

Přehled antimikrobiálních látek

Poznámka: Tento materiál představuje shrnutí problematiky antimikrobiální terapie. Jako každé shrnutí, i tento materiál obsahuje mnoho zjednodušení. Je třeba počítat s tím, že údaje zde uvedené obecně platí, mohou z nich však existovat výjimky a podobně.

- **Antibiotika** - proti bakteriím; jde o produkty bakterií nebo hu, čistě přírodní nebo upravené (pak jde o polosyntetická antibiotika)
- **Antibakteriální chemoterapeutika** - proti bakteriím, uměle vyrobené látky. Dnes se díky biotechnologiím apod. rozdíl mezi touto a předchozí skupinou stírá
- **Antituberkulotika** - proti bacilům tuberkulózy (tito bacilové se výrazně liší od běžných bakterií, a stejně tak se výrazně liší strategie léčby chorob, které působí)
- **Antivirotika** - proti virům (používají se zatím jen u velmi malé části virových onemocnění, především u komplikovaných stavů)
- **Antimykotika** - proti houbám (tj. kvasinkám a vláknitým houbám – plísním)
- **Antiparazitární látky** - proti parazitům (člení se ještě na látky proti prvokům, proti různým skupinám „červů“ a proti členovcům)
- **Antiseptika** - k lokální léčbě různých infekcí (na rozdíl od desinfekčních prostředků se ovšem jedná o léčiva se všemi důsledky, které z toho plynou; antiseptiky působíme uvnitř organismu. Často ovšem se jedná o tatáž látku používá jako desinficiens i jako antiseptikum – např. septonex, jodpovidon apod.)
- LÁTKY (primárně) BAKTERICIDNÍ - při běžně používaných koncentracích mikroby zabíjejí. Hodnoty MIC a MBC (viz dále) jsou téměř totožné. Používají se i u těžkých stavů, kde je pacient v ohrožení života. Některé z nich se ovšem používají i v případě běžných infekčních onemocnění.
- LÁTKY (primárně) BAKTERIOSTATICKÉ - při běžně používaných koncentracích inhibují růst, zbylé mikroby pak postupně hynou v důsledku podávání dalších dávek a v důsledku působení vlastní imunity. Hodnota MIC je mnohem nižší než hodnota MBC; většinou jsou koncentrace usmrcující mikroby natolik vysoké, že je nelze v praxi použít kvůli riziku poškození pacienta. Tyto látky se zpravidla nepoužívají při akutním ohrožení života kvůli příliš pomalému účinku. Spíše se hodí k ambulantní léčbě běžných infekcí.

Rozdělení antimikrobiálních látek

Poznámka: První tři uvedené skupiny, tj. peniciliny, cefalosporiny a „nové betalaktamy“ souhrnně patří do skupiny tzv. betalaktamových antibiotik. To znamená, že jejich struktura obsahuje betalaktamový kruh a že je mohou ohrožovat bakteriální enzymy, které tento kruh štěpí – takzvané betalaktamázy.

- PENICILINY působí na buněčnou stěnu bakterií, jsou baktericidní (bakterie zabíjejí), dobře se kombinují s aminoglykosidy, nesmějí se kombinovat s makrolidy, tetracykliny, chloramfenikolem a linkosamidy (navzájem snižují svůj účinek). Nejsou téměř toxické, ale mohou vyvolávat alergie. Toto vše platí i pro cefalosporiny a nové betalaktamy.
 - Klasické: **penicilin** - účinný například na angíny
 - Protistafylokokové: **oxacilin** - pouze na stafylokoky
 - Působící proti gramnegativním bakteriím: nejstarší z nich je **ampicilin**. Podobný je také **amoxycilin** (AMOCLEN, DUOMOX).
 - Nové, širokospektré např. **tikarcilin** – působí na širší spektrum gramnegativních bakterií, například na pseudomonády
 - Kombinace s inhibitorem betalaktamázy. Jak už bylo řečeno, některé bakterie rozkládají betalaktamový kruh pomocí beta-laktamázy. Je proto dobré nabídnout bakterii kromě vlastního účinného betalaktamového antibiotika ještě jedno – většinou méně účinné, ale zato s betalaktamovým kruhem, který je pro betalaktamázy „přitažlivější“. Betalaktamáze se pak vrhne na „falešné antibiotikum“ a to skutečně účinné "nechá na pokoji". Používá se např. **kyselina klavulanová v kombinaci s amoxycilinem** (AUGMENTIN, AMOKSIKLAV) nebo

