

MAREK ŠTEFAN

ANTIBIOTIKA



V KLINICKÉ PRAXI

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

GALÉN

Antibiotika v klinické praxi

Vyšlo také v tištěné verzi



Marek Štefan

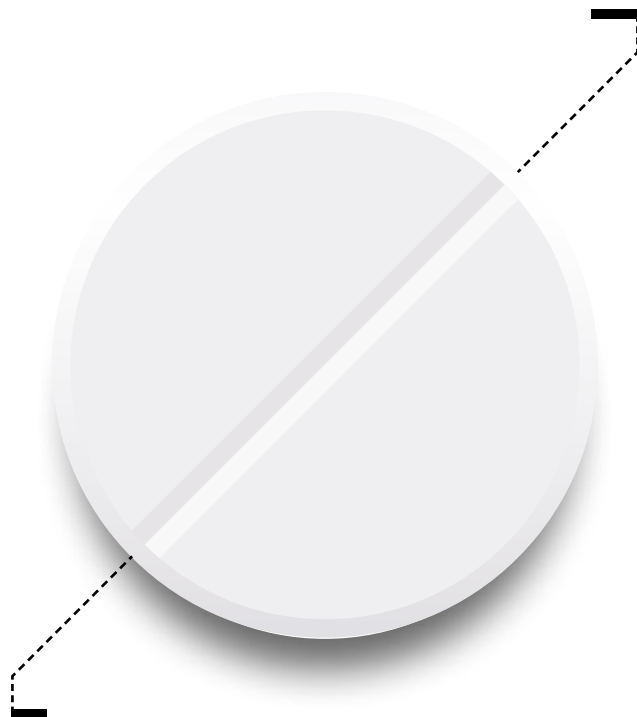
Antibiotika v klinické praxi – e-kniha

Copyright © Galén, 2024

Všechna práva vyhrazena.
Žádná část této publikace nesmí být rozšiřována
bez písemného souhlasu majitelů práv.

MAREK ŠTEFAN

ANTIBIOTIKA



V KLINICKÉ PRAXI

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

GALÉN

Autor

MUDr. Marek Štefan, MBA

*Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha*

Recenzenti prvního vydání

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

MUDr. Aleš Chrdle

Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Marek Štefan

ANTIBIOTIKA

V KLINICKÉ PRAXI

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

Vydalo nakladatelství Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5

Editor nakladatelství Lubomír Houdek

Odpovědná redaktorka Dagmar Lipovská

Obálka Ondřej Pfeiffer

Sazba Václav Zukal

Tisk Finidr, s. r. o., Lipová 1965, 737 01 Český Těšín

Určeno odborné veřejnosti

G 431058

www.galen.cz

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Autor i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedenými výrobci v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších výrobků. Absence symbolů ochranných známek (® ,™ ap.) neznamená, že se jedná o nechráněné názvy a značky.

© Marek Štefan, 2019, 2022, 2024

© Galén, 2019, 2022, 2024

ISBN tištěné verze 978-80-7492-710-2

ISBN e-knihy 978-80-7492-720-1 (1. zveřejnění, 2024) (epub)

ISBN e-knihy 978-80-7492-721-8 (1. zveřejnění, 2024) (mobi)

ISBN e-knihy 978-80-7492-722-5 (1. zveřejnění, 2024) (ePDF)

