí generace patří např. **sparfloxacín** (ZAGAM), do čtvrté **moxifloxacín** (AVELOX).

4.3 Antibiotika kromě betalaktamů, polypeptidů, glykopeptidů, lipopeptidů a chinolonů. Stručný přehled antituberkulotik, antivirotik a antimykotik

4.3.1 Aminoglykosidy

poněkud ztratily na oblibě. Nevýhodou je, že jsou jedovaté pro sluch (vnitřní ucho) a ledviny.

Některé se pro jedovatost užívají jen lokálně (**neomycin** – tvoří spolu s bacitracinem FRAMYKOIN/PAMYCON). Patří sem např. **gentamicin**, **netilmicin** a **amikacin**. Hodí se hlavně na G- mikroby, a to včetně pseudomonád. Dají se ale používat i u některých gram pozitivních, hlavně stafylokokových infekcí. V případě kombinace s betalaktamy lze snížit dávku a tím i jedovatost, proto se používají hlavně v kombinaci s nimi.

Klasické antibiotikum této skupiny byl **streptomycin**, který se však dnes už používá jen jako antituberkulotikum.

4.3.2 Tetracykliny a glycylycykliny

Jsou jedovaté pro játra a vyvolávají nevolnost. Nesmějí se kombinovat s alkoholem a s mlékem (vápník), ale ani s preparáty Mg, Fe a Zn. Nedoporučuje se zapíjet je ovocnými šťávami.

Nepodávají se u dětí do osmi let (kvůli vývoji stálých zubů), těhotných a kojících. Dnes se používají méně, ale na některé mikroby jsou pořád nejlepší. Zpravidla se už nepoužívá klasický **tetracyklin**, spíše **doxycyklin** (DEOXYMYKOIN, DOXYBENE).

4.3.3 Chloramfenikol

je jedovatý pro krvetvorbu, ale má dobrý průnik do mozkomíšního moku. Pro svoji toxicitu byl téměř opuštěn, nyní se ale vzhledem k rezistenci k jiným antibiotikům konají občasné nesmělé pokusy s jeho opětovným používáním. Existují také oční kapky s chloramfenikolem.

4.3.4 Makrolidy

jsou účinné prakticky jen na G+ bakterie (azithromycin i na hemofily). U angín by se ale měly používat jen při alergii na peniciliny. Pacienti je ale preferují, protože se dávkuje po dvanácti nebo dokonce 24 hodinách. Kromě toho se používají u mykoplasm a chlamydií. Tam už je jejich používání více odůvodněné, protože jsou v této indikaci obtížněji nahraditelné.

4.3.4.1 I. generace:

Léčebně se již téměř nepoužívají. Patří sem **erytromycin**. Pokud je mikrob citlivý na erytromycin, je citlivý i na jiné makrolidy.

4.3.4.2 II. generace:

clarithromycin (KLACID), **roxithromycin** (RULID), **azithromycin** (SUMAMED, AZITHROX) jsou modernější preparáty. Azithromycin se někdy řadí to zvláštní skupiny tzv. *azalidů*.

4.3.5 Linkosamidy

jsou rezervní antibiotika. Celkově se používají jen v nemocnici při infekcích kostí a měkkých tkání.

Patří sem **linkomycin** (LINCOCIN) a **klindamycin** (DALACIN C). Lokálně se užívají např. na akné.

4.3.6 Ostatní antibiotika a chemoterapeutika

Tyto skupiny jsou shrnuty do jedné kapitoly, přesto sem patří některé velmi důležité látky.

4.3.6.1 Sulfonamidy

Sulfonamidy jsou syntetické látky, známé déle než penicilin. Dodnes se jich používá několik, nejvýznamnější je ale **sulfametoxazol** kombinovaný s pyrimidinovým **trimetoprimem**. Celá kombinace se používá jako SEPTRIN, BISEPTOL, SUMETROLIM apod. a má bakteriostatické, ale za určitých okolností i baktericidní účinky

4.3.6.2 Nitrofurany

Nitrofurantoin (FUROLIN) se používá pouze k léčbě močových infekcí, protože jinak než do močových cest neproniká. Pacienty je třeba upozornit na intenzivně žluté zbarvení moče.

