

ANTIBIOTIKA

Danuše Lefnerová, Jan Šimůnek

Doplňkový výukový text z mikrobiologie pro studium výživy člověka

0.1 Poděkování

Autoři děkují Prof. MVDr. Jan Šimůnkovi, DrSc. za laskavé zpřístupnění nepublikovaných rukopisů a cenné připomínky k textu.

Obsah

0.1 Poděkování	i
1 Úvod	1
2 Rozdělení antimikrobiálních prostředků	5
2.1 Skupiny antibiotik a chemoterapeutik	5
2.1.1 β -laktamová antibiotika	5
2.1.2 Amfenikoly	7
2.1.3 Tetracykliny	7
2.1.4 Makrolidy	8
2.1.5 Streptograminy	8
2.1.6 Linkosamidy	8
2.1.7 Aminoglykosidy	8
2.1.8 Peptidy	8
2.1.9 Glykopeptidy	9
2.1.10 Ansamyciny	9
2.1.11 Antimikrobiální chemoterapeutika	9
2.1.12 Antituberkulotika	10
2.1.13 Antileprotika	10
2.1.14 Antimykotika	11
2.1.15 Antivirotika	11
2.1.16 Antiparazitika	12
2.2 Kombinace antibiotik a chemoterapeutik	13
2.2.1 Skupiny antibiotik a chemoterapeutik podle cílové struktury	13
3 Použití v mikrobiologii	15
4 Nežádoucí jevy při antimikrobiální terapii	19
4.1 Rezistence	19
4.2 Kontraindikace antibiotik a chemoterapeutik	20
4.3 Další negativní působení antibiotik	21

Kapitola 1

Úvod

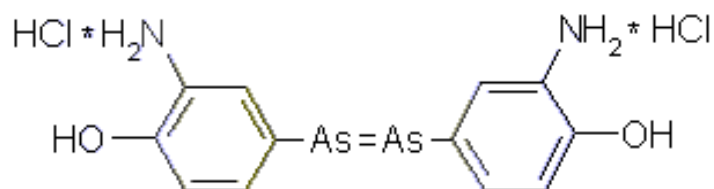
Až do začátku novověku byly jako součást některých léků (především na zevní aplikaci) používány složky, mající antibakteriální účinky. Jednalo se především o látky rostlinného původu (např. cibule, česnek, některé aromatické byliny nebo i koření). Empiricky bylo zjištěno, že některé z těchto látek pomáhají u hnisajících poranění. Určitou rehabilitaci prošly v uplynulých desetiletích i receptury využívající tělesného tuku drobných zvířat (králík, zajíc, bobr apod.), protože byl objeven antibakteriální účinek mastných kyselin s krátkým řetězcem, a ty jsou právě v tělesném tuku těchto zvířat hojněji zastoupeny.

První cílená léčba chemickými prostředky byla Paracelsem propagovaná (a snad i vyvinutá) „šedá mast“ na syfilitické vředy. Jejím základem byla suspenze rtuti v sádle. Dnes víme, že působila především celkově, kdy se rtuť přes rány částečně vstřebala a baktericidně působila na spirochety. Přestože nestačila na jejich kompletní zničení, postačovala k převedení infekce na mírněji probíhající formu. (Po importu syfilidy do Evropy probíhala tato nemoc u významné části pacientů jako akutně probíhající horečnaté onemocnění s rozsáhlými destrukcemi kůže; dnes převažující inaparentní průběh - a totéž v Americe za doby Kolumba a jeho následovníků - je vysvětlován vzájemným přizpůsobením patogenu a populace - jednak vymřeli lidé zvýšeně citliví, jednak vymřely linie spirochet, vyvolávající od počátku nápadné onemocnění znemožňující jeho další šíření sexuálním stykem.)

První léčebné použití antibiotika bylo popsáno českými badateli Honlem a Bukovským v roce 1899. Jednalo se o extrakt z kultury *Pseudomonas aeruginosa* obsahující pyocyanázu. Tento preparát byl lékopisný do konce druhé světové války.

Na přelomu 19. a 20. století Paul Ehrlich (1854 – 1915) cíleně pátral po chemických látkách (které většinou sám syntetizoval), toxických pro původce spavé nemoci, ale málo toxických pro člověka. Zpracoval více než 900 preparátů, které byly buď málo účinné, nebo příliš toxické pro pokusná zvířata. Jeho mladší spolupracovník Sahachiro Hata (1873 – 1938), v té době student, zpětně testoval tyto látky na účinky proti původci syfilis. U málo toxického preparátu č. 606 našel dostatečné účinky.

Objev preparátu, užívaného pod názvem Salvarsan, byl publikován v roce 1910. Problémem byla nutnost jeho injekčního podávání a relativní rychlost, jakou po otevření originální ampule vznikaly v léku toxické oxidační produkty (vyvolávající mj. slepotu). Nicméně v klinickém použití byl Salvarsan vytlačen v podstatě až zavedením penicilínu po druhé světové



Obrázek 1.1: Chemická struktura Salvarsanu
Jedná se o derivát anilinu, napojený na dvě molekuly arsenu [2]



Obrázek 1.2: Portrét Paula Ehrlicha na německé 200 markové bankovce z roku 1996
Zdroj: Wikipedie [6]

válce.