- sulbaktam v kombinaci s ampilinem** (UNASYN). Podobné kombinace existují i v případě cefalosporinů. Bohužel tyto kombinace pomáhají v případě běžných betalaktamáz, ale nepomáhají v případě tzv. širokospektrých betalaktamáz.
- CEFALOSPORINY mají poměrně široké spektrum účinku. Liší se však mezi generacemi: první generace působí lépe na grampozitivní bakterie než na gramnegativní, u druhé už je účinek vyrovnanější a třetí generace se používá především na bakterie gramnegativní. Čtvrtá generace zahrnuje rezervní antibiotika, která jsou účinná na některé bakterie, necitlivé na předchozí generace. Zásadně však cefalosporiny neúčinkují na enterokoky.
 - I. generace: **cefalotin** (injekční), **cefalexin** (CEFACLEN - tabletový)
 - II. generace: nejznámější **cefuroxim axetil** (ZINNAT, ZINACEF)
 - III. generace: například **ceftriaxon** (ROCEPHIN, LENDACIN), **cefoperazon** (CEFOBID);
 - III. generace s inhibitorem betalaktamáz: **cefoperazon se sulbaktamem**, (SULPERAZON)
 - IV. generace: např. **cefepim** (MAXIPIME)
 - cefamyciny - příbuzné cefalosporinům: **cefexitin** (MEFOXIN)
 - NOVÉ BETALAKTAMY mají velice široké spektrum a používají se jako rezervní, když už nic nepomáhá (zejména karbapenemy)
 - monobaktamy, např. **aztreonam**
 - karbapenemy, např. **imipenem** (TIENAM), meropenem (MERONEM), ertapenem (INVANZ). Jako jediná betalaktamová antibiotika (snad ještě kromě cefalosporinů IV. generace, ale to se neví jistě) jsou účinné i na enterobakterie produkující takzvané širokospektré betalaktamázy.
 - POLYPEPTIDY působí na cytoplasmatickou membránu. Pro svou jedovatost se příliš často nepoužívají. Patří sem **kolistin** a pouze lokální **polymysin B**.
 - CHINOLONY působí na bakteriální DNA. Jsou baktericidní. Jsou to chemoterapeutika, nikoli antibiotika. I. a II. generace se hodí jen pro močové infekce (v moči se koncentrují, ve tkáních málo). Od II. generace se nesmějí podávat dětem do 15 let (mají asi vliv na chrupavku). Někdy se můžete setkat s pojmem „fluorované chinolony“ – v podstatě ten pojem zahrnuje všechny kromě první generace (poznávacím znakem je zakončení generického názvu na „-floxacin“).
 - I. generace - **kyselina oxolinová** (DESUROL)
 - II. generace - **norfloxacin** (NOLICIN, GYRABLOCK)
 - III. generace - **ciprofloxacin** (CIPROBAY, CIPRINOL), **ofloxacin** (TARIVID, OFLOXIN), **pefloxacin** (ABAKTAL)
 - IV. generace – vzhledem k pochybnostem o vedlejších účincích bylo používání preparátů této generace prozatím pozastaveno.
 - AMINOGLYKOSIDY působí na tvorbu bílkovin (proteosyntézu). Jako jediná skupina z těch, které na tvorbu bílkovin působí jsou baktericidní. Nevýhodou je, že jsou jedovaté pro sluch a ledviny. Některé se pro jedovatost užívají jen lokálně (**neomycin** - tvoří spolu s bacitracinem FRAMYKOIN). Patří sem např. **gentamicin**, **amikacin** a **tobramycin**. Hodí se hlavně na G- mikroby. Užitečné jsou kombinace s betalaktamovými antibiotiky, které umožňují snížit dávkování, a tedy i toxicitu antibiotika.
 - TETRACYKLINY také působí na tvorbu bílkovin. Jsou pouze bakteriostatické. (Jsou jedovaté pro játra a vyvolávají nevolnost. Nesmějí se kombinovat s alkoholem a s mlékem (vápník), ale ani s preparáty Mg, Fe a Zn. Nepodávají se u dětí do osmi let (kvůli vývoji kostí a zubů), těhotných a kojících. Dnes se používají méně, ale na některé mikroby jsou pořád nejlepší. Používá se **tetracyklin**, či **doxycyklin**)
 - AMFENIKOLY, v humánní medicíně prakticky jen **chloramfenikol** také působí na proteosyntézu a také je bakteriostatický. Je jedovatý pro krevtvorbu, ale má dobrý průnik do mozkomíšního moku a poměrně široké spektrum. Používá se ve výjimečných případech, kdy z nějakého důvodu není vhodné použít jiné antibiotikum.