Lokálně v gynekologii se používá **nifuratel** (MACMIRROR), někdy i v kombinaci s antimykotikem (s nystatinem – MACMIRROR COMPLEX).

4.3.6.2 Ansamyciny

Rifampicin (RIFAMPIN) se používá pouze v kombinacích a spíše výjimečně, například u pacientů s poruchami imunity. Zvláštností je, že se používá nejen jako antibiotikum, ale i jako antituberkulotikum.

4.3.6.2 Oxazolidinony

Linezolid (ZYVOXID) se používá jako rezervní antibiotikum u některých kmenů MRSA a vankomycin rezistentních enterokoků (VRE).

4.3.7 Antituberkulotika

Nejběžnější jsou **izoniazid**, **etambutol**, **rifampicin**, **streptomycin** a **pyrazinamid**.

Vždy se používá kombinace tří nebo čtyř látek, protože některé například působí jen na bakterie mimo buňky a jiné na bakterie v buňkách, navíc na ně vzniká rezistence. Léčba je vždy dlouhodobá.

4.3.8 Antimykotika

Je potřeba znát rozdělení na imidazolová antimykotika, od nich odvozená triazolová antimykotika (vhodná i u systémových mykóz), polyenová, analoga pyrimidinů a echinokandinová. Případy jsou uvedeny jen pro vaši potřebu.

Imidazolová: **ketokonazol** (NIZORAL) či mikonazol (DAKTARIN) k celkovému, popř. i lokálnímu podání; **kotrimazol** (CANESTEN) pouze k lokálnímu podání. Ani celkově podávané léky této skupiny se nehodí k léčbě systémových mykóz

Triazolová: **flukonazol** (DIFLUCAN), **itraconazol** (SPORANOX) a nový **vorikonazol** (V-FEND) mají lepší účinky a hodí se i k léčbě celkových mykóz

Polyenová: **amfotericin B** – vysoce toxický, pro těžké mykózy – k celkovému podání; existuje méně toxická varianta **amfotericin B v intralipidu** (ABELCET). **Nystatin** (FUNGICIDIN) naopak slouží jen k lokálnímu podání

Analoga pyrimidinů (látky příbuzné některým cytostatikům): **flucytosin** (ANCOTIL) – nutno vždy v kombinaci!, i u dětí.

Echinokandinová, například caspofungin a anidulafungin, se používají na rezistentní kmeny

4.3.9 Antivirotika

Antivirotika se u virových infekcí nepoužívají zdaleka tak běžně jako antibiotika u bakteriálních.

Proto jsou spíše na okraji zájmu. Přesto byste měli znát alespoň tři příklady – acyklovir proti herpesvirům, oseltamivir proti chřipce a azidothymidin proti HIV.

proti herpesvirům: např. **acyklovir** (ZOVIRAX, HERPESIN), **gancyklovir**, **valacyklovir** a další

proti chřipce: např. **amantadin** a **rimantadin** či novější a účinnější **oseltamivir** a **zanamivir**

proti HIV: např. **azidothymidin** a mnoho dalších

proti hepatitidě C

4.3.10 Antiparazitární látky

proti prvokům: nitroimidazoly – např. **metronidazol** (AVRAZOR – jeho výhodou je účinnost i na některé bakterie, zejména anaeroby, používá se s výhodou v gynekologii u smíšených bakteriálně-trichomonádových infekcí) dále **chinin** a **chlorochin** (na malárii) a spousta dalších