Objev penicilínu byl publikován v roce 1928 Alexandrem Flemmingem (1881 – 1956), samotný objev proběhl na začátku 20. let 20. století. Objevenou baktericidní látku z plísni se dlouhou dobu nedařilo izolovat, až v průběhu 2. světové války, kdy na její izolaci byla použita sloupcová chromatografie. Při léčení prvních pacientů byl penicilín reextrahován z jejich moče a znovu aplikován. Následně byl objev předán do USA, kde byly izolovány výkonnější produkční kmeny plísni, a v roce 1944 začal být masívně aplikován v klinické praxi (včetně léčby válečných zranění). Spolu s biochemikem Ernstem Chainem a patolo-
gem Howardem Floreyem obdržel A. Flemming v roce 1945 Nobelovu cenu. V okupovaném Československu byl na samém konci na základě neúplných informací z odborné literatury získávané přes neutrální státy vyvinut na bázi penicilínu preparát Mykoin B. Objev se podařilo utajit před okupačními orgány a byl předán oficiálním autoritám po osvobození.

V Německu byly vyvinuty sulfonamidy, které byly masívně užívány k léčbě válečných poranění za druhé světové války.

Pojem antibiotikum byl navržen v roce 1942.



Obrázek 1.3: Sir Alexander Fleming
Portrét objevitele penicilínu, zdroj [1]

Kapitola 2

Rozdělení antimikrobiálních prostředků

Prostředky usmrcující (resp. v případě virů inaktivující) mikroorganismy, nebo blokuující jejich metabolismus, můžeme rozdělit na ty, které se používají na površích, materiálech a přístrojích, případně rukou zdravotnických / laboratorních pracovníků (hovoříme o desinfekci a chemické sterilizaci) a prostředcích, které aplikujeme do vnitřního prostředí organismu (antibiotika a chemoterapeutika).

Existuje mnoho situací, kdy vzájemné rozdíly mezi jednotlivými skupinami splývají, např. chloramfenikol se v kožním lékařství aplikuje velice často zevně (na akné a podobné hnisavé afekce kůže), historický rozdíl mezi antibiotiky a chemoterapeutiky (antibiotika jako produkt živých organismů, chemoterapeutika jako produkt chemické syntézy) stírají polosyntetická antibiotika, kdy základ molekuly je vytvořen fermentací vhodného substrátu mikroorganismem a získaná látka je po izolaci a vyčištění dále přeměňována chemickými procesy. Většinu antibiotik bychom nyní mohli vytvořit zcela nově z jednoduchých organických látek chemickou syntézou, nedělá se to jen proto, že tento postup je dražší a méně účinný než biosyntéza za pomoci enzymatických systémů v živých organismech.

2.1 Skupiny antibiotik a chemoterapeutik

Zpracováno podle Lochmanna[4], doplněno podle Lefnerové [3] a Šimůnka a Smoly [5].

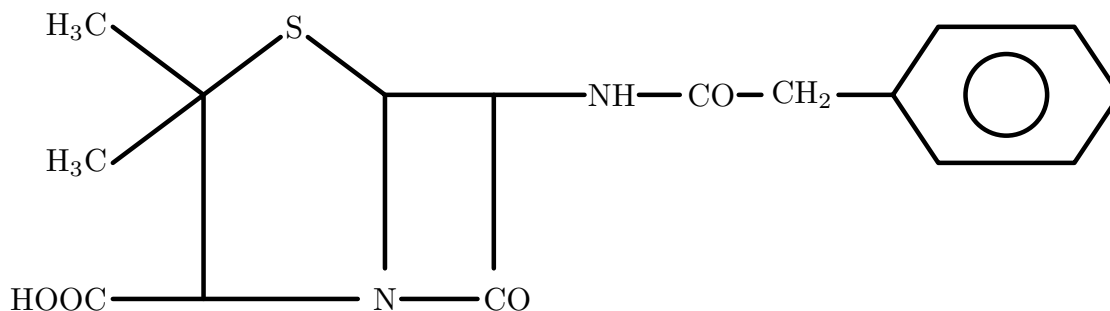
2.1.1 β -laktamová antibiotika

Peniciliny

Účinkují na buněčnou stěnu pouze ve stádiu růstu. Čím rychlejší růst bakterií, tím lépe účinkují. Proto je vhodné léčbu těmito antibiotiky zahájit co nejrychleji po nástupu klinických příznaků. Naopak, u chronických infekcí, kdy se buňky původce téměř nemnoží,

