

Obsah

Základy antibiotické terapie (M. Mihalčín)	3
Systematika antibiotik	3
Betalaktamová antibiotika	3
1. Peniciliny.....	3
2. Cefalosporiny.....	5
3. Karbapenemy	7
4. Monobaktamy	7
Glykopeptidová antibiotika	8
Aminoglykosidy	8
Peptidová antibiotika	9
Fluorochinolony.....	9
Rifamyciny	10
Oxazolidinony	10
Makrolidy, azalidy	11
Linkosamidy.....	11
Tetracykliny a glycylycykliny	12
Chloramfenikol	12
Nitroimidazoly	13
Nitrofurany	13
Trimethoprim-sulfamethoxazol (cotrimoxazol)	14
Fosfomycin	14
Fidaxomicin	14
Rozdělení antibiotik podle jejich farmakokinetiky a farmakodynamiky.	15
Rozdělení antibiotik podle rozpustnosti:	16
Rozdělení antibiotik dle místa působení:	16
Použití antibiotik ve specifických situacích.	17
Minimální inhibiční koncentrace (MIC) a lokalizace infekce	17
Dávkování ATB u selhání funkce ledvin a jater.....	18
Speciální dávkovací schémata	18
Off-label použití.....	19
ATB v graviditě.....	19
Nejčastější klinicky významné interakce a souvislosti.....	20
ATB a klostridiová kolitida	22
Nejvýznamnější ATB rezistence.....	22
Praktické poznámky k ATB terapii	23

Základy antibiotické terapie (M. Mihalčin)

Antibiotika (ATB), spolu s antivirotiky, antimykotiky, antiprotozoiky a antihelminiky, jsou léky, které působí proti patogenním mikroorganismům. Jejich cílem je působit selektivně na buňky mikroorganismů a co nejméně ovlivňovat lidské buňky. Jelikož většina lékařů indikuje antibiotika téměř denně, je žádoucí udržovat znalost této lékové skupiny v patřičném rozsahu. Tato kapitola pojednává o charakteristikách a nejdůležitějších indikacích jednotlivých skupin antibiotik. Text pokračuje přehledem nejzákladnějších farmakologických a mikrobiologických aspektů, které souvisí s použitím antibiotik v běžné praxi.

Systematika antibiotik

Systémů dělení antibiotik existuje celá řada. Kritériem může být původ antibiotika (přírodní, syntetické), intenzita působení (baktericidní, bakteriostatické), spektrum účinku, rozpustnost, farmakologické parametry či další charakteristiky. Praktičtější pro klinickou praxi ale bývá dělení podle chemické struktury, jelikož antibiotika podobné chemické struktury mívají podobné spektrum působení a další vlastnosti. Spíše k pochopení souvislostí než k memorování, jsou zde uvedeny i dělení podle farmakologických parametrů a dle místa působení.

Betalaktamová antibiotika

Betalaktamy jsou nejpoužívanější skupinou antibiotik. Působí baktericidně, špatně pronikají do tkání, vzhledem k malé toxicitě je ale možné použití vysokých dávek. Antimikrobiální aktivita závisí na době, během které sérová koncentrace antibiotika převyšuje minimální inhibiční koncentraci. Jsou vhodné k léčbě akutních infekcí v krvi nebo dobře prokrvených tkáních.

1. Peniciliny

Peniciliny narušují syntézu peptidoglykanu buněčné stěny. Účinkují tedy jen na množící se bakterie. Mají krátký biologický poločas. Eliminace probíhá převážně renální cestou. Toxicita je ale nízká, tudíž redukce dávek je nutná jen u novorozenců a u těžké poruchy funkce ledvin. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější alergické reakce, u širokospektrých penicilinů i střevní dysmikrobie, včetně kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*.

1.1. Základní peniciliny

Pro perorální podání acidorezistentní (odolává kyselině v žaludku) fenoxymethylpenicilin (V-penicilin[®], Ospen[®]), pro parenterální podání prokain-benzylpenicilin (Prokain Penicilin G) k intramuskulárnímu podání a benzylpenicilin (Penicilin G) k intravenózní aplikaci. Jsou indikovány k léčbě infekcí způsobených pneumokoky (sinusitidy, mezotitidy, pneumonie), streptokoky (tonsilofaryngitidy, kožní infekce),

nesporulujícími anaeroby (aspirační pneumonie, plicní absces), primární a sekundární syfilis, klostridiové infekce měkkých tkání nebo aktinomykózy.

Je nutné upozornit na specifické situace související s podáním parenterálních penicilinů, které mohou být mylně zaměněny za alergické reakce. Pronikne-li při intramuskulárním podání suspenze prokain-benzylpenicilinu do krve, může se objevit Hoigného syndrom. Projevuje se převážně psychickými zážitky (strach ze smrti, halucinace, zmatenost, dezorientace), závratěmi, tachykardií a palpitacemi. Má rychlý nástup, avšak benigní průběh. Komplikace spontánně zmizí do 30 minut. Vysvětluje se embolizací suspenze do orgánů. Vzácná je Jarisch-Herxheimerova reakce – imunitní reakce na komponenty rozpadajících se spirochét po úvodní dávce intravenózně podaného antibiotika, projevující se jako zhoršení projevů infekční choroby po zahájení její specifické léčby.

1.2. Protistafylokokové peniciliny

Jediným registrovaným preparátem v ČR je oxacilin (Prostaphlin®). Dostupná je jen forma k parenterálnímu podání. Indikován je proto u závažných stafylokokových infekcí v krevním řečišti a dobře prokrvených tkáních nebo jako peroperační profylaxe (převážně v ortopedii). V případě infekcí kmenem s produkcí toxinů (Pantonův-Valentinův leukocidin, toxin vyvolávající syndrom toxického šoku) je vhodnější použít antibiotikum inhibující proteosyntézu (klindamycin, linezolid). U stafylokokových infekcí kůže jsou vhodnější cefalosporiny 1. generace nebo cotrimoxazol.

1.3. Aminopeniciliny

Působí na všechny bakterie jak základní peniciliny, navíc na gramnegativní (G-) tyčinky. Perorální amoxicilin (Duomox®, Ospamox®) je indikován k léčbě komunitních respiračních infekcí, včetně pneumonie, profylaxi infekční endokarditidy u rizikových pacientů při chirurgických intervencích (jednorázové podání) a k eradikaci *Helicobacter pylori*. Alternativní indikace amoxicilinu mohou být situace, kde by stačil základní penicilin, je ale žádoucí delší biologický poločas antibiotika (například pneumokokové mezotitidy, sinusitidy, pneumonie nebo lymeská borelióza, aktinomykóza či leptospiróza).

Parenterální ampicilin (Ampicilin) je indikován u infekcí způsobenými *Haemophilus influenzae*, *Listeria* spp., *Enterococcus faecalis* (ne *E. faecium*), *Streptococcus agalactiae*. U meningitid u dětí do 3 měsíců věku nebo u dospělých nad 50-60 let je používán jako součást empirické terapie, spolu s cefalosporinem 3. generace, k pokrytí případné listeriové etiologie.