proti plochým červům: např. **niklosamid**

proti oblým červům: např. **pyrvinium**

4.2.11 Mechanismus účinku, vylučování, toxicita – přehled (zahrnuje pouze antibiotika, a to ještě jen nejběžnější)

Působí na:			vylučování	Toxicita:
buněčnou stěnu	Peniciliny	baktericidní	převážně močí (u jednotlivých se může lišit)	nepatrná, zato mohou vyvolávat alergie
	Cefalosporiny			značná – ušní, močová, popř. nervová
	Monobaktamy Karbapenemy			
	Vankomycin			
syntézu proteinů	Aminoglykosidy	bakteriostatické	vylučování převážně žlučí	játra, trávení. Ne do 8 let (zuby!)
	Tetracykliny			malá (játra, trávení)
	Makrolidy			malá (trávicí obtíže)
	Linkosamidy			
	Chloramfenikol		vylučování převážně ledvinami	!!krvetvorba, trávicí, nervový
nukleové kyseliny	Chinolony	baktericidní		malá, trávicí, CNS Ne do 18 let!
cytoplasmatickou membránu	Polymyxiny			velká: nervy, močový systém
metabolismus	Sulfonamidy	bakteriostatické		ledviny, GIT a jiné

4.4 Primární a sekundární rezistence mikrobů, ESBL, MRSA, VRE a jejich význam. Antibiotická střediska

4.4.1 Primární a sekundární rezistence

4.4.1.1 Primární rezistence

je **společná vždy všem kmenům daného druhu**. Je zpravidla dána tím, že stavba mikroorganismu vylučuje, aby na něj dané antibiotikum působilo. Například betalaktamová antibiotika, působící na buněčnou stěnu, nelze použít k léčbě infekcí způsobených mykoplasmaty, protože ta žádnou buněčnou stěnu nemají. Některá antibiotika účinkují jen na grampozitivní nebo naopak jen na gramnegativní bakterie apod.

4.4.1.2 Sekundární (získaná) rezistence

se **vykazuje jen u některých kmenů**. Z toho také plyne, že není předvídatelná a musíme ji zjišťovat u každého kmene zvlášť. Sekundární rezistence je umožněna mutacemi na bakteriálním chromosomu nebo plasmidu. Za normálních okolností by se mutace neuplatnila. Pokud ale používáme určité antibiotikum, stane se „umění být necitlivá“ pro bakterii výhodnou a taková bakterie logicky vyhrává v soutěži s ostatními. Nadměrným a zejména nesprávným používáním antibiotik tedy zvýhodňujeme (selektujeme) rezistentní kmeny bakterií. Proto je tak důležité používat antibiotika s rozvahou.

4.4.2 Příklady mechanismů rezistence

Znehodnocení antibiotika ještě než vnikne do buňky (rozštěpení důležité části molekuly, navázání bočního řetězce, který mění antibiotikum v neúčinný metabolit, apod.)

Nevpuštění antibiotika do buňky, například změnou cytoplasmatické membrány

Změnou cílového místa pro působení antibiotika

4.4.3 Betalaktamázy a jejich inhibitory

Asi nejznámějším i nejvýznamnějším příkladem faktoru rezistence jsou různé typy **betalaktamáz** – jsou to enzymy, které produkují nejrůznější typy baktérií. Betalaktamázy štěpí betalaktamový kruh penicilinových, cefalosporinových a ostatních betalaktamových antibiotik – většinou ale jen některých z nich.

Pro překonání některých typů betalaktamáz se používají takzvané **inhibitory betalaktamázy**.

Podávají se ve stálé kombinaci s účinným antibiotikem. Inhibitor betalaktamázy je „falešné antibiotikum“ – většinou méně účinná betalaktamová látka, která je však silně atraktivní pro betalaktamázy. Betalaktamáza se vsyťtí tím, že rozštěpí betalaktamový kruh inhibitoru, zatímco skutečné účinné antibiotikum zůstává nepoškozené a může působit.

Nejběžnějšími kombinacemi antibiotika + inhibitoru betalaktamázy jsou amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam, tikarcilin + kyselina klavulanová, cefoperazon + sulbaktam.

4.4.4 Některé významné typy polyrezistentních kmenů, způsobující často nemocniční infekce

4.4.4.1 MRSA – methicilin rezistentní stafylokoky.

Kvůli změně cytoplasmatické membrány nepouštějí tyto bakterie do svých buněk oxacilin (či methicilin, používaný v některých zemích tak jako oxacilin u nás). Oxacilin je přitom klasické protistafylokokové antibiotikum. Mnohé MRSA jsou rezistentní také na další antibiotika (makrolidy, linkosamidy) a pak už k léčbě zůstávají prakticky jen velmi drahé a toxické glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin). Ve světě se bohužel objevily i stafylokoky částečně nebo úplně rezistentní na glykopeptidy (VISA, VRSA).