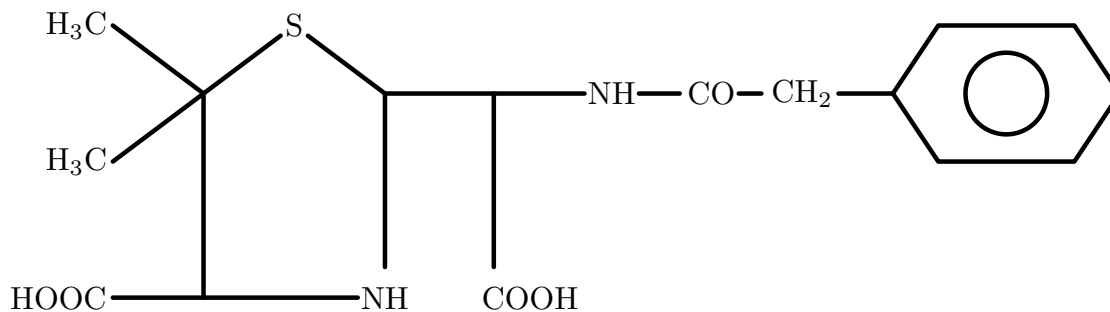
může dojít k jejich přežití¹

Jejich strukturou je β -laktamový kruh, který může rozrušit bakteriální penicilináza (za vzniku neúčinné kyseliny penicilínové). U původního přírodního penicilínu (jaký se izoluje z plísňových kultur) docházelo k jejich rozkladu už v kyselém prostředí, takže musely být aplikovány injekčně. Uvedené nevýhody jsou odstraňovány chemickými úpravami přírodního penicilínu po jeho izolaci z fermentačních produktů.



Obrázek 2.1: Benzylpenicilin

Základní struktura penicilínů na příkladu benzylpenicilínu



Obrázek 2.2: Kyselina benzylpenicilinová

Penicilin z předchozího obrázku, rozštěpený na neúčinnou kyselinu benzylpenicilinovou

Peniciliny základní benzyl penicilin (Penicilin G), fenoxymethylpenicilin (Penicilin V), penamecilin

širokospektré Aminopeniciliny: ampicilin, amoxicilin, bacampicin; Karboxypeniciliny (proti *Pseudomonas aeruginosa*) tikarcilin; Ureidopeniciliny (proti *Pseudomonas aeruginosa*) azlocilin, piperacilin

stabilní vůči stafylokokové penicilináze oxacilin, cloxacilin

¹Toto je problém např. při léčení terciálního stadia syfilidy.

inhibitory β -laktamáz: sulbaktam = sulbaktam + ampicilin, **kyselina klavulonová** = kyselina klavulonová + amoxicilin nebo kyselina klavulonová + tikarcilin, **tazobaktam** = tazobaktam + piperacilin

Cefalosporiny

Základem jejich molekuly je kyselina 7-aminocefalosporánová.

1. **generace** cefalotin, cefazolin, cefapirin
2. **generace** cefuroxim, cefamandol, cefotiam, cefoxitin, cefotetan
3. **generace** cefotaxim, ceftriaxon, ceftozoxim, ceftazidim, cefoperazon, cefsulodin, cefodizim
4. **generace** cefpirom, cefepim

Monobaktamy

aztreonam

Karbapenemy

imipenem/cilastatin, meropenem

2.1.2 Amfenikoly

chloramfenikol, thiamfenikol

Chloramfenikol se váže na ribosomální podjednotku 50S a blokuje enzym, přenášející synterizovaný peptidový řetězec k další aminokyselině, která k němu má být poříjena.

Jedná se o širokospektré antibiotikum s bakteriostatickým účinkem, jeho primární toxicita je nízká, ale při opakovaném podávání jsou popsány poruchy krvetvorby (až letální poruchy kostní dřeně u malých dětí).

2.1.3 Tetracykliny

tetracyklin, oxytetracyklin, lymecyklin, minocyklin, doxycyklin, thiacyklin

Tetracyklin a příbuzné látky se váží na ribozomální podjednotku 30S a blokuje přístup aminokyselin k ribosomům, kde tímto zásahem nedochází k jejich spojování. Mají široké antimikrobiální spektrum, vůči G- i G+ bakteriím, mykoplasmatům, chlamydiím, rickettsiím i prvokům.

Jsou bakteriostatické, mají relativně nízkou toxicitu, mohou při opakovaném podání v době růstu kostní a zubní tkáně vyvolávat jejich poruchy (kontraindikace v závislosti na věku) a mohou vyvolávat gastrointestinální potíže na základě ovlivnění střevní mikroflóry. Dobře se vstřebávají při podání per os.

2.1.4 Makrolidy

erythromycin, spiramycin, roxitromycin, josamycin, azitromycin, klaritromycin, diritromycin

2.1.5 Streptograminy

synercid

2.1.6 Linkosamidy

linkomycin, klindamycin

2.1.7 Aminoglykosidy

streptomycin, kanamycin, neomycin, tobramycin, amikacin, gentamicin, netilmicin

Streptomycin je nejdůležitější antituberkulotikum, účinkuje na *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* a některé G- bakterie. Naopak streptokoky a pneumokoky jsou vůči němu relativně odolné² Vysoce rezistentní vůči streptomycinu jsou anaerobní sporulující bakterie³ Váže se nespecificky na molekuly DNA, RNA, bílkoviny, ale i povrch buňky.