OBSAH

PŘEDMLUVA	11	5. FARMAKOLOGIE ANTIBIOTIK	41
1. CO JSOU TO ANTIBIOTIKA?	13	Farmakodynamika	41
Antibiotika v původním smyslu slova ...	13	Farmakokinetika	43
Semisyntetická antibiotika		Doplňující poznámky	
a chemoterapeutika	13	k antibakteriálnímu účinku	
Antibiotikum a laická veřejnost	13	antibiotik	47
Racionální užití pojmu antibiotikum ...	14	Kombinace antibiotik	47
Další podrobnosti	14	6. CO-TRIMOXAZOL	49
Základní pojmy přehledně	14	Historické souvislosti	49
2. PŘEHLED NEJČASTĚJŠÍCH		Klasifikace	51
PATOGENNÍCH BAKTERIÍ	17	Mechanismus účinku	51
Základní rozdělení bakterií	17	Mechanismus rezistence	52
Typické bakterie	17	Spektrum účinku	52
Atypické bakterie	21	Rezistence v klinické praxi	52
Spirochety	22	Farmakologie	54
Mykobakterie	23	Nežádoucí účinky	54
3. MECHANISMY ÚČINKU ANTIBIOTIK ...	25	Lékové interakce	55
Přehled mechanismů účinku		Klinické použití	55
antibiotik	25	Úvaha na závěr	56
Mechanismy účinku antibiotik		7. PENICILINY	59
podrobně	26	Historické souvislosti	59
4. REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA	31	Klasifikace	63
Mechanismy rezistence	31	Mechanismus účinku penicilinů	64
Přirozená (intrinsická) rezistence		Mechanismus rezistence	65
na antibiotika	33	Bakteriální spektrum	66
Získaná rezistence: některé klinicky		Rezistence v klinické praxi	66
významné multirezistentní bakterie ...	34	Farmakologie	67
		Nežádoucí účinky	67
		Klinické použití	67
		Úvaha na závěr	70

8. PENICILINY S INHIBITORY**BETA-LAKTAMÁZ**

Historické souvislosti	73
Klasifikace	74
Mechanismus účinku	74
Spektrum účinku a rezistence	75
Farmakologie	75
Nežádoucí účinky	76
Lékové interakce	76
Klinické použití	77
Úvaha na závěr	78

9. CEFALOSPORINY

Historické souvislosti	81
Klasifikace	83
Mechanismus účinku	83
Mechanismus rezistence	83
Spektrum účinku	84
Rezistence v klinické praxi	85
Farmakologie	86
Nežádoucí účinky	86
Lékové interakce	87
Klinické použití	87
Úvaha na závěr	92

10. KARBAPENEMY

Historické souvislosti	95
Klasifikace	96
Mechanismus účinku	96
Mechanismus rezistence	96
Spektrum účinku	97
Rezistence v klinické praxi	97
Farmakologie	97
Nežádoucí účinky	98
Lékové interakce	98
Klinické použití	98
Úvaha na závěr	99

11. MONOBAKTAMY

Historické souvislosti	101
Klasifikace	102
Mechanismus účinku	102
Spektrum účinku	102
Mechanismus rezistence	102

Farmakologie	102
Nežádoucí účinky	103
Lékové interakce	103
Klinické použití	103
Úvaha na závěr	103

12. GLYKOPEPTIDY

Historické souvislosti	105
Klasifikace	107
Mechanismus účinku	107
Mechanismus rezistence	107
Spektrum účinku	107
Rezistence v klinické praxi	108
Farmakologie	109
Nežádoucí účinky	111
Lékové interakce	111
Klinické použití	111
Úvaha na závěr	112

13. LIPOGLYKOPEPTIDY

Historické souvislosti	115
Klasifikace	116
Mechanismus účinku	116
Spektrum účinku	117
Rezistence v klinické praxi	117
Farmakologie	118
Klinické použití	118
Úvaha na závěr	119

14. LIPOPEPTIDY

Historické souvislosti	121
Mechanismus účinku	122
Mechanismus rezistence	122
Spektrum účinku	122
Rezistence v klinické praxi	122
Farmakologie	122
Nežádoucí účinky	123
Lékové interakce	123
Klinické použití	123
Úvaha na závěr	124