Kombinované přípravky s inhibitorem betalaktamázy jsou používány u infekcí způsobených G- bakteriemi s prokázanou nebo předpokládanou produkcí beta-laktamáz (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*). Indikace jsou tedy infekce močových cest, žlučových cest, dýchacích cest, smíšené infekce v oblasti břicha a malé pánve a infikované rány po kousnutí člověkem nebo zvířetem.

Nejsou indikovány u nozokomiálních infekcí (častá tvorba betalaktamáz). Dostupné preparáty k perorálnímu podání: kombinace amoxicilinu a klavulanátu (Augmentin®, Amoksiklav®, aj.), k parenterálnímu podání: kombinace ampicilinu a sulbaktamu (Unasyn®)

1.4. Protipseudomonádové peniciliny

Aktuálně v ČR jediným dostupným preparátem je kombinace piperacilinu s tazobaktamem (Piperacillin/Tazobactam, Tazocin®). Má účinnost jak ko-aminopeniciliny, navíc ale mnohem vyšší účinnost na G- bakterie (vč. *Pseudomonas aeruginosa*) a anaeroby. Indikace jsou smíšené grampozitivní (G+), G- a anaerobní infekce (pocházející z infikovaných ran, dekubitů, infekcí břicha a malé pánve), nozokomiální pneumonie a febrilní neutropenie.

2. Cefalosporiny

Betalaktamová antibiotika s baktericidním účinkem a spektrem působení od G+ bakterií u 1. generace, k širokospektrému působení u vyšších generací (u vyšších generací přibývá G- působení). Citlivé jsou i spirochéty a G+ anaeroby. Nepůsobí spolehlivě na enterokoky, meticilin-resistentní *S. aureus* (MRSA), listerie, legionelly, pneumokoky s vysokou rezistencí na penicilin, anaeroby a enterobaktérie produkující širokospektré β -laktamázy (ESBL). Vzhledem k významné vazbě na bílkoviny, nemají žádný účinek na intracelulární patogeny (mykoplasmata, chlamydie). Většina preparátů je vylučována převážně ledvinami. Při těžší renální insuficienci je proto nutné redukovat podávané dávky. Nežádoucí účinky jsou stejné jak u širokospektrých penicilinů – nejčastější jsou alergické reakce, střevní dysmikrobie, včetně kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*, u některých preparátů přechodné zvýšení sérové aktivity aminotransferáz. Existuje zkřížená přecitlivělost s peniciliny. Pokud ale předchozí reakce po penicilinu nebyla závažná (anafylaktická reakce), lze přistoupit k opatrnému podání cefalosporinu.

1. generace

V současnosti jsou účinné jen proti G+ bakteriím, včetně stafylokoků. Indikací k jejich užití mohou být infekce měkkých tkání či respirační infekce nebo peroperační profylaxe v ortopedii. Z parenterálních přípravků je v ČR častěji používán cefazolin (Azepo®, Vulmizolin®), z perorálních pak cefadroxil (Duracef®).

2. generace

Dostatečně účinné jsou proti stafylokokům, streptokokům, pneumokokům, *H.influenzae* s produkcí betalaktamázy a proti některým G- bakteriím. Indikovány jsou u infekcí močových cest, respiračních infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání, kostí a kloubů nebo v chirurgické profylaxi. Jediným v současnosti v ČR používaným parenterálním preparátem je cefuroxim (Axetine®). Často využívané orální preparáty jsou cefuroxim-axetil (Xorimax®, Zinnat® a řada dalších) a cefprozil (Cefzil®).

3. generace

Proti G+ bakteriím jsou účinné méně než 1. a 2. generace, jsou však účinnější proti G- bakteriím. Indikovány jsou u závažných infekcí (například močových a respiračních) a sepsí komunitního původu. U nozokomiálních infekcí je velké riziko rezistence vyvolávajícího agens, což musí být zváženo před jejich empirickým nasazením. Významnou indikací jsou také neuroinfekce, včetně neuroborreliózy. U hnisavých meningitid jsou nasazovány empiricky jako 1. volba. Nejčastěji užívanými parenterálními preparáty jsou cefotaxim (Sefotak[®], Taximed[®]) a ceftriaxon (Ceftriaxon). Významnou protipseudomonádovou aktivitu má ceftazidim (Fortum[®]). Cefoperazon (Cefobid[®], Sulperazon[®] - kombinace se sulbaktamem) je výjimečný žlučovou exkrecí. Jeho vysoké koncentrace v žlučových cestách jsou využívány při léčbě infekcí žlučových cest. Nové preparáty jsou rezervovány pro léčbu rezistentních bakterií. Kombinace ceftazidim/avibaktam (Zavicefta[®]) rozšiřuje spektrum antibiotik použitelných proti multirezistentním gramnegativním kmenům, zejména karbapenem-rezistentním, kmenům s produkcí ESBL a enzymů AmpC (nepůsobí na metalo-beta-laktamázy). V současnosti nejúčinnějším protipseudomonádovým betalaktamem je kombinace ceftolozan/tazobaktam (Zerbaxa[®]). Existuje několik perorálních preparátů cefalosporinů 3. generace, v době psaní textu není ale žádný dostupný v ČR. V případě jejich dostupnosti, by jejich užití mělo být vázáno na specifické situace, v režimu rezervního antibiotika.

4. generace

Spektrum účinku je stejné jak u 3. generace, výhodou je ale vysoká účinnost proti G+ kokům (mimo MRSA). Indikací jsou životohrožující infekce (včetně nozokomiálních), kde nelze odhadnout etiologii, například febrilní neutropenie. Druhou indikací jsou infekce vyvolané G- bakteriemi tvořícími širokospektrou betalaktamázu typu AmpC. V obou případech lze také použít karbapenemy. Jediným aktuálně registrovaným preparátem je cefepim (Maxipime[®]).

5. generace, častěji označovány jako cefalosporiny účinné proti MRSA

Spektrum jednotlivých přípravků se liší, společná je ale účinnost proti MRSA. Nepůsobí na enterobakterie tvořící širokospektré betalaktamázy (ESBL), pseudomonády a střevní anaeroby. Aktuálně jediným představitelem v ČR je ceftarolin-fosamil (Zinforo[®]), který je registrován k léčbě komunitních pneumonií a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Jeho teoretické využití je ale širší (zatím off-label).

3. Karbapenemy

Karbapenemy mají nejširší spektrum účinku ze všech skupin antibiotik. Působí proti většině aerobních i anaerobních bakterií. Rezistentní jsou například MRSA, *Enterococcus faecium* (vankomycin rezistentní enterokoky, VRE), mykoplasmata, chlamydie. Účinnost proti mykobakteriím nemusí být spolehlivá. Existuje získána rezistence proti karbapenemům, většinou u enterobakterií. Ta je ale zatím v ČR málo častá.

Karbapenemy dobře pronikají do tkání. Jsou vylučovány ledvinami. Je možná zkřížená alergie s peniciliny. Indikovány jsou k léčbě závažných nozokomiálních infekcí a polymikrobiálních infekcí, či k léčbě infekce způsobené *Pseudomonas aeruginosa* (pokud není možná terapie piperacilinem nebo ceftazidimem). Nejvýznamnějším představitelem je meropenem (Meronem®).