4.4.4.2 VRE – vankomycin rezistentní enterokoky.

Kmeny enterokoků, které jsou necitlivé na glykopeptidy a zpravidla nejsou citlivé ani na většinu ostatních antibiotik. Léčba je obtížná, nezbytná jsou nová antibiotika (linezolid, quinupristin/dalfopristin). Léčí se jen infekce, nikoli nosičství.

4.4.4.3 Producenti ESBL

Jde o gramnegativní bakterie (enterobakterie a gramnegativní nefermentující bakterie), které produkují takzvané širokospektré betalaktamázy. Ani účinek inhibitorů na ně není dostatečný. I v tomto případě zůstává jen velmi omezená škála účinných léčiv. Navíc tyto kmeny často v rámci nemocničních infekcí postihují oslabené jedince, kteří mnohá antibiotika nemohou dostávat vzhledem ke své základní chorobě.

Při prevenci výskytu (nejen) ESBL je třeba vyhnout se jednak **induktorům** tvorby ESBL, což jsou antibiotika, která vyvolávají tvorbu betalaktamáz, jednak (a ještě více), **selektorům** kmenů produkujících ESBL. Selektory jsou zpravidla širokospektrá antibiotika (typicky cefalosporiny třetí generace), která vyhubí všechny citlivé kmeny; zůstanou (a pomnoží se) pouze kmeny rezistentní. Proto je potřeba vyhnout se zbytečnému užívání širokospektrých antibiotik.

4.4.5 Antibiotická střediska a „antibiotická politika“

Antibiotická střediska jsou důležitou součástí každé větší nemocnice. Klinickým pracovištěm poskytují komplexní poradenství, jaké antibiotikum je v které situaci nejvhodnější. Zároveň mají antibiotická střediska pravomoc odmítat předepisování léků, které z různých důvodů vhodné nejsou. Nevhodným lékem je zejména:

- Lék, který **není účinný** na zjištěného nebo pravděpodobného původce nemoci

- Lék, který účinný je, avšak je **zbytečně širokospektrý**, přičemž existuje možnost jiného léku, který selektivně zasáhne pouze původce onemocnění
- Lék, který je znám jako **induktor či selektor tvorby faktorů rezistence** (například širokospektrých betalaktamáz), pokud existuje možnost podat jiný lék, který tyto vlastnosti nemá, nebo má slabší.

Antibiotika nejsou lentilky, nejsou to léky proti zánětu či proti horečce. Nesmějí se používat tam, kde pravděpodobně nejde o bakteriální infekci, jen tak „pro jistotu“ či „z rozpaků“.

Antibiotika se musí používat cíleně, pro konkrétní infekční diagnózu konkrétního pacienta. Není možné, aby si oddělení vytvářela zásoby antibiotik „pro strýčka příhodu“ a pak je podle nějakých náhodných algoritmů používala. Antibiotika také musí být **správně dávkována**.

Výjimečným případem je tzv. **antibiotická profylaxe** – podání jedné, výjimečně více (ale ne více než tří) dávek antibiotika tak, aby se pokryla riziková situace při chirurgickém výkonu (např. výkon na střevě – střevní bakterie se mohou dostat do břišní dutiny). Několikadenní „profylaxe“ praktikovaná na některých chirurgických odděleních je zásadně nesprávným postupem, který vede ke zvyšování rezistencí bakterií; pacientům nepomáhá, ale naopak škodí.

Svou roli v antibiotické politice samozřejmě hraje i **cena antibiotik** – zájem zdravotních pojišťoven, aby nebyly podávány příliš drahé preparáty, je naštěstí vcelku ve shodě se zájmem racionální antibiotické terapie. Jestliže antibiotické středisko požaduje, aby nebyly podávány léky zbytečně širokospektré, a pojišťovna, aby nebyly podávány léky příliš drahé, jde zpravidla o tytéž preparáty.