15. POLYMYXINY

Historické souvislosti	125
Klasifikace	126

Mechanismus účinku	126	Lékové interakce	158
Mechanismus rezistence	127	Klinické použití	158
Spektrum účinku	127	Úvaha na závěr	161
Rezistence v klinické praxi	127		
Farmakologie	127	19. LINKOSAMIDY	163
Nežádoucí účinky	128	Historické souvislosti	163
Lékové interakce	129	Klasifikace	164
Klinické použití	129	Mechanismus účinku	164
Úvaha na závěr	129	Spektrum účinku	165
		Mechanismy rezistence a rezistence	
16. AMINOGLYKOSIDY	131	v klinické praxi	165
Historické souvislosti	131	Farmakologie	165
Klasifikace	133	Nežádoucí účinky	166
Mechanismus účinku	133	Lékové interakce	166
Mechanismus rezistence	134	Klinické použití	166
Spektrum účinku	135	Úvaha na závěr	167
Rezistence v klinické praxi	135		
Farmakologie	135	20. TETRACYKLINY A GLYCYLCYKLINY ..	169
Nežádoucí účinky	137	Historické souvislosti	169
Lékové interakce	139	Klasifikace	171
Klinické použití	140	Mechanismus účinku	171
Úvaha na závěr	140	Mechanismus rezistence	171
		Spektrum účinku	172
17. FLUOROCHINOLONY	143	Rezistence v klinické praxi	172
Historické souvislosti	143	Farmakologie	172
Klasifikace	145	Nežádoucí účinky	174
Mechanismus účinku	145	Lékové interakce	174
Mechanismus rezistence	145	Klinické použití	175
Spektrum účinku	146	Úvaha na závěr	176
Rezistence v klinické praxi	146		
Farmakologie	146	21. OXAZOLIDINONY	179
Nežádoucí účinky	147	Historické souvislosti	179
Lékové interakce	147	Mechanismus účinku	180
Klinické použití	148	Mechanismus rezistence	180
Úvaha na závěr	150	Spektrum účinku	180
		Rezistence v klinické praxi	180
18. MAKROLIDY	153	Farmakologie	180
Historické souvislosti	153	Nežádoucí účinky	181
Klasifikace	154	Lékové interakce	181
Mechanismus účinku	155	Klinické použití	181
Mechanismus rezistence	155	Úvaha na závěr	182
Spektrum účinku	156		
Rezistence v klinické praxi	157	22. CHLORAMPHENICOL	183
Farmakologie	157	Historické souvislosti	183
Nežádoucí účinky	158	Klasifikace	184

Mechanismus účinku	184	Klinické použití	205
Mechanismus rezistence	184	Úvaha na závěr	206
Spektrum účinku	185		
Rezistence v klinické praxi	185	26. FOSFOMYCIN	209
Farmakologie	186	Historické souvislosti	209
Nežádoucí účinky	186	Mechanismus účinku	210
Lékové interakce	187	Mechanismus rezistence	210
Klinické použití	187	Spektrum účinku	210
Úvaha na závěr	187	Rezistence v klinické praxi	210
		Farmakologie	211
23. NITROIMIDAZOLY	189	Nežádoucí účinky	211
Historické souvislosti	189	Lékové interakce	211
Klasifikace	190	Klinické použití	211
Mechanismus účinku	190	Úvaha na závěr	212
Mechanismus rezistence	191		
Spektrum účinku	191	27. FIDAXOMICIN	213
Rezistence v klinické praxi	191	Historické souvislosti	213
Farmakologie	191	Mechanismus účinku	213
Nežádoucí účinky	192	Mechanismus rezistence	213
Lékové interakce	192	Spektrum účinku	213
Klinické použití	192	Rezistence v klinické praxi	214
Úvaha na závěr	193	Farmakologie	214
		Nežádoucí účinky	214
24. NITROFURANY	195	Lékové interakce	214
Historické souvislosti	195	Klinické použití	214
Klasifikace	196	Úvaha na závěr	214
Mechanismus účinku	196		
Mechanismus rezistence	196	28. PRINCIPY ANTIBIOTICKÉ	
Spektrum účinku	196	TERAPIE	217
Farmakologie	197		
Nežádoucí účinky	197	29. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA	221
Lékové interakce	198		
Klinické použití	198	30. MIKROBIOLOGICKÁ	
Úvaha na závěr	198	DIAGNOSTIKA	225
		Kultivace a citlivost na antibiotika ...	225
25. RIFAMYCINY	201	Bakteriální antigeny	226
Historické souvislosti	201	Molekulární diagnostika	226
Klasifikace	