4. Monobaktamy

Málo užívaná skupina. Jsou používány u život ohrožujících infekcí vyvolaných G- bakteriemi, kdy nelze použít jiné antibiotika. Příkladem je aztreonam, který je schválen k použití v inhalační formě u pseudomonádové infekce dýchacích cest u pacientů s cystickou fibrózou.

Glykopeptidová antibiotika

Baktericidní antibiotika působící proti většině G+ bakterií, včetně MRSA a anaerobních bakterií. Inhibují tvorbu buněčné stěny. Mají baktericidní působení, nepronikají ale dobře do tkání (kosti, kloubů). Nemají žádný účinek proti G- bakteriím, lze je ale kombinovat s G- působícím antibiotikem. Postupně narůstá podíl G+ kmenů rezistentních proti glykopeptidům. Jsou vylučovány ledvinami a dávky musí být redukovány při renální insuficienci. Z nežádoucích účinků je nutné zmínit ototoxicitu a nefrotoxicitu, které závisí na dávkování. Dávkování je možné řídit laboratorním sledováním sérové koncentrace antibiotika. Nejvýznamnějším preparátem je vankomycin (Edicin®, Vancomycin). Je indikován k léčbě G+ sepsí, infekčních endokarditid a stafylokokových meningitid. Nejčastěji je ale v současnosti užíván k léčbě kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. V této indikaci je podáván perorálně (jsou užívány preparáty určené k parenterálnímu užití). Ze střeva se nevstřebává a nemá proto systémové nežádoucí účinky.

Z novějších preparátů stojí za zmínku dalbavancin (Xydalba®), který má antibakteriální účinnost in vitro vyšší než vankomycin. Jeho hlavní předností je ale velmi malý výskyt nežádoucích účinků a možnost podávání 1x za týden. Je zatím registrován pro léčbu akutních bakteriálních infekcí kůže a kloubů. Do budoucna se předpokládá možnost jeho využití v ambulantní léčbě v režimu OPAT (outpatient parenteral antibiotic therapy).

Aminoglykosidy

Aminoglykosidy mají rychlé baktericidní působení na G- bakterie. Jejich účinnost závisí na koncentraci v séru a u G- bakterií mají významný postantibiotický efekt. Z těchto vlastností plyne vhodnost podávání v jedné denní dávce, co zajišťuje lepší antibakteriální působení a snižuje výskyt nežádoucích účinků. Proti G+ bakteriím účinkují nedostatečně. Při jejich kombinaci s betalaktamy dochází ale k synergickému působení, proto jsou užívány i v této indikaci (například infekční endokarditidy). Používají se pak 3 menší dávky denně proti jedné vyšší dávce u G- infekcí. Nepůsobí proti anaerobním bakteriím. Špatně pronikají do tkání,

klinicky významný efekt lze proto očekávat jen v krevním řečišti a v moči, kam se vylučují v účinné formě. Z nežádoucích účinků je významná nefrotoxicita a ototoxicita. Ke snížení výskytu nežádoucích účinků je možné monitorovat sérové koncentrace některých preparátů. Parenterálně užívanými preparáty jsou gentamicin (Gentamicin) a amikacin (Amikin®). Indikací k jejich užití jsou závažné G- infekce, například sepse, peritonitidy, močové infekce. Další indikací je léčba infekční endokarditidy, kde jsou užívány v úvodu léčby současně s oxacilinem nebo vankomycinem. Amikacin má menší riziko nefrotoxicity a lepší účinek proti *Pseudomonas aeruginosa* a měl by být užíván jako rezervní antibiotikum.

Další aminoglykosidy jsou užívány například v mastích nebo očních kapkách. Perorální preparáty neexistují, protože aminoglykosidy se po perorálním podání nevstřebávají.

Peptidová antibiotika

Skupina antibiotik s baktericidním působením a minimálním výskytem rezistence. Omezující je ale nutnost parenterálního podávání a riziko významných nežádoucích účinků. Jsou užívány jako záložní ATB u život ohrožujících infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny. Patří sem daptomycin (Cubicin®), který působí jen na G+ bakterie a je indikován k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání (cSSTI), infekční endokarditidy, infekce kloubů a kostí a sepsí. Dalším, dlouho používaným, zástupcem je colistin (Colomycin®). Je užíván k léčbě multirezistentních G- sepsí. Někdy bývá aplikován i ve formě aerosolu u infekcí dýchacích cest nebo k výplachům tělesných dutin nebo katétrů.

K lokální léčbě, ve formě masti, existuje v ČR přípravek kombinující bacitracin s aminoglykosidem neomycinem (Bactroban®), účinný proti širokému spektru G+ i G- bakterií.

Fluorochinolony

Fluorochinolony působí především proti G- bakteriím. Jsou účinné také proti mykoplasmatům, chlamydiím, mykobakteriím a novější preparáty také proti pneumokokům. Proti anaerobům ani streptokokům je nelze použít. Působí baktericidně. Ve tkáních a v leukocytech dosahují vysoké koncentrace. Jejich účinek závisí na koncentraci, mohou proto být podávány v dlouhých intervalech. Mají srovnatelnou biologickou dostupnost po parenterálním i perorálním podání. Vzhledem k jejich působení na syntézu DNA mají ale velké riziko vzniku rezistence během léčby. Použití u gravidních a kojících žen a u dětí a adolescentů pod 18 let se obecně nedoporučuje (existují výjimky, například plicní infekce u cystické fibrózy nebo jiné závažné infekce). Nejčastější nežádoucí účinky jsou dyspeptické potíže a kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. Od podzimu 2018 platí doporučení neužívat fluorochinolony jako lék 1. volby vzhledem k vzácnému výskytu trvalých postižení periferního nervového systému a poruch muskuloskeletálního aparátu. Další limitací pro jejich užití je narůstající rezistence bakterií, vzniklá po předchozím nadměrném užívání chinolonů. Jejich užití lze zvážit u komplikovaných infekcí močových cest, respiračních infekcí, enteritid,

zánětlivých onemocnění pánve, prostatitid, pohlavně přenosných nemocí a intracelulárně množících se bakterií (bartonelly, chlamydie, mykoplasmata, rickettsie aj.). V kombinaci s anaerobně působícím antibiotikem (metronidazolem nebo klindamycinem) představují i alternativu léčby infekcí kostí, kloubů a měkkých tkání, zejména u diabetiků (diabetická noha).

Nejčastěji užívanými preparáty jsou ciprofloxacin (Ciprinol[®], Ciphin[®]) a levofloxacin (Levofloxacin). Mezi takzvané respirační chinolony patří například moxifloxacin (Avelox[®]), který působí i na pneumokoky. Je proto indikován jako rezervní antibiotikum k léčbě komunitních infekcí dýchacích cest. Nepůsobí ale na pseudomonády a proti ostatním preparátům má nízké koncentrace v moči a prostatě.

Rifamyciny

Skupina baktericidních antibiotik s významným působením proti mykobakteriím, G+ i G- bakteriím a dobrým průnikem do tkání i nitra buněk (efekt i na intracelulární patogeny). Jsou používány většinou v kombinaci, ke snížení rizika vzniku rezistence. Typickým představitelem je rifampicin (Benemycin[®]). Z indikací mimo léčbu tuberkulózy bývá, v kombinaci s kotrimoxazolem, užíván k dlouhodobé léčbě stafylokokových infekcí kostí.