- MAKROLIDY (a azalidy a ketolidy) také působí na proteosyntézu a také jsou bakteriostatické. Jsou účinné většinou jen na grampozitivní bakterie (ale azithromycin i na gramnegativní hemofily). Nevolnost při užívání I. generace se u II. generace snížila. Používají se mj. při alergii na peniciliny, hlavně u infekcí dýchacích cest. Nepoužívají se u močových infekcí kvůli špatnému průniku do moče.
 - I. generace: **erytromycin**
 - II. generace: **clarithromycin** (KLACID), **roxithromycin** (RULID), **azithromycin** (SUMAMED) – ten poslední je vlastně azalid. Ještě lepší by měly být ketolidy – zatím jde o úplnou novinku, proto s hodnocením je nutno posečkat.
- LINKOSAMIDY jsou rezervní antibiotika. Používají se jen v nemocnici při infekcích kostí a měkkých tkání, do kterých mají dobrý průnik – na rozdíl např. od močových cest, kam pronikají špatně. Patří sem např. **linkomycin** a **klindamycin** (DALACIN C).
- OSTATNÍ ANTIBIOTIKA A CHEMOTERAPEUTIKA
 - *Sulfonamidy* mají omezené použití. Používá se hlavně **sulfametoxazol kombinovaný** s jiným chemoterapeutikem trimetoprimem jako **kotrimoxazol** (SEPRIN, BISEPTOL). Při léčbě ve stravě zákaz konzumace kyselin (citron) - nebezpečí krystalizace v ledvinách.
 - **Nitrofurantoin** se používá pouze k léčbě močových infekcí. Barví moč na žluto (upozornit pacienta!)
 - **Rifampicin** se používá pouze v kombinaci. Dnes zůstává jako rezervní antibiotikum a k léčbě tuberkulózy
 - **Vankomycin** a **teikoplanin** jsou rezervní antibiotika na G+ mikroby. Jsou značně toxické (ucho, ledviny, krev)
 - *Streptograminy, linezolid apod.* jsou nové, nadějně skupiny látek pro budoucnost.
- ANTITUBERKULOTIKA jsou např. **izoniazid** nebo **etambutol**. Vždy se používá kombinace tří nebo čtyř látek, protože některé působí na mykobaktéria mimo hostitelské buňky, jiná uvnitř, navíc často vznikají rychlé rezistence. Léčba musí být dlouhodobá, většinou se realizuje ve speciálních léčebnách.
- ANTIMYKOTIKA
 - *Imidazolová a triazolová:* **flukonazol** (DIFLUCAN), **ketokonazol** (NIZORAL) k celkovému, popř. i lokálnímu podání; **kotrimazol** (CANESTEN) pouze k lokálnímu podání. Navzájem se značně liší v účinnosti na různé houby
 - *Polyenová:* **amfotericin B** - vysoce toxický, pro těžké mykózy - k celkovému podání; v poslední době se používá jeho zvláštní forma – amfotericin v intralipidu, která je méně toxická. **Nystatin** (FUNGICIDIN) je k lokálnímu podání
 - *Analoga pyrimidinů* (látky příbuzné některým cytostatikům **flucytosin** (ANCOTIL) – nutno používat vždy v kombinaci, zato jej lze použít i u dětí.
- ANTIVIROTIKA
 - *proti herpesvirům:* např. **acyklovir** (ZOVIRAX, HERPESIN) a odvozené preparáty **gancyklovir** a **famcyklovir**
 - *proti chřipce:* např. **amantadin**
 - *proti HIV:* např. **zidovudin**, další jsou nyní ve vývoji - na vývoji nadějných preparátů se podílí mj. český vědec dr. Holý
- ANTIPARAZITÁRNÍ LÁTKY
 - *proti prvokům:* nitroimidazoly - např. **metronidazol** (AVRAZOR); **chinin** a **chlorochin** (na malárii) a spousta dalších
 - *proti ploštěncům („plochým červům“):* např. **niklosamid**
 - *proti oblovcům („oblým červům“):* např. **pyrvinium**
- ANTISEPTIKA A LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA. Vedle již zmíněného bacitracinu s neomycinem (FRAMYKOIN) se používá mupirocin (BACTROBAN), různé formy SEPTONEXu, ale také spousta dalších látek, používaných jako desinficiencia: JODISOL (také ve formě jodového pera). PERSTERIL, **peroxid vodíku**, nebo **chlorhexidin**.

(Poznámka: Názvy látek jsou 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!)