Neomycina a kanamycin jsou baktericidní, účinkují na G- tyčky s výjimkou *Pseudomonas aeruginosa*. Neomycin se používá lokálně, Kanamycin jako parenterální antibiotikum s dobrým protistafylokokovým účinkem, je nutno sledovat ledvinové funkce (nephrotoxicita).

Mitomycin C, patřící do této skupiny má baktericidní účinek, je mutagenní. Vytváří kovalentní vazby v řetězci DNA, které brání v rozpletení dvoušroubovicové struktury.

Aktinomycin D neúčinkuje na G- bakterie, blokuje syntézu všech druhů RNA.

2.1.8 Peptidy

polymyxin, colistin, bacitracin, tyrothricin

Polymyxin je účinný na G- bakterie, má baktericidní účinek. Byl izolován z *Bacillus polymyxa*.

Tyrothricin působí na již vytvořené cytoplasmatické membrány, je tedy nezávislý na růstové fázi bakterií v organismu. Tento a podobné látky se užívají lokálně (masti zásypy). Jsou účinné na G+ a anaerobní bakterie, mohou vyvolávat toxické a alergické reakce.

Bacitracin účinkuje na G+ bakterie vč. pyogenních streptokoků, na něž účinkuje relativně nejlépe, a patogenní druhy rodu *Neisseria*. Je nefrotoxický, používá se lokálně, nejčastěji ve směsi s neomycinem jako preparát Framykoin. V mikrobiologii se používá bacitracinový test na odlišení *Streptococcus pyogenes* od jiných podobně rostoucích streptokoků.

²Problém tedy nastane, pokud zaměníme zánět plic za tuberkulózní pneumonii, např. u osob s pozitivní epidemiologickou anamnézou nebo dispenzarizovaných pro TBC.

³Tedy problém při pneumonii na bázi anthraxu.

2.1.9 Glykopeptidy

vankomycin, teikoplanin

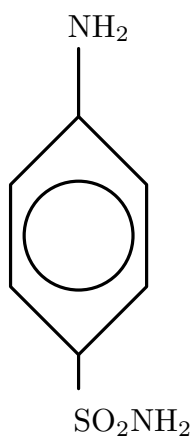
2.1.10 Ansamyciny

rifampicin, rifabutin

2.1.11 Antimikrobiální chemoterapeutika

Sulfonamidy

sulfadimidin, sulfasalazin, sulfurazol, sulfamethoxazol, sulfamethoxydiazin, sulfadoxin, ftalylsulfathiazol



Obrázek 2.3: Vzorec sulfanilamidu

Jedná se o nejjednodušší sulfonamid, objevený v roce 1908, zavedený do klinické praxe t 1935

Kombinované (potencované)

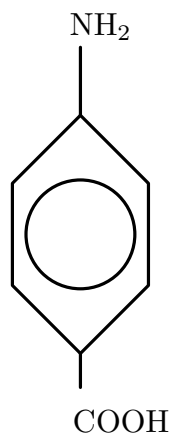
kotrimoxazol (trimetoprim + sulfamethoxazol)

Nitroimidazoly

metronidazol, ornidazol

Pyrimidiny

trimetoprim, pyrimethamin



Obrázek 2.4: Kyselina p-aminobenzoová

Pro porovnání substrát, s nímž provádějí sulfonamidy kompetici na enzymatických systémech syntézy kyseliny listové

Chinolony nefluorované

kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, kyselina pipemidová

Chinolony fluorované

norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, pefloxacin, fleroxacin, lomefloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, levofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin

Ostatní chemoterapeutika

methenamin

2.1.12 Antituberkulotika

Antibiotika

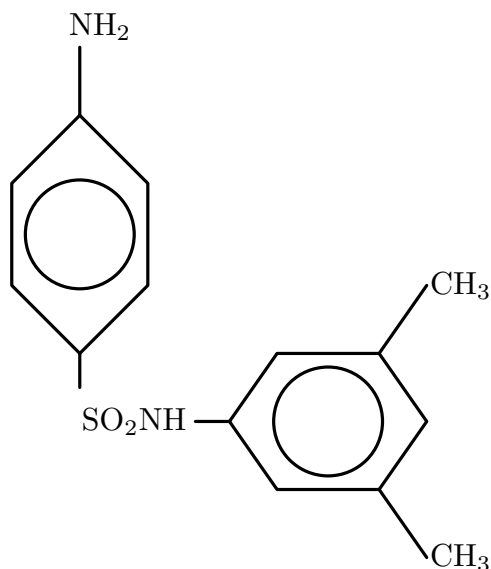
streptomycin, rifampicin, rifabutin, kapreomycin, cykloserin, viomycin

Chemoterapeutika

kyselina para-amino-salicylová, isoniazid, ethambutol, ethionamid, pyrazinamid

2.1.13 Antileprotika

dapson



Obrázek 2.5: Sulfadimidin

V současnosti užívané sulfonamidy mají jeden z vodíků skupiny SO_2NH_2 nahražen různými organickými radikály

2.1.14 Antimykotika

Polyenová antimykotika

amphotericin, nystatin, pimaricin, griseofulvin

Tyto látky se váží na steroly, přítomné pouze v membránách kvasinek a plísni.