Do této skupiny patří i rifaximin (Normix[®]), který se nevstřebává z GIT a je proto použitelný k léčbě bakteriálních enteritid nebo k potlačení střevní mikroflóry při léčbě jaterní encefalopatie.

Oxazolidinony

Bakteriostatické ATB s efektem zejména na G+ aeroby, včetně multirezistentních kmenů (MRSA, VRE, pneumokoky aj.). Nepůsobí na G- bakterie. Mají výborný průnik do tkání, což představuje výhodu proti betalaktamům a glykopeptidům. Aktuálně jediným dostupným preparátem je linezolid (Zyvoxid[®]). Výjimečná je jeho biologická dostupnost po perorálním podání, která je srovnatelná s parenterálním podáním. V současnosti je řazen mezi rezervní antibiotika a je užíván jako alternativa penicilinů a glykopeptidů u závažných G+ infekcí způsobených rezistentními bakteriemi.

Makrolidy, azalidy

Bakteriostatická ATB s účinkem zejména na G+ bakterie, nitrobuněčná agens a spirochéty. Klinicky méně významný je efekt proti některým G- bakteriím, mykobakteriím, protozoa a anaerobům. Postupně narůstá bakteriální rezistence proti makrolidům, u většiny infekcí proto nejsou doporučovány jako první volba. Dosahují významných koncentrací ve tkáních. Vzhledem k metabolismu cytochromem p450 je nutné během léčby hlídat četné lékové interakce. Působí inhibiči proteosyntézy stejně jak linkosamidy, v těchto skupinách proto bývá zkřížená rezistence. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější dyspepsie a bolestivé flebitidy po parenterálním podání (klaritromycin). Mezi indikace patří mykoplasmové a chlamydiové infekce (pokud

není vhodný doxycyklin), legionelové infekce, či pertusse. Dále infekce horních cest dýchacích a kůže při alergii na betalaktamy (často je ale lepší volbou kotrimoxazol nebo klindamycin), kampylobakterová enteritida (pokud je nutná ATB terapie), časná stadia lymeské borreliózy a eradikace *Helicobacter pylori*. Nejčastěji používaným preparátem je klaritromycin (Klacid®, Fromilid®). V těhotenství je ve stejných indikacích, a navíc k léčbě toxoplasmózy, používán spiramycin (Rovamycine®). Specifické farmakokinetické vlastnosti má azitromycin (Azitrox®, Sumamed®), který má po 3 podaných dávkách tkáňové koncentrace účinné 10-14 dnů. Patří mezi azalidy. Vzhledem k postupně klesajícím slizničním koncentracím po ukončení léčby vede, rychleji než jiné makrolidy, k rozvoji rezistence k celé skupině makrolidů.

Linkosamidy

Bakteriostatická antibiotika s výrazným působením na G+ bakterie a anaeroby, s velmi dobrým průnikem do tkání, včetně abscesových dutin, biofilmu a intracelulárně. Z dalších významných patogenů působí na *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* či *Pneumocystis jiroveci*. Nepůsobí ale na G- bakterie, většinu enterokoků, mykoplasmata, chlamydie a *Clostridium difficile*. Také MRSA může být rezistentní. Působí inhibicí proteosyntézy, podobně jak makrolidy, obě skupiny proto mívají zkříženou rezistenci. Aktuálně je z této skupiny používán zejména klindamycin (Klimicin®, Dalacin®). Z výše uvedeného lze vyvodit jeho široké možnosti indikace. Lze ho využít k léčbě komplikovaných kožních infekcí či infekcí horních cest dýchacích, k léčbě stafylokokové osteomyelitidy, infekcí v okolí cizího tělesa (narušení biofilmu), plynaté sněti a infekcí s podílem anaerobů (například aspirační pneumonie). V kombinaci s G- působícím antibiotikem (aminoglykosid nebo fluorochinolon) také k léčbě diabetické nohy, abscesů v dutině břišní, malé pánvi, dutině ústní či dýchacích cestách. Při užití linkosamidů je nutné počítat se střevní dysmikrobií, včetně rizika kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*.

Tetracykliny a glycylykliny

Tetracykliny jsou dlouho používanou skupinou antibiotik s bakteristatickým účinkem, ale významným intracelulárním působením a širokým spektrem účinku. Uplatňují se tak zejména u léčby infekcí intracelulárně žijícími patogeny (chlamydie, rickettsie, ehrlichie, francisely, brucely, bartonely), mykoplasmata a spirochetami (borrelie, treponemy, leptospiry). Působí také proti řadě anaerobů, G+ a G- bakterií a protozoím (*Plasmodium* spp., *Entamoeba histolytica*), pro možnost rezistence (vysoké MIC nebo i úplná rezistence) jsou ale v této indikaci méně vhodné. Jediným v ČR dostupným představitelem tetracyklinů je aktuálně doxycyklin (Doxybene®, Doxyhexal®). Dobrý průnik do tkání umožňuje jeho využití u respiračních infekcí, infekcí žlučových cest a urogenitálních infekcí. Má dlouhý biologický poločas a může být proto podáván i v jedné denní dávce. Použití je kontraindikováno u gravidních žen a u dětí do 6 let pro obavy z narušení vývoje kostí a zubů (dle platného SPC (Souhrnu informací o léku, Summary of Product Characteristics) se má dětem do 12 let podávat jenom ve zvlášť odůvodněných případech).

Glycylcykliny představují novou modifikaci původní molekuly s působením proti většině G+ bakterií (včetně MRSA a enterokoků), proti četným G- bakteriím (ne ale *Pseudomonas aeruginosa*) a anaerobům (včetně *Clostridium difficile*). Zatím jediným registrovaným představitelem je tigecyclin (Tygacil®). Indikován je například u polymikrobiálních infekcí s účasti anaerobů a multirezistentních mikroorganismů. Jeho výhodou je hepatální vylučování, tudíž se dávky nemusí redukovat u selhání ledvin.

Chloramfenikol

Chloramfenikol má velmi široké spektrum účinku. Působí na G + i G- bakterie, anaeroby, spirochéty i intracelulární patogeny (mykoplasmata, chlamydie, rickettsie). Vzhledem málo častému používání má nízký výskyt rezistence. Působí na většinu bakterií bakteriostaticky, při vyšších dávkách ale může působit i baktericidně. Je indikován většinou u život ohrožujících infekcí, u kterých je podáván ve vysokých dávkách. Největší obavy z jeho užití plynou z možnosti rozvoje aplastické anémie, která je ale zcela raritní (dle publikací 1:25 000 až 1:40 000 užití). Co je ale spíše pravidlem, je reverzibilní útlum kostní dřeně závislý na podané dávce. Vzniká ještě během léčby a po vysazení chloramfenikolu se počty krevních buněk postupně upravují. Chloramfenikol je metabolizován v játrech a dávky se proto nemusí u renální insuficience redukovat. Možné indikace jeho použití mohou být mozkové abscesy, kde dosahuje vysokých koncentrací, či polymikrobiální infekce, zejména v místech špatně přístupných pro chirurgické řešení (abscesová ložiska intraabdominální, plicní i jiná). Po zvážení dalších faktorů, jako například alergie na betalaktamy, antibiotická rezistence, recentně proběhlá kolitida způsobená *C.difficile*, může být vhodným antibiotikem i u jiných životohrožujících infekcí.