Mechanismus účinku, vylučování, toxicita – přehled

Působí na: buněčnou stěnu	Peniciliny	baktericidní	vylučování převážně močí (u jednotlivých se může lišit)	Toxicita: nepatrná, zato mohou vyvolávat alergie značná - ušní, močová, popř. nervová
	Cefalosporiny			
	Nové β -laktamy			
	Vankomycin			
syntézu proteinů	Aminoglykosidy	bakteriostatické	vylučování převážně žlučí	játra, trávení; !zuby! malá (játra, trávení) malá (trávicí obtíže)
	Tetracykliny			
	Makrolidy			
	Linkosamidy			
	Chloramfenikol		vylučování převážně močí	!!krvetvorba, tráv., nerv.
nukleové kyseliny	Chinolony	baktericidní		malá, tráv., CNS. !věk!
cytop. membránu	Polymyxiny			velká: nervy, moč. syst.
metabolismus	Sulfonamidy	bakteriostatické		ledviny, GIT a jiné

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 na hodnotu MBC – minimální baktericidní koncentrace. Při této koncentraci jsou bakterie usmrceny. (U ostatních mikrobu – virů, hub apod. by se dalo analogicky hovořit o minimální fungicidní, resp. virucidní koncentraci; v praxi se ovšem tyto pojmy používají zřídka).

U primárně baktericidních antibiotik je MIC a MBC prakticky totožná, tj. téměř se nestává, že by bakterie nerostly, ale přitom nebyly usmrceny. Je to dáno mechanismem jejich účinku – když už bakterii poškodí, je poškození smrtelné. Nopak u primárně baktericidních antibiotik je MBC velmi vysoká, mnohem vyšší než MIC. Tato antibiotika svým účinkem brání bakteriím v množení, ale umožňují jejich (dočasně) přežití.

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. Všechny metody zjišťování MIC v podstatě srovnávají koncentraci dosahovanou v krvi (breakpoint) a MIC (zpravidla je ovšem vyžadována určitá rezerva). Pokud je koncentrace dosahovaná v krvi bezpečně vyšší než MIC, 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 zvýšením dávkování; 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.

Zjišťování citlivosti na antimikrobiální látky

Difúzní diskový test

Na Müllerův-Hintonové (MH) agar (nebo jiný agar) se štětičkou plošně naočkuje suspenze bakterie. Pak se nanáší tzv. antibiotické disky – kruhové kousky filtračního papíru napuštěné antibiotikem. Pokud mikrob roste až k disku, je rezistentní (necitlivý). Pokud je kolem disku zóna citlivosti, v níž mikrob 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).

(Pro jednoduchost zde mluvíme jen o bakteriích; u kvasinek se tento test dělá zřídka, u ostatních mikrobů vůbec.)

E-testy

Jsou to podobné testy, ale místo disku se použije proužek se stoupající koncentrací antibiotika od jednoho konce proužku ke druhému. Antibiotikum opět difunduje, ale zóna tu není kruhová, ale vejčitá, a z velikosti se 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.

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.

Pokud důlky bez zákalu (tj. s inhibicí) vyučujeme 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 difusního diskového testu zejména u pacientů těžce nemocných, v ohrožení života.

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 nebo testy na jiném principu.

Uvedme alespoň tři nejdůležitější faktory rezistence a způsob jejich zjišťování.

- **BETALAKTAMÁZY (BĚŽNÉ)** se stanovují např. u hemofilů, meningokoků či stafylokoků. Jejich stanovení je zde přesnější než difúzní diskový test citlivosti např. k penicilínu. Pro jejich stanovení se používají zpravidla diagnostické proužky, kterými se dotkneme kolonie. Změna barvy znamená přítomnost betalaktamázy
- **ŠIROKOSPEKTRÉ BETALAKTAMÁZY** se stanovují u rezistentních enterobaktérií, zejména klebsiel. Jedná se o nesmírně závažné původce nemocničních (nozokomiálních) infekcí. Diagnostika: Vedle sebe se umístí disk s betalaktamovým antibiotikem samotným a disk se směsí tohoto antibiotika a inhibitoru betalaktamázy (zpravidla kyseliny klavulánové). Tam, kde je i kyselina klavulánová, je vidět větší zónu. Test ovšem slouží jen pro diagnostiku betalaktamázy, léčebně se bohužel tyto kombinace s kyselinou klavulánovou využít nedají.
- **METICILIN REZISTENTNÍ STAFYLOKOKY (MRSA)** jsou kmeny *Staphylococcus aureus*, necitlivé na meticilin a jemu příbuzný oxacilin. Také tyto kmeny jsou závažnými nozokomiálními původci. Diagnostika: Pro skrínig se využívá speciálních půd s oxacilinem, pro ověření se testuje diskovým i mikrodilučním testem citlivost k oxacilínu a cefoxitínu a také se používá latexová aglutinace, protože tyto kmeny mají specifický antigen.