4.5 Kvalitativní a kvantitativní testy citlivosti na antibakteriální látky, význam MIC

4.5.1 Pojem MIC

U antimikrobiálních látek platí totéž, co u jiných chemických látek (a podobně i v případě fyzikálních charakteristik): pokud zvyšujeme koncentraci, dosáhneme hodnoty **MIC – minimální inhibiční koncentrace**. Jedná se o koncentraci, při které se bakterie přestanou množit. Jinak řečeno, je to bakteriostatická koncentrace (resp. fungistatická, virustatická).

Pokud koncentraci zvyšujeme dále, dostaneme se teoreticky na hodnotu **MBC – minimální baktericidní koncentrace**. Při této koncentraci jsou bakterie (či analogicky jiné mikroby) usmrceny. V praxi se ale koncentrace MBC zpravidla neměří a zjišťuje se pouze hodnota MIC.

U **primárně baktericidních** antibiotik je MIC a MBC prakticky totožná, tj. téměř se nestává, že by bakterie nerostly, ale přitom nebyly usmrceny. Naopak u **primárně bakteriostatických** antibiotik je MBC velmi vysoká, mnohem vyšší než MIC. Pro praxi tedy u těchto antibiotik používáme koncentrací, které jsou jen bakteriostatické. Nevadí to, protože se zbylými mikroby si poradí organismus pacienta. Nesmí ale jít o těžký stav, poruchu imunity apod. – tam je nutno vždy používat antibiotika primárně baktericidní.

Při **praktickém používání antibiotik** je známo, že při určitém běžném dávkování se u pacienta vytvoří určitá koncentrace antibiotika. Jde o to, jestli tato koncentrace je alespoň inhibiční. Musíme tedy znát koncentraci antibiotika, které je při běžném dávkování dosaženo v krvi a ve tkáních (s určitou rezervou a zahrnutím individuálních rozdílů) – **breakpoint**. S ním porovnáváme zjištěnou hodnotu MIC. Pokud je breakpoint vyšší než MIC, plyne z toho, že breakpointová koncentrace je inhibiční a antibiotikum lze použít. Pokud je koncentrace dosahovaná v krvi nižší než MIC, říkáme, že antibiotikum je na danou látku rezistentní – dosahovaná koncentrace není inhibiční. Je-li rozdíl jen malý, dá se problém vyřešit zvýšeným dávkováním; je-li větší, je nutno použít jiné antibiotikum.

Koncentrace dosahovaná v krvi je ovšem určující jen pro některé infekce. U opouzdřených procesů (abscesů) nebo třeba meningitid je nutno počítat s tím, že do místa infekce pronikne méně antibiotika, než do krve. U **močových infekcí** nemá vůbec smysl brát v úvahu koncentraci antibiotika v krvi - místo toho se MIC porovnává s koncentrací antibiotika v moči.

Problémem také je, že mnohé bakterie žijí na sliznicích ve formě biofilmu. K rozbití biofilmu zpravidla nestačí MIC. Je potřeba dosáhnout hodnoty **MBEC – minimální biofilm eradikující koncentrace**. V praxi se však MBEC nestanovuje, vzhledem k pracnosti a náročnosti.

4.5.2 Metody zjišťování citlivosti

Zjišťovat citlivost in vitro (= v laboratoři) je vhodné u většiny nálezů patogenních bakterií, pokud se dají kultivovat. Je sice třeba brát v úvahu, že laboratorní výsledky nemusí z různých důvodů stoprocentně souhlasit s výsledky u pacienta, ale přesto je testování in vitro zpravidla mnohem lepší, než nedělat nic. Podmínkou ovšem je, že kmen je získán z relevantního vzorku. Nejběžněji se používá difúzní diskový test, který se snadno provádí, ale je pouze kvalitativní a nehodí se pro kmeny od závažných pacientů. U těch se používají kvantitativní testy – E-test anebo mikrodiluční test.

4.5.3 Difúzní diskový test a difúzní tableťový test

Na Müllerův-Hintonové agar (nebo jiný agar) se štětičkou plošně naočkuje suspenze bakterie. Pak se nanáší tzv. **antibiotické disky** – papírky napuštěné antibiotikem. Pokud mikroob roste až k disku, je rezistentní (necitlivý). Pokud je kolem disku zóna citlivosti, v níž mikroob neroste, a je větší než předepsaná, je citlivý.

V principu jde o to, že antibiotikum difunduje (prostupuje) z disku agarem dál, přičemž jeho koncentrace klesá. Každé vzdálenosti od disku by bylo možno přiřadit určitou koncentraci. "Předepsaná zóna" je vlastně taková, kde koncentrace odpovídá danému breakpointu, tj. koncentraci antibiotika v krvi (viz výše).

U mikroskopických hub (hlavně kvasinek) se používá difúzní tableťový test – princip je stejný, ale místo disku napuštěného antibiotikem se používá tableta antimykotika. Používá se také jiná agarová půda (většinou Sabouraudův agar). **U ostatních organismů** kromě bakterií a mikroskopických hub se testy tohoto typu nepoužívají vůbec.

4.5.4 E-testy

Jsou to podobné testy, ale místo disku se použije proužek se stoupající koncentrací antibiotika od jednoho konce proužku ke druhému. Antibiotikum (nebo antimykotikum) opět difunduje, ale zóna tu není kruhová, ale vejčitá. Na rozdíl od předchozího testu se E-testem dá určit MIC (minimální inhibiční koncentrace – tedy nejnižší koncentrace, která zastavuje růst mikroba). Odečítání je jednoduché – na papírku je stupnice, a MIC se odečítá v místě, kde okraj zóny kříží papírek. Poté se porovná s breakpointem a zjistí se, zda lze dané antiinfektivum použít k léčbě.

4.5.5 Mikrodiluční test

Antibiotikum je v řadě důlků v plastové destičce v klesající koncentraci. Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, je MIC. Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen – testování např. 12 antibiotik, každé v 8 různých koncentracích. Pokud například v koncentracích 0,25–0,5–1–2 je přítomen zákal a v koncentracích 4–8–16–32 (vše v mg/l) zákal není, říkáme, že koncentrace 4 mg/l a vyšší jsou inhibiční – tedy koncentrace 4 mg/l je minimální inhibiční koncentrace (MIC). Pokud důlky bez zákalu (tj. s inhibicí) vyočkujeme do půdy bez antibiotika, můžeme pozorovat, jestli bakterie byly pouze inhibovány, nebo usmrceny. Tím zjistíme hodnotu MBC. Tento postup se ale v praxi používá výjimečně.

Mikrodiluční test se používá místo difúzního diskového testu zejména u pacientů těžce nemocných, v ohrožení života. Podobné testy existují opět i na houbové organismy.

4.5.6 Zjišťování faktorů rezistence

Ne vždycky stačí výše uvedené zjišťování citlivosti či rezistence na antibiotika. Někdy je lépe speciálními metodami zjišťovat **přítomnost konkrétních faktorů rezistence**, např. betalaktamáz. Může se jednat o diagnostické proužky (chemický průkaz daného enzymu) nebo testy na jiném principu. Často jde o porovnávání účinku dvou disků – jeden obsahuje samotné antibiotikum bez inhibitoru betalaktamázy, druhý kombinaci s inhibitorem.

Tímto způsobem se prokazují zejména různé typy betalaktamáz.



Betalaktamázy

Má-li dívka absces kůže
či dokonce prsa
Oxacilin nepomůže
je-li vinen MRSA
Ten kdo si ho pustí k tělu
anebo i jiné
kupříkladu klebsielu
toho léčba mine

Tvoří si ty klebsiely
betalaktamázy
Na arzenál farmak celý
drže bobky hází
My se jich však nebojíme
z nemocnic je ženem
/: co na ně – to přece víme
stačí karbapenem! :/

Přesto jsou i těžké chvílky
kdy si stýská klinik
Píšte recept na lentilky
navrhuje cynik
I když to dá mnoho práce
naději však máme
/: léky nové generace
zas je přečůráme :/