Nitroimidazoly

Skupina antibiotik s úzkým spektrem účinku na anaerobní bakterie, některé prvoky (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*) a některé další agens, jako například *Helicobacter pylori*. Na citlivé bakterie působí baktericidně. Mechanismus účinku je oxidační poškození bakteriální buňky. Rezistence je vzácná. Prakticky jediným užívaným preparátem v ČR je metronidazol (Entizol®). Indikace k jeho užití jsou anaerobní infekce a smíšené infekce (v kombinaci, například u jaterního abscesu), profylaxe v kolorektální chirurgii, klostridiová kolitida (vzhledem k častým relapsům při jeho užití v monoterapii je nyní používán převážně jako doplněk vankomycinu u těžkých forem klostridiové kolitidy - CDI), trichomoníáza, bakteriální kulpitida a amébová dysenterie.

Nitrofurany

Baktericidní antibiotika, vzhledem k rychlému vylučování ledvinami dosahující účinných koncentrací jen v moči. Působí na některé G+ i G- bakterie. Nejčastěji užívaným preparátem je nitrofurantoin (Furolin®, Nitrofurantoin). Je indikován k terapii nekomplikovaných infekcí dolních močových cest a k dlouhodobé

profylaxi u recidivujících močových infekcí. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější gastrointestinální obtíže a alergické reakce. Absorpce se zvyšuje se současným příjmem potravy. Při těžší renální insuficienci je kontraindikován.

Dalším preparátem je nifuratel (Macmior®), který má spektrum působení rozšířené o trichomonády, giardie a *Candida albicans*. Je indikován k léčbě vulvovaginálních infekcí způsobených bakteriemi, trichomonádami a kvasinkami. Lze použít buď lokálně působící vaginální krém, nebo systémovou léčbu. ATB užívá současně žena i její partner. Teoreticky ho lze využít také k léčbě infekcí močového traktu a intestinální amébiázy či giardiázy, v těchto indikacích je ale využíván minimálně.

Do skupiny nitrofuránů patří i nifuroxazid (Ercefuryl®), který je u nás někdy využíván jako antimikrobiálně působící léčivo u bakteriálních průjmů. V gastrointestinálním traktu se téměř nevstřebává. Spektrum účinku zahrnuje všechny běžné obligátní střevní patogeny. Neexistuje ale studie podporující jeho užití u průjmových onemocnění, jelikož se jedná většinou o samoúdravné nemoci.

Trimethoprim-sulfamethoxazol (cotrimoxazol)

Cotrimoxazol (Biseptol®, Cotrimoxazol) je kombinace sulfamethoxazolu a trimetoprimu v poměru 5:1. Tyto dvě antimikrobiálně působící látky inhibují dva následné kroky bakteriální syntézy kyseliny listové. Působí na bakterie baktericidně nebo bakteristicky. Spektrum účinku je široké (přibližně podobné cefalosporinům 3. generace). Nikdy nepůsobí na pseudomonády, anaeroby, spirochety, chlamydie, mykoplasmata a enterokoky. Má dobrý průnik do tkání. Je vylučován převážně glomerulární filtrací, dávky se proto musí redukovat při renální insuficienci. Časté jsou alergie, většinou na sulfonamidovou složku. Během léčby může docházet k reverzibilní leukopenii a trombocytopenii. Je kontraindikován v graviditě. Indikací k použití jsou nejčastěji komunitní močové infekce, ale i respirační infekce, kožní infekce (působí na *S.aureus*) a salmonelové enteritidy. Speciální indikací jsou pneumocystová pneumonie a toxoplasmóza u pacientů s AIDS.

Fosfomycin

Fosfomycin inhibuje syntézu peptidoglykanu, ale jiným mechanismem jak betalaktamy a glykopeptidy. Jelikož má zcela ojedinělý mechanismus účinku, nevykazuje zkříženou rezistenci s jinými antibiotiky. Působí především na enterobakterie, stafylokoky a *Enterococcus faecalis*. Je vhodným antibiotikem k léčbě močových infekcí. Vzhledem k potenciale snadnému rozvoji rezistence by ale neměl být využíván jako první volba a měl by být vyhrazen pro pacienty, které nelze léčit nitrofurantoinem. Podává se v jedné perorální dávce, u komplikovaných infekcí pak ve 3 dávkách obden. V parenterální formě je v zahraničí užíván k léčbě infekcí způsobenými rezistentními enterobakteriemi.

Fidaxomicin

Fidaxomicin je antibiotikum v nepatřící do žádné z předchozích chemicky příbuzných skupin. Byl registrován teprve v roce 2011. Má úzké spektrum účinku, zahrnující jen některé G+ bakterie a je využíván jen k léčbě klostridiové kolitidy (CDI, Clostridium difficile infection). Ze střeva se téměř nevstřebává, nemá proto systémové nežádoucí účinky. Působí baktericidně na *Clostridium difficile*. Současně ale inhibuje syntézu toxinů, které jsou zodpovědné za symptomy nemoci, a inhibici proteosyntézy zabraňuje sporulaci bakterií, co sníží riziko relapsu onemocnění po ukončení léčby. Proti vankomycinu, který je v současnosti lékem volby pro většinu případů CDI, má výhodu i v nižším selekčním tlaku na střevní mikroflóru. Limitaci k jeho užití zatím zůstává vysoká cena. Jeho užití je proto upřednostňováno u těžkých případů CDI, u pacientů s poruchou imunity a velkým rizikem rekurence onemocnění.

Mezi antibiotika patří i poměrně rozsáhlá skupina antituberkulotik. Jejich užití má ale velmi specifické indikace a předpis je vázán na konkrétní odbornosti. Nejsou zde proto probírány.

Rozdělení antibiotik podle jejich farmakokinetiky a farmakodynamiky.

ATB závislá na čase působení

Mechanismus účinku: zablokování enzymů, které bakterie používají při dělení (při syntéze buněčné stěny). Patří sem betalaktamy. Při jejich použití velmi záleží na dávkovacím režimu a je proto nutné dodržovat intervaly mezi dávkami (při doporučeném dávkování jsou vysyceny všechny enzymy, nevíme ale, kdy se která bakterie dělí, proto musí ATB působit pořád). Pro zvýšení účinku je nejlepší zkrátit intervaly mezi dávkami. Vzhledem k výše uvedenému existují i tablety s postupným uvolňováním a jsou používány i pomalé infuze (trvajících několik hodin i celý den).

ATB závislá na koncentraci

Mechanismus účinku: bodové poškození buněčné stěny/membrány. O velikosti účinku rozhoduje dosažená nejvyšší koncentrace (čím víc ATB, tím víc děr v obalu buňky). Celkovou denní dávku je vhodné podat najednou nebo ve dvou dávkách. Patří sem aminoglykosidy, kolistin, metronidazol (působí na membrány zevnitř buňky), fluorochinolony (působí na syntézu DNA).