Azolová antimykotika

mikonazol, ketokonazol, clotrimazol, flukonazol, itraconazol, ekonazol, oxikonazol, 5-fluorocytosin(flucytosin)

Allylaminy

terbinafin

2.1.15 Antivirotika

Celková

acyklovir, brivudin, vidarbin, famcyklovir, foscarnet, ribavirin, amantadin, zidovudin, didanogin, zalcitabin, interferon, iodoxuridin, trifluridin

Lokální

podophyllotoxin

2.1.16 Antiparazitika

Endoektoparazitika

Skupina nových preparátů s využitelným účinkem jak na endoparazity, tak na ektoparazity. Patří především do skupiny avermektinů.

ivermektin, doramektin, aversektin C, eprinomektin, selamektin, moxidektin, metrifonát a dichlorvos

Některé komerční preparáty představují kombinaci endoektoparazitik s dalšími antiparazitiky.

Antiprotozoální

chinin

emetin

sloučeniny arsenu Tryparsamid, Melarsoprol, (historicky Salvarsan)

sloučeniny antimonu Pentastam

suramin

chinolony, aminochinolony chlorochin, pimachin, meflochin

guanidinové a pyrimidinové deriváty pyrimethamin, pyrimethamin + sulfonamidy

halogenované hydroxychinoliny jodhydroxychinolin

antibiotika tetracykliny, spiramycin, klindamycin, amphotericin

chemoterapeutika sulfonamidy, kotrimoxazol, imidazoly

Anthelmintika

fenolové deriváty niklosamid

pyrvinium pyrvinium

deriváty piperazinu diethylkarbamazin

deriváty imidazolu, triazolu a pyrimidinu mebendazol, albendazol, pyrantel, levamisol, thiabendazol

deriváty chinolinové prazikvantel

Antiektoparazitika

hexachlorcyklohexan, permethrin, pyrethrin, lindan, (historicky též DDT)

2.2 Kombinace antibiotik a chemoterapeutik

Za účelem vzájemného kombinování se antibiotika a chemoterapeutika rozdělují do čtyř skupin:

Skupina	účinek	příklady látek
I	baktericidní	amonoglykosidy, peptidy
II	baktericidní	peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy, karbapenemy, glykopeptidy
III	bakteriostatická	chloramfenikol, teracyklin, makrolidy, linkosamidy
IV	bakteriostatická	sulfonamidy

Vzájemné ovlivnění antibiotik a chemoterapeutik v kombinaci může být čtvero druhu⁴:

adice Výsledný účinek se rovná součtu účinků jednotlivých antibiotik (nejčastěji ji nalezneme při kombinaci látek ze stejné skupiny (významná výjimka je uvedena níže)

synergismus Výsledný účinek je vyšší než součet účinků (dochází k potenciaci. Nejčastěji ho nalezneme při kombinaci skupin **I** + **II**

indiference Látky se vzájemně neovlivňují. Můžeme je proto kombinovat k rozšíření spektra účinku. Tento jev vzniká nejčastěji při kombinaci látek ze skupin **I** + **III**

antagonismus Vzájemný účinek se sníží až vyruší. Tento jev se objevuje při kombinování látek ze skupiny **III** s látkami ze skupiny **II**, ale také i některými ze skupiny **I**. Za vysloveně nevhodné jsou považovány kombinace peniciliny + tetracykliny, peniciliny + makrolidy a peniciliny + cefalosporiny.

2.2.1 Skupiny antibiotik a chemoterapeutik podle cílové struktury

Bakteriální stěna Analog této struktury se u eukaryotních organismů nevyskytuje. Do této skupiny patří i antibiotika s relativně nejnižší toxicitou (= nejlepší selektivní účinek vůči bakteriím). Řadíme sem *peniciliny*, *cefalosporiny*, *glykopeptidy*, *monobaktamy*, *karbapenemy* a *cykloseriny*.

Cytoplasmatická membrána Zde existují větší analogie s cytoplasmatickou membránou eukaryont, proto může být i toxicita vůči této struktuře. Z tohoto důvodu se vybírají látky se selektivnějším účinkem na buněčnou membránu. Uvedená struktura zajišťuje osmotickou bariéru mezi buňkou a okolím. Při jejím poškození dojde jednak k úniku látek z vnitřního prostředí buňky, jednak k nekontrolovatelnému průniku látek z okolního prostředí dovnitř. Řadíme sem *polymyxiny*.

