

Téma 4 Antimikrobiální látky

Přehled antimikrobiálních látek

- **Antibiotika** - proti bakteriím, produkty bakterií nebo hub
- **Antibakteriální chemoterapeutika** - proti bakteriím, syntetická
- **Antituberkulotika** - proti bacilům tuberkulózy (ty se hodně liší od jiných bakterií)
- **Antivirotika** - proti virům
- **Antimykotika** - proti houbám
- **Antiparazitární látky** - proti parazitům
- **Antiseptika** - k lokální léčbě různých infekcí
- LÁTKY (primárně) BAKTERICIDNÍ - při běžně používaných koncentracích mikroby zabíjejí. Používají se i u těžkých stavů
- LÁTKY (primárně) BAKTERIOSTATICKÉ - při běžně používaných koncentracích inhibují růst, zbylé mikroby pak postupně hynou

Rozdělení antimikrobiálních látek

- PENICILINY působí na buněčnou stěnu bakterií, jsou baktericidní (bakterie zabíjejí), dobře se kombinují s aminoglykosidy, nesmějí se kombinovat s makrolidy, tetracyklíny, chloramfenikolem a linkosamidy (navzájem snižují svůj účinek). Nejsou téměř toxické, ale mohou vyvolávat alergie. Toto vše platí i pro cefalosporiny a nové penemy.
 - Klasické: **penicilin** - účinný například na angíny
 - Protistafylokokové: **oxacilin** - pouze na stafylokoky
 - Širokospektré - působí i na gramnegativní tyčinky. Nejstarší z nich je **ampicilin**. Podobný je také **amoxycilin**(AMOCLEN, DUOMOX).
 - Kombinace s inhibítozem betalaktamáz – viz dále, např. kyselina klavulanová v kombinaci s amoxycilinem (AUGMENTIN, AMOKSIKLAV).
 - Protipseudomonádové např. **tikarcilin**
- CEFALOSPORINY jsou účinné proti G+ kokům (hlavně první generace) a G- tyčinkám (hlavně třetí generace)
 - I. generace: **cefalotin** (injekční), **cefalexin** (CEFACLEN - tabletový)
 - II. generace: neznámější **cefuroxim axetil** (ZINNAT, ZINACEF)
 - III. generace: například **ceftriaxon** (ROCEPHIN, LENDACIN), **cefoperazon** (CEFOBID);
 - III. generace s inhibítozem betalaktamáz: **cefoperazon se sulbaktamem**, (působí obdobně jako kyselina klavulanová - SULPERAZON)
 - IV. generace: např. **cefepim** (MAXIPIME)
 - cefamyciny - příbuzné cefalosporinům: **cefoxitin** (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)
- AMINOGLYKOSIDY 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**, a **amikacin**. Hodí se hlavně na G- mikroby.
- TETRACYKLINY jsou pouze bakteriostatické. (Totéž platí i o dalších třech skupinách.) 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**
- CHLORAMFENIKOL je jedovatý pro krvetvorbu, ale má dobrý průnik do mozkomíšního moku.