ATB závislá na AUC/MIC, tj. na době působení i koncentraci

Typická ATB této skupiny jsou ta, která inhibují proteosyntézu nebo metabolické děje. Patří sem zbývající skupiny antibiotik. U každého druhu antibiotika je korelace s parametrem čas a koncentrace jiná, v závislosti

na mechanismu transportu ATB do nitra buňky. O velikosti účinku rozhoduje celková denní dávka, kterou lze rozdělit relativně volně během dne, podle tolerance pacienta.

Rozdělení antibiotik podle rozpustnosti:

Převážně hydrofilní antibiotika

Typicky betalaktamy a aminoglykosidy. Mají malý průnik přes membrány (nevstřebávají se z GIT, nepůsobí intracelulárně, jsou málo secernovány na sliznici). Jsou ledvinami vylučovány v nezměněné podobě.

Převážně lipofilní antibiotika

Typicky makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny, chloramphenicol, rifampicin. Pronikají intracelulárně i na povrch sliznice. Typicky jsou metabolizovány v játrech (následně mohou být vylučovány i ledvinami). Obecně, jsou obtížně dialyzovatelné!

Rozdělení antibiotik dle místa působení:

- blokáda syntézy buněčné stěny (betalaktamy, glykopeptidy, fosfomycin)
- poškození buněčné membrány (aminoglykosidy, kolistin)
- blokáda proteosyntézy (aminoglykosidy, makrolidy, linkosamidy, doxycyklin, linezolid, chloramfenikol)
- blokáda metabolismu nukleových kyselin (fluorochinolony, rifampicin, fidaxomycin)
- inhibitory syntézy kyseliny listové (kotrimoxazol)
- oxidačně působící antibiotika (metronidazol, nitrofurantoin, nifuroxazid)

Použití antibiotik ve specifických situacích.

Většina léků působí na buňky lidského těla. Naproti tomu, antibiotika nezasahují lidské buňky, ale jejich cílem je působit na bakterie. Kromě faktorů, které musíme zohlednit při podávání všech léků (farmakokinetiku, lékové interakce, snášenlivost pacienta), je při podávání ATB potřeba brát v potaz i citlivost bakterií (může záviset na předchozí ATB terapii), stav imunity pacienta, lokalizaci probíhající infekce a charakter ložiska (absces, cizí materiál). Je také potřeba zohlednit faktor ekologický, riziko rozvoje bakteriální rezistence vůči antibiotikům a šíření rezistence v prostředí.

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) a lokalizace infekce

U závažnějších infekcí je nutné znát kvantitativní citlivost MIC (minimální inhibiční koncentrace, minimum inhibitory concentration). Čím je hodnota MIC nižší, antibiotikum bude účinnější proti dané bakterii. Ovšem jenom za podmínky, že do daného tělesného kompartmentu proniká v dostatečné míře. Problémové jsou infekce v centrálním nervovém systému, v oku, v děloze a ve špatně prokrvených tkáních, kam většina antibiotik proniká jen omezeně. Při infekcích CNS jsou první volbou cefalosporiny 3. generace, jako záložní ATB s výborným průnikem pak chloramfenikol nebo moxifloxacin. Důležitá je ale i informace, jaké koncentrace dosahuje antibiotikum nebo jeho metabolit v krevním řečišti, v moči nebo ve tkáních. Pokud bychom třeba chtěli použít aminoglykosidy k léčbě pneumonie, nelze očekávat dostatečnou biologickou účinnost, i kdyby MIC aminoglykosidu byla pro danou bakterii nízká. Příkladem opačné situace by mohly být makrolidy, které mají v krevním řečišti účinnost malou. Jsou totiž rychle koncentrovány ve tkáních a lymfatických uzlinách, kde pak působí dostatečně a dlouhodobě. Při infekcích v krevním řečišti (sepsa, infekční endokarditida) navíc musíme volit ATB s baktericidním účinkem. Při infekcích žlučových cest lze využít informaci o způsobu vylučování antibiotika z organismu. V případě antibiotik vylučovaných žlučí, lze ve žluči dosáhnout vyšších koncentrací antibiotika než v krvi. To platí například pro ceftriaxon, cefoperazon, amoxicilin, ciprofloxacin, doxycyklin.

Někdy stačí k překonání MIC podat vyšší dávky antibiotik. Tento přístup lze využít například u betalaktamů, které mají většinou zanedbatelnou toxicitu. U betalaktamů se často využívají i kombinace antibiotika s inhibitorem enzymu, kterým bakterie zvyšují MIC (například kombinace amoxicilinu a klavulanátu, nebo piperacilinu s tazobaktamem).

Specifickým problémem je schopnost tvorby biofilmu u některých bakterií. Výsledkem může být opožděný nebo výrazně snížený efekt antibiotika, například v případě cizího materiálu v těle. Z klinicky významných lze zmínit například efekt biofilmu *Staphylococcus aureus*, který snižuje penetraci betalaktamů a glykopeptidů, ale neomezuje průnik aminoglykosidů, rifampicinu či fluorochinolonů.

Dávkování ATB u selhání funkce ledvin a jater

U většiny antibiotik je potřeba redukovat podávané dávky v případě zhoršené funkce ledvin. V případě akutního zhoršení, například při dehydrataci, není potřeba dávky redukovat, pokud očekáváme úpravu renálních parametrů v nejbližších dnech. U pacientů s chronickým renálním selháním je potřeba dávky upravit dle speciálních tabulek, většinou na základě aktuální hodnoty clearance kreatininu nebo na základě měření sérové koncentrace ATB. U dialyzovaných pacientů se podává dávka antibiotika ihned po ukončení dialýzy, bez ohledu na to, kdy byla podaná poslední dávka (platí pro ATB odstraňována dialýzou).

Úprava dávek u renální insuficience **není** potřeba u azitromycinu, ceftriaxonu, chloramfenikolu, klindamycinu, doxycyklinu, tigecyklinu, linezolidu, rifaximinu. V případě renálního selhání je určitá redukce dávek potřeba téměř u všech antibiotik.

U těžké poruchy funkce jater (orientačně lze hodnotit podle sérové koncentrace bilirubinu) je nutné redukovat dávky antibiotik, které jsou ve významné míře vylučovány nebo metabolizovány v játrech. Z nejčastěji užívaných antibiotik se jedná zejména o klindamycin, ceftriaxon, chloramfenikol, metronidazol, tigecyklin. Podrobné informace o metabolismu každého ATB uvádí SPC daného antibiotika.

Speciální dávkovací schémata

Aminoglykosidy podávané v jedné denní dávce se užívají při léčbě infekcí způsobených G- bakteriemi. V případě podávání s cílem synergistického působení spolu s betalaktamem k léčbě G+ infekcí se denní dávka dělí do několika (většinou tří) menších dávek.

Karbapenemy, vankomycin, kombinace piperacilinu s tazobaktamem a některé cefalosporiny mají příznivé farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti při podávání prolongovaných infuzí, trvajících 4 hodiny až 24 hodin (po úvodní nasycovací dávce trvající cca 30 minut).