⁴Výše uvedené rozdělení antibiotik a chemoterapeutik zahrnuje tzv. primární efekt. Sekundární efekty se mohou objevit při vyšších koncentracích. Při nich mohou mít i primárně bakteriostatická antibiotika a chemoterapeutika baktericidní účinek, otázkou je, zda lze konkrétní látku podat v odpovídajících dávkách celkově, nebo zda je použitelné lokálně.

Vnější membrána Jedná se o skupinu látek, které atakují struktury, vyskytující se na složitější membráně G- bakterií

Proteosyntéza Díky rozdílu ve struktuře bakteriálních a eukaryontních ribozómů existují látky, které poškozují selektivně ribosomy bakteriální. Řadíme sem *aminoglykosidy*, *amfenikoly*, *makrolidy* a *tetracykliny*.

Metabolismus nukleidů Bakterie v několika krocích přeměňují kyselinu p-aminobenzoovou na tetrahydrofolát, který je nutný pro metabolismus nukleidů. Uvedená přeměna je cílem těchto látek, mezi něž patří *sulfonamidy* a *diaminopyrimidiny* Z antibiotik ovlivňují metabolismus nukleotidů antibiotika *streptomycin*, *neomycin*, *kanamycin*, *mitomycin C* a *aktinomycin D*. Jejich společnou vlastností je baktericidnost, poměrně vysoká toxicita a nevstřebávání se z trávicího ústrojí (musejí se podávat injekčně, nebo lokálně).

Bakteriální genom Vzhledem k neexistenci membrány mezi obsahem buňky a jaderným materiálem u bakterií a rovněž většímu významu plasmidů, používají bakterie při manipulaci s genomem topoisomerasu II, která je pro ně specifická a je cílovou strukturou *fluorochinolonů*. Bakteriální RNA-polymeráza je zase cílem *ansamycinů*.

Fosforylační procesy Na tento typ reakcí v bakteriální buňce působí gramicidiny s dobrými účinky an G+ bakterie a anaeroby. Používají se lokálně a mohou vyvolávat alergické reakce.

Kapitola 3

Použití v mikrobiologii

Pomineme-li řešení laboratorních nákaz (v případě práce se zvláště nebezpečnými infekčními činiteli je přítomnost vhodného antibiotika na pracovišti často součástí bezpečnostních předpisů), jsou antibiotika a chemoterapeutika užívána následujícím způsobem:

Jako součást kultivačních půd. Jedná se jednak o půdy pro primokultivace, kde tyto prostředky potlačují růst nežádoucí mikroflóry. V některých případech jsou antibiotika součástí odběrových médií (mokrých tampónů, roztoků) nebo transportních půd. Podobné použití těchto látek je i v půdách extrémně výživných, kde dochází i při nepatrné kontaminaci k nárůstu nežádoucí mikroflóry, a v případě mikroorganismů s extrémně dlouhou kultivací (např. u mycobacterií), kde rovněž hrozí kontaminace nežádoucí mikroflórou. Je pochopitelné, že jsou vybírány takové prostředky, vůči nimž má cílová mikroflóra skupinovou nebo druhovou resistenci.

Jako prostředek diagnózy druhu / skupiny. Protože u některých mikroorganismů existuje skupinová / rodová / druhová citlivost vůči některým antibiotikům nebo chemoterapeutikům, je možno tyto látky použít jako součást diagnózy (podobně, jako stanovení biochemické aktivity). Dlouhodobě (od konce předminulého století) se používají disky s optochinem pro odlišení citlivého pneumokoka od vůči němu necitlivých streptokoků z dýchacích cest (sputum, výtěry z krku), kdy se již do primárního rozetěru na krevním agaru klade disk s optochinem a pokud se objeví kolonie, jejichž růst je inhibován v okolí tohoto disku, jedná se s vysokou pravděpodobností o pneumokoka. Podobně se používají disky s některými antibiotiky pro oddiferencování patogenních bakterií rodu *Neisseria*

Jako prostředek ke zjištění čistoty kultury, ověření správnosti kmene. V rámci ukázek genotoxických testů jste mohli vidět, že některé využívané mutace jsou spojeny s citlivostí nebo naopak necitlivostí vůči nějakému baktericidnímu prostředku. Jejich použití je zpravidla standardní součástí laboratorní praxe při udržování a pomnožování těchto kultur.

Stanovení reziduí nežádoucích antibiotik. Stanovení látek, inhibujících určité definované kultury, je součástí vyšetření některých potravin / potravinových surovin,

především v oblasti veterinární hygienické služby (případně na vstupu surovin do dalšího zpracování). Nejde jen o ochranu lidí před těmito látkami, některé inhibující látky i v množství člověku v zásadě neškodném mohou být překážkou např. bakteriální fermentace, jako je výroba některých typů jogurtů a dalších kysaných mléčných výrobků, případně fermentovaných salámů. Výhodou těchto metod je, že stanovujeme vždy skupinu látek (tedy skupinu vzájemně příbuzných antibiotik, jejich metabolitů, včetně látek vzniklých jejich konjugací a kyselinou glukuronovou a dalšími látkami s podobnou funkcí, případně i vázané na proteiny). Chemické stanovení typu HPLC zpravidla stanoví jednu látku nebo vybrané látky, ne celkový antimikrobiální potenciál.