- MAKROLIDY jsou účinné prakticky jen na G+ bakterie (azithromycin i na hemofily). Nevolnost při užívání I. generace se u II. generace snížila. Používají se mj. při alergii na peniciliny.
 - I. generace: **erythromycin**
 - II. generace: **clarithromycin** (KLACID), **roxithromycin** (RULID), **azithromycin** (SUMAMED) /stačí znát jeden z nich/
- LINKOSAMIDY jsou rezervní antibiotika. Používají se jen v nemocnici při infekcích kostí a měkkých tkání. Patří sem např. **linkomycin**
- CHINOLONY jsou vlastně 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).
 - I. generace - **kyselina oxolinová** (DESUROL)
 - II. generace - **norfloxacin** (NOLICIN, GYRABLOCK)
 - III. generace - **ciprofloxacin** (CIPROBAY, CIPRINOL), **ofloxacin** (TARIVID, OFLOXIN)
- OSTATNÍ ANTIBIOTIKA A CHEMOTERAPEUTIKA
 - Sulfonamidy mají omezené použití. Používá se hlavně **sulfametoxazol kombinovaný** s jiným chemoterapeutikem trimetoprimem jako **kotrimoxazol** (SEPTRIN, 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 a k léčbě tuberkulózy
 - **Vankomycin** a **teikoplanin** jsou rezervní antibiotika na G+ mikroby. Jsou značně toxické (ucho, ledviny, krev)
 - Polymyxiny (**polymyxin B** a **colistin**) jsou značně jedovaté - ten první tak moc, že se používá pouze lokálně (v ORL). Druhý se používá zejména na rezistentní G- tyčinky.
- ANTITUBERKULOTIKA jsou např. **izoniazid** nebo **etambutol**. Vždy se používá kombinace tří nebo čtyř látek, dlouhodobá léčba
- 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; **nystatin** (FUNGICIDIN) - k lokálnímu podání
 - Analoga pyrimidinů (látky příbuzné některým cytostatikům **flucytosin** (ANCOTIL) - nutno vždy v kombinaci!!, i u dětí.
- ANTIVIROTIKA
 - proti herpesvirům: např. **acyklovir** (ZOVIRAX, HERPESIN)
 - 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 plochým červům: např. **niklosamid**
 - proti oblé 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: JODONAL B, JODISOL. 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
	Cefalosporiny			
	Nové b-laktamy			
	Vankomycin			
syntézu proteinů	Aminoglykosidy	bakteriostatické	vylučování převážně žlučí	značná - ušní, močová, popř. nervová
	Tetracykliny			játra, trávení; !zuby!
	Makrolidy			malá (játra, trávení)
	Linkosamidy			malá (trávicí obtíže)
	Chloramfenikol		vylučování převážně ledvinami	!!krvevorb, 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 (či analogicky jiné mikroby) usmrceny.

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

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

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

Problémem také je, že mnohé bakterie žijí na sliznicích ve formě biofilmu. K rozbití biofilmu zpravidla nestačí MIC. Používá se pojem MBEC – minimální biofilm eradikující koncentrace. V praxi se však MBEC (alespoň zatím) nestanovuje, vzhledem k extrémní pracnosti a náročnosti metod, kterými by se to dalo provádět.

Typy rezistencí na antibiotika a jejich mechanismy

Primární a sekundární rezistence

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

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

Příklady mechanismů rezistence

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

Nevpuštění antibiotika do buňky, například změnou cytoplasmatické membrány

Změnou cílového místa pro působení antibiotika

Betalaktamázy a jejich inhibitory

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

Pro překonání některých typů betalaktamáz se používají takzvané inhibitory betalaktamázy.

Inhibitor betalaktamázy je „falešné antibiotikum“ – málo účinná betalaktamová látka, která je však silně atraktivní pro betalaktamázy. Betalaktamáza se vsyťtí tím, že rozštěpí betalaktamový kruh inhibitoru, zatímco skutečně účinné antibiotikum zůstává nepoškozené a může působit.

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

Některé významné typy polyrezistentních kmenů, způsobující často nemocniční infekce

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

VRE – vankomycin rezistentní enterokoky. Kmeny enterokoků, které jsou necitlivé na glykopeptidy a zpravidla nejsou citlivé ani na většinu ostatních antibiotik. Léčba je obtížná či nemožná.

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

Zjišťování citlivosti na antimikrobiální látky in vitro

Metody zjišťování citlivosti

Zjišťovat citlivost in vitro je vhodné u většiny nálezů patogenních bakterií, pokud se dají kultivovat. Je sice třeba brát v úvahu, že laboratorní výsledky nemusí z různých důvodů stoprocentně souhlasit s výsledky u pacienta, ale přesto je testování in vitro zpravidla mnohem lepší, než nedělat nic.

Nejběžněji se používá difúzní diskový test, který se snadno provádí, ale je pouze kvalitativní a nehodí se pro kmeny od závažných pacientů. U těch se používají kvantitativní testy – E-test anebo mikrodiluční test.

Difúzní diskový test

Na Müllerův-Hintonové agar (nebo jiný agar) se štětičkou plošně naočkuje suspenze bakterie.

Pak se nanáší tzv. antibiotické disky – papírky napuštěné antibiotikem. Pokud mikroob roste až k disku, je rezistentní (necitlivý). Pokud je kolem disku zóna citlivosti, v níž mikroob neroste, a je větší než předepsaná, je citlivý.