Off-label použití

Vzhledem k obtížnosti provádění klinických studií u závažných infekcí a u málo častých infekcí, tyto situace nemá většina nových antibiotik ve svém SPC (Summary of Product Characteristics). Velmi často jsou proto používány v tzv. off-label indikacích. Při takovém použití lze argumentovat znalostmi o farmakokinetice a farmakodynamice antibiotika, citlivosti daného agens in vitro, případně odkazovat na publikované případy použití daného antibiotika v obdobných situacích.

ATB v graviditě

Antibiotika pro použití v graviditě jsou na základě rizika teratogenity členěny do pěti kategorií (podle FDA, existují i další členění).

Kategorie A – řízené studie na těhotných ženách neprokázaly rizika. Antibiotikum kategorie A neexistuje, jelikož kontrolované studie léků na těhotných ženách se prakticky neprovádí.

Kategorie B – studie na zvířatech neprokázaly riziko, avšak nebyly provedeny kontrolované studie na těhotných ženách. Patří sem například peniciliny, cefalosporiny, azitromycin, klindamycin, fosfomycin, nitrofurantoin, meropenem, metronidazol, které jsou často používány v těhotenství bez průkazu škodlivých vlivů na plod.

Kategorie C – studie na zvířatech odhalily nežádoucí účinky na plod (teratogenní nebo embryocidní), neexistují však studie u lidí. Tyto léky je možno podávat pouze v indikovaných případech, jestliže potenciální prospěch převyšuje možná rizika hrozící plodu. Patří sem například klaritromycin, fluorochinolony, linezolid, chloramfenikol, vankomycin, kotrimoxazol (poslední měsíc před porodem a první 2 měsíce laktace se nedoporučuje i pro zvýšení rizika jádrového ikteru novorozence vytěsněním bilirubinu z vazby na albumin).

Kategorie D – důkazy o hrozících rizicích pro lidský plod existují, léky lze podávat pouze v ohrožení života nebo v případě závažné choroby, u které bezpečnější léky neúčinkují. Patří sem aminoglykosidy a tetracykliny (i když u doxycyklinu nejsou důkazy o škodlivosti).

Kategorie X – riziko vždy převažuje nad jakýmkoliv možným prospěchem, lék je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné. Z antimikrobiálních látek sem patří ribavirin a chinin (antimalarikum).

K preskripci antibiotik u těhotných je třeba přistupovat velmi uvážlivě, a to i u bezpečných antibiotik, jako jsou peniciliny a cefalosporiny.

Nejčastější klinicky významné interakce a souvislosti

Při podávání **krystalického penicilinu** dochází ke zvýšení sérové hladiny draslíku. Jedná se totiž o draselnou sůl a většinou je podáván ve velkých dávkách (při dávce 20MIU denně se jedná o 33,6 mmol draslíku). U pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin nebo při terapii spironolaktonem je nutné sérovou hladinu kalium sledovat. Hyperkalémie bývá taktéž popisována při kombinaci kotrimoxazolu s ACE inhibitory a spironolaktonem.

Aminopeniciliny podávány během EBV infekce – Často dochází k rozvoji makulopapulózního exantému. Nejedná se o pravou alergickou reakci na betalaktam, ale o reverzibilní stav. Je připisován přecitlivělosti oddáleného typu (IV. typu), způsobené ztrátou antigenní tolerance při EBV infekci. Reakce je popisována také při použití aminopenicilinů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií anebo při současné terapii alopurinolem.

Makrolidy mají z antibiotik největší riziko lékových interakcí. Jsou současně inhibitory P-glykoproteinu i cytochromu CYP3A4, proto ovlivňují metabolismus (převážně vylučování) řady jiných léčiv, u kterých pak

může dojít k projevům toxicity z předávkování. Z nejrizikovějších interakcí je potřeba upozornit na imunosupresiva, antiarytmika, antikoagulancia, statiny, antiepileptika, antiparkinsonika, antipsychotika a cytostatika. Podobný účinek má taktéž ciprofloxacin.

Fluorochinolony – Opatrnost se doporučuje při současné léčbě s přípravky prodlužujícími QT interval (např. antiarytmika třídy Ia a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika). Je nutné je podávat pomalou infuzí (déle než 60 minut).

Současné podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv zvyšuje působení **chinolonů** na CNS a riziko křečí.

Rychlé podání **vankomycinu** (během několika minut) může být spojeno s vystupňovanou hypotenzí či makulopapulózní nebo erytematózní vyrážkou ("syndrom rudého muže" nebo "syndrom rudého krku").

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy, nedoporučuje se proto podání současně s SSRI a IMAO pro riziko serotoninového syndromu. Taktéž je často popisována reverzibilní myelosuprese během terapie.

Metronidazol s alkoholem vyvolává „disulfiramovou“ reakci.

Fotosensitivita (výrazná fotodermatitida po expozici přímému slunečnímu záření nebo UV záření) vzniká během terapie doxycyklinem a méně často u kotrimoxazolu nebo fluorochinolonů.

Při kombinaci **warfarinu** s aminoglykosidy, doxycyklinem, kotrimoxazolem, fluorochinolony, chloramfenikolem, metronidazolem, klindamycinem dochází často k zesílení antikoagulační aktivity s rizikem krvácení. Během ATB terapie je proto nutné opakovaně kontrolovat hodnotu INR.

Při kombinaci **digoxinu** s tetracykliny nebo makrolidy může dojít k toxicitě digoxinu (arytmie), výjimečně i několik týdnů po současném užití.

Nefrotoxicita - Jakékoliv kombinace aminoglykosidů, vankomycinu, amfotericinu B s diuretiky a RTG kontrastními látkami vedou ke zhoršení renálních funkcí.

Hormonální antikoncepce nemusí být během ATB terapie a po jejím ukončení spolehlivě účinná. Důvodem je střevní reuptake části konjugovaných molekul estrogenů ze střevního traktu za fyziologických podmínek. V případě narušení střevní mikroflóry antibiotiky k tomu ale nedochází a hladiny estrogenů v séru jsou proto nižší.

Grapefruitová šťáva je inhibitorem P-glykoproteinu a cytochromu CYP3A4, zesiluje proto účinek řady léčiv. Z antibiotik je problematická kombinace s makrolidy, rifampicinem, linezolidem a ciprofloxacinem.

Alkohol – tetracykliny (ale i jiná antibiotika) jsou v kombinaci s alkoholem rychleji odbourány, co je připisováno indukci jaterních enzymů alkoholem (větší riziko je u chronických alkoholiků).

Železo, hořčík, hliník a vápník (včetně mléčných výrobků) snižují vstřebávání doxycyklinu a chinolonů. Je proto potřeba neužívat je minimálně 1-2 hodiny před a 4 hodiny po podání ATB, nejlépe ale vůbec během léčby (blokují i střevní reuptake antibiotik).

Suplementace železa během bakteriální infekce obecně je kontraproduktivní. Železo podporuje růst mikroorganismů a imunitní systém se snaží jeho sérovou koncentrací snížit jeho přesunem do lymfatického systému. Žádoucí efekt suplementace proto patrný nebude, budeme ale zbytečně zatěžovat imunitní systém a nabízet substrát pro růst bakterií.