Cílem vyšetření přítomnosti antibiotik v mase, mléce vejcích apod. je rovněž zabránění tomu, aby se materiál z akutně nemocných a léčených zvířat dostával do lidské výživy, respektive aby byly dodržovány předepsané ochranné lhůty mezi takovouto léčbou a využitím pro lidskou výživu.

Naopak, dříve užívaná metoda stanovení antibiotik v klinickém materiálu (krev, moč, hnis, mozkomíšni mok apod.) pomocí citlivých bakterií se v současné době už nepoužívá, protože je možno se zaměřit na konkrétní metabolit a z jeho koncentrace pro stejný druh materiálu lze s postačující přesností extrapolovat koncentrace doprovodných metabolitů.

Stanovení citlivosti kmene / směsi bakterií na antibiotika Uvedené vyšetření se používá jako podklad pro cílenou antibiotickou léčbu. V některých případech jsou antibiotické disky aplikovány už na primární roztěr klinického materiálu (zpravidla 2 - 4 disky s antibiotiky, běžně užívanými k léčbě daného klinického typu, nebo naopak antibiotiky vzácnými v případě, že klinický lékař hlásí podezření na rezistentní nebo jinou neobvyklou mikroflóru (na základě klinického stavu, průběhu choroby nebo epidemiologických kontaktů).

Nejjednodušší je vyšetření citlivosti izolované kultury pomocí standardních antibiotických disků (různí výrobci), kladených na povrch hustě vyočkovaného agaru. Pro uvedené disky je předepsána minimální velikost zóny inhibice růstu, od níž lze předpokládat klinickou účinnost testovaného antibiotika (tyto zóny jsou různé, protože antibiotika v agarovém gelu difundují různou rychlostí).

Přesnější (ale pracnější) vyšetření minimálních inhibičních koncentrací (MIC), které se provádí s půdami obsahujícími řadu různých koncentrací antibiotika. V některých případech je použit ještě indikátor, který signalizuje růst testovaného mikroba přesněji než např. sledování zákalu.

Velmi podobným způsobem lze stanovit citlivost bakterií, zachycených v prostředí zdravotnického zařízení, potravinářské výroby apod. na zde používané, případně potenciálně použitelné desinfekční prostředky.

Zdrojem chyb, především rozdílů mezi laboratorně zjištěnou citlivostí a reakcí na mikrobiologickou léčbu může být:

- Nesprávné určení testované bakterie jako původce nákazy
- U pacienta může probíhat infekce více druhů bakterií, z nichž ne všechny byly zachyceny
- Zpomalení, ale ne zastavení množení bakterií, s růstem prokazatelným až delší kultivací (zejména je to problém různých zrychlených variant testů citlivosti; u nich má význam především prokázaný růst původce v přítomnosti antibiotika jako kontraindikace jeho nasazení)
- Při současné infekci více druhů bakterií může směsná kultura obcházet některé metabolické bloky, které čistá kultura obejít není schopna
- Některé případy pozitivní klinické odezvy na dle laboratorních testů neúčinné nebo málo účinné antibiotikum lze vysvětlit aktivitou imunitního systému pacienta.

Kapitola 4

Nežádoucí jevy při antimikrobiální terapii

4.1 Rezistence

Na antibiotika i chemoterapeutika může vzniknout rezistence, která se týká jednotlivých kmenů, případně i celých skupin bakterií. Podkladem rezistence je genetická změna, umožňující buď obejití metabolického bloku vyvolaného antibakteriální látkou, získání schopnosti tuto látku z prostředí eliminovat (např. rozšíření tvorby penicilináz), případně jiná změna, umožňující přežít (v širším smyslu sem lze přiřadit i schopnost původců infekcí vyvolat inaparentní nebo nespecifická poškození, u nichž je nízká pravděpodobnost cílené léčby. Je-li na populaci bakterií vyvíjen dostatečný selekční tlak a přitom není selekce stoprocentně účinná, je vznik rezistence velice pravděpodobný.

Problémem je skutečnost, že některé geny pro rezistenci se nacházejí na plasmidech, které si bakterie mohou mezi sebou vyměňovat, a to nejen v rámci stejného druhu, ale v některých případech i uvnitř rodu nebo čeledi. Vznikem rezistentních linií např. ve střevní symbiotické mikroflóře z čeledi *Enterobacteriaceae* tedy hrozí, že rezistenci po kolonizaci střeva nabudou i patogenní druhy této čeledi.

V době objevu penicilínu bylo více než 90% zachycených kultur druhu *Staphylococcus aureus* z klinického materiálu citlivých na toto antibiotikum, dnes je v záchytech z klinického materiálu takovýchto kmenů méně než 10%.