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

(Pro jednoduchost zde mluvíme jen o bakteriích; u kvasinek se tento test dělá zředka, u ostatních mikroobů 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. Na rozdíl od předchozího testu se E-testem dá určit MIC (minimální inhibiční koncentrace - tedy nejnižší koncentrace, která zastavuje růst mikroba). Odečítání je jednoduché - na papírku je stupnice, a MIC se odečítá v místě, kde okraj zóny kříží papírek.

Mikrodiluční test

Antibiotikum je v řadě důlků v plastové destičce v klesající koncentraci. Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, je MIC. Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen - testování např.

12 antibiotik, každé v 8 různých koncentracích. Pokud například v koncentracích 0,25 - 0,5 - 1 - 2 je přítomen zákal a v koncentracích 4 - 8 - 16 - 32 (vše v mg/l) zákal není, říkáme, že koncentrace 4 mg/l a vyšší jsou inhibiční - tedy koncentrace 4 mg/l je minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Pokud důlky bez zákalu (tj. s inhibicí) vyočkujeme do půdy bez antibiotika, můžeme pozorovat, jestli bakterie byly pouze inhibovány, nebo usmrceny. Tím zjistíme hodnotu MBC. Tento postup se ale v praxi používá výjimečně.

Mikrodiluční test se používá místo difúzního diskového testu zejména u pacientů těžce nemocných, v ohrožení života.

Zjišťování faktorů rezistence

Ne vždycky stačí výše uvedené zjišťování citlivosti či rezistence na antibiotika. Někdy je lépe speciálními metodami zjišťovat přítomnost konkrétních faktorů rezistence, např. betalaktamáz.

Může se jednat o diagnostické proužky (chemický průkaz daného enzymu) nebo testy na jiném principu.

Antibiotická politika, antibiotická střediska

Vzhledem k tomu, že antimikrobiální látky působí složitým způsobem jak na mikroba, tak i na makroorganismus, nelze jejich používání nechat nějaké libovůli. Státy, u kterých je předepisování antibiotik poměrně volné, se v současnosti potýkají s velkými problémy, neboť stoupá míra rezistence bakterií. Proto neustále mezi lékaři i mezi pacienty probíhá osvěta: antibiotika **nejsou** antipyretika, nelze je používat u virových infekcí (s výjimkou úzce vymezených případů prevence bakteriálních komplikací), u nemocí neinfekčního původu, a pokud možno

by se neměla používat bez *in vitro* ověření citlivosti (až na výjimečné případy, např. klasická povlaková angína).

U antibiotik „třetí volby“, tj. širokospektrých rezervních látek určených výhradně k léčbě závažných pacientů a k potírání velmi rezistentních kmenů není lékařům umožněno předepisování těchto preparátů bez konzultace s antibiotickým střediskem. **Antibiotická střediska** jsou zřizována při mikrobiologických pracovištích větších nemocnic a působí jako „poradny“ pro klinické lékaře, kteří v antibiotické problematice nemusí být zbláhli. Především však potvrzují ona širokospektrá antibiotika. Těmto antibiotikům se říká „vázaná antibiotika“ na rozdíl od „volných antibiotik“, která smí předepisovat každý lékař – i zde to však musí být lékař, antibiotika nelze nikdy schválit k volnému prodeji. Schvalování antibiotik může mít papírovou podobu (formulář, který lékař vyplní a mikrobiolog z antibiotického střediska jej opatří razítkem, podpisem, případně poznámkou), lepší je však elektronická podoba – lékař vypíše elektronický formulář včetně zdůvodnění, proč chce dané antibiotikum použít. Mikrobiolog má v ideálním případě možnost zkontrolovat správnost předepsání i tím, že nahlédne do aktuálních nálezů pacienta, které má zpravidla k dispozici ve svém informačním systému (pokud se tedy jedná o pacienta, jehož vzorky byly příslušnou mikrobiologickou laboratoří analyzovány).

V současnosti probíhá snaha vytvořit **celostátní koncepci** používání a povolování antibiotik (i dalších antimikrobiálních látek) zejména v léčbě a profylaxi nozokomiálních infekcí.