U většiny perorálních antibiotik nesouvisí **absorpce s časem posledního jídla**. Nalačno je ale nutné podávat penicilin V, ko-amoxicilin a rifampicin. Naopak, současně s jídlem, například cefuroxim-axetil.

Je-li **absorpce perorálního antibiotika** větší než 80 %, je možné téměř ekvivalentně léčit pacienta parenterálně i perorálně podaným antibiotikem (kromě stavu s omezenou střevní absorpcí, například u průjmů). Takové antibiotikum je pak kromě ambulantní léčby výhodné na časný přechod z parenterální na perorální léčbu. Použitelné jsou tak například cefadroxil (Duracef®), cefprozil (Cefzil®), levofloxacin a ofloxacin, doxycyklin, roxithromycin, klindamycin, metronidazol, kotrimoxazol a linezolid (u linezolidu je perorální absorpce 100 %).

Při **kombinaci více antibiotik** může dojít k zesílení antimikrobiálního působení ale i k negativnímu ovlivňování. Z nevhodných kombinací lze uvést kombinaci betalaktamu s bakteriostatickými antibiotiky (někdy je ale výhodná – při nutnosti pokrytí dalšího kompartmentu nebo blokádě tvorby toxinu) nebo kombinace antibiotik působících na stejném cílovém místě – makrolidy, linkosamidy a chloramfenikol, působící na ribozomy v místě A.

ATB a klostridiová kolitida

Při volbě ATB terapie je v současnosti nutné zvažovat i riziko rozvoje klostridiové kolitidy (CDI, Clostridium difficile infection). Rizikovými faktory jsou předchozí pobyt v nemocnici a zařízeních sociální péče, stavy po operacích (nejčastěji střeva), imobilita, imunosupresivní terapie, dlouhodobá terapie inhibitory protonové pumpy. Spouštěcími faktory jsou ale ve většině případů širokospektrá antibiotika. Nejvíce rizikové jsou chinolony, klindamycin, aminopeniciliny a cefalosporiny všech generací. Tyto antibiotika je nutné indikovat vždy až po pečlivém uvážení potencionálního přínosu a to i s ohledem na riziko rozvoje CDI.

Nejvýznamnější ATB rezistence

ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) je označení pro enzymy pomocí kterých bakterie rozkládají betalaktamy. Cefalosporiny (kromě jiných betalaktamů) proto nebudou účinkovat. Existuje možnost inhibovat tyto enzymy inhibitory beta-laktamázy (např. klavulanovou kyselinou).

Beta-laktamázy typu AmpC (Ambler's Classification class C) - hydrolyzují peniciliny a většinu cefalosporinů, a nejsou inhibovány inhibitory beta-laktamáz (např. kyselinou klavulanovou).

MBL (metallo-beta-lactamases) – Podtřída (B) betalaktamáz, hydrolyzující téměř všechny aktuálně dostupné betalaktamy, včetně karbapenemů.

MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – registrovaným ekvivalentem methicillinu v ČR je oxacilin, který je u MRSA nepoužitelný. Ještě pořád bývá účinný cotrimoxazol, proto v případě život neohrožujících infekcí ho lze použít jako 1. volbu jak pro infekce dýchacích cest, tak pro kožní infekce. V případě kožních infekcí často postačí lokální antiseptická terapie, bez užití antibiotik. Nosičství MRSA na kůži nebo v horních cestách dýchacích není indikací k zavedení ATB terapie.

VRE – je označení pro vankomycin rezistentní enterokoky. Enterokoky jsou běžnou součástí střevní mikrobioty a někdy i kůže (perineum). Jejich patogenita není velká, obecně jsou ale málo citlivé vůči antibiotikům. Informace o nosičství forem resistencí vůči vankomycinu je proto přínosná zejména při zavádění empirické ATB terapie u imunokompromitovaných pacientů (například po transplantaci kostní dřeně) nebo u pacientů s cizím materiálem v těle.

Praktické poznámky k ATB terapii

Pokud je klinický obraz bakteriální infekce jednoznačný z klinického vyšetření (například infekce kůže) nebo prvotně neúspěšná ATB terapie neohrožuje pacienta na životě (například nekomplikované infekce močových cest, faryngitidy), je možno zavést ATB terapii bez odběru biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření. V opačném případě je nutné odběr provést a u závažných infekcí nezapomínat i na hemokultury.

Při zavádění úvodní empirické ATB terapie volit antibiotikum s co nejužším spektrem účinku, pokrývající nejpravděpodobnější patogeny v dané oblasti (například penicilin na tonsilitidy místo potencovaných aminopenicilinů). Antibiotika s úzkým spektrem účinku jsou šetrnější k mikrobiotě pacienta, nepodporují vznik superinfekcí a působí menší selekční tlak na vznik rezistence.

V případě pacientů aktuálně nebo nedávno hospitalizovaných, zohlednit i aktuální antibiotickou rezistenci v regionu (například častý výskyt ESBL produkujících bakterií).

Baktericidní antibiotika jsou indikována u sepse, infekční endokarditidy, osteomyelitidy, febrilní neutropenie a u profylaxe v chirurgii (pokud je indikována).

Kultivační výsledky stěrů z chronických ran, dýchacích cest a moč z dlouhodobě zavedených močových katétrů často prokážou kolonizaci rezistentními bakteriemi (stafylokoky, enterokoky, pseudomonády a jiné enterobakterie), co není dostačujícím důvodem k zavádění cílené ATB terapie. Je nutné zohlednit i jiné

známky infekce, jako teplotu, zánětlivé parametry, přítomnost leukocytů v moči nebo v sekretu z dýchacích cest a další. Pokud je to možné, nejdříve odstranit (vyměnit) močový katétr a až následně odeslat moč na kultivaci.

Vždy, pokud je to možné, je lepší použít perorální formu antibiotik. Při použití parenterálních antibiotik, se snažit po zlepšení klinického stavu převést pacienta na perorální formu nebo ekvivalent (pokud máme k dispozici ATB citlivost). Snižuje se tak riziko flebitid, katéetrových infekcí i cena léčby.

Pokud to závažnost klinického stavu nevyžaduje, vyhnout se kombinacím antibiotik. Snižuje se tak riziko nežádoucích lékových interakcí a nežádoucích účinků.

U závažných infekcí je nutné používat dávky na horní hranici doporučeného dávkovacího intervalu v SPC (souhrnu údajů o přípravku) a nezřídka i vyšší (zřídka však překračující maximální doporučené denní dávky). Nízké dávky antibiotik mohou vést k nedostatečným koncentracím ATB v cílové tkáni a vést k selhání léčby. Podporují taktéž rozvoj ATB rezistence.

Lokální ATB (například Bactroban®, Framykoin®, Fucidin®, aj.) používat jen výjimečně, například v oftalmologii, ORL nebo na kůži. Zjednodušeně ale platí, že pokud pacient nevyžaduje systémovou ATB terapii, s velkou pravděpodobností zvládne stav bez použití lokálního ATB. U většiny infikovaných ran je lepší použít desinfekční prostředky, s menším potenciálem rozvoje nežádoucí antibiotické rezistence.