Strategie omezování vzniku rezistence zahrnuje dvě skupiny postupů:

1. Zajištění, aby kontakt s antibiotikem / chemoterapeutikem (ale i desinfekčním prostředkem) pokud možno nepřežil žádný jedinec z likvidované bakteriální populace. Proto je omezena dostupnost antibiotik pro laiky (jsou na lékařský předpis), zdůrazňuje se nutnost jejich řádného využívání (užívat ještě alespoň tři dny po opadnutí teplot, případně dalších klinických příznaků onemocnění), omezení používání antibiotik / chemoterapeutik k zevním aplikacím, jako desinfekčních prostředků, omezení jejich úniku do odpadů. Problémem je možný výskyt malého počtu extrémně odol-

ných jedinců, kteří se následně pomnoží¹

Dále v rámci veterinární medicíny existují některá omezení v podávání antibiotik potravinovým zvířatům.

2. Vyhrazení určitých antibiotik a chemoterapeutik pro léčbu zvláště závažných případů s prokázanou polyrezistencí (např. závažné infekce *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.* apod.). O jejich nasazení rozhoduje odborné pracoviště, které současně průběžně sleduje výskyt rezistentních kmenů bakterií u pacientů, případně v prostředí.

Rezistence má nejen klinický význam (ve smyslu ohrožení pacienta progresí nemoci do nalezení vhodného preparátu), ale také význam ekonomický. Vyskytuje se především u déle používaných preparátů, které musejí být proto nahrazovány preparáty novějšími s podstatně vyšší cenou. Cena léčebné kúry klasickým penicilínem se pohybuje ve stovkách Kč, léčebná kúra rezervovanými antibiotiky může stát ve statisících Kč. Do ceny antibiotik a chemoterapeutik také musí být zakomponována cena hledání stále dalších preparátů, účinných i vůči rezistentním kmenům.

4.2 Kontraindikace antibiotik a chemoterapeutik

U některých léků z této skupiny jsou popsány alergie, jejichž výskyt u konkrétního pacienta má být zaznačen v lékařské dokumentaci. I pracovník výživy by měl evidovat alergické příhody svých klientů a informovat o nich ošetřujícího lékaře.

Některé látky tohoto typu mohou být kontraindikovány při chorobách ledvin a jater, kdy tyto léky jsou buď zcela vyloučeny, nebo je výrazně modifikováno jejich dávkování pro pomalejší odchod z těla. Některé lékové formy však počítají i s aktivací jaterním metabolismem, ty pak mohou být při hepatopatiích v normálním dávkování neúčinné.

Další kontraindikací je těhotenství a laktace, kdy může dojít k ohrožení plodu / kojeneho dítěte.

V rámci veterinární aplikace jsou některá antibiotika kontraindikována pro zvířata určená na maso nebo mléko; takže léčba zvířat chovaných jako mazlíčci může být daleko razantnější.

Kontraindikací pro použití antibiotik a chemoterapeutik s bakteriostatickým účinkem může být postižení imunitního systému pacienta, protože u této léčby se předpokládá pouhé zbrzdění rozvoje infekce a následná likvidace původců imunitním systémem pacienta.

Pro jednotlivé preparáty je nutno vždy nastudovat informace z příbalových informací nebo databází výrobce.

¹ „Při hubení molů jeden vždycky přežije.“

4.3 Další negativní působení antibiotik

Jako další negativní působení antibiotik se uvádí vznik tendence k podceňování prevence infekcí a infekčních komplikací pacientů s jiným základním onemocněním a případně i snížení kázně při sterilizačních a desinfekčních postupech.

Velmi závažným problémem, vznikajícím u pacientů dlouhodobě léčených kombinacemi antibiotik s velmi širokým spektrem účinku je *superinfekce*, kdy na základě zničení symbiotické mikroflóry lidského organismu, podílející se na nespecifické imunitě, dochází k přerůstání podmíněně patogenních mikroorganismů, které se v některých případech již nedaří zvládat další antibiotickou léčbou. Prevencí tohoto problému je cílená léčba dle důvodně předpokládané nebo prokázané citlivosti původce infekce, která je časově omezena na dobu postačující k jeho potlačení.

Literatura

- [1] <http://www.uk.schulke-mayr.com/Hygiene/en/html/history1929.html>
- [2] BENEŠ J.: Paul Ehrlich - zakladatel moderní chemoterapie. Klin mikrobiol inf lék 2005;11(2):73-75; in: <http://kmil.trios.cz/obsah0205hc.htm>
- [3] LEFNEROVÁ DANUŠE: Sada fólií k přednáškám z mikrobiologie pro bc. studium výživy člověka, folie 9 - 15
- [4] LOCHMANN OTTO: Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky, Bristol-Myerss Squibb, 1998
- [5] ŠIMŮNEK J., SMOLA J.: Antibiotika, sulfonamidy a chinolony, nepublikovaný opravený rukopis druhého vydání
- [6] WIKIPEDIA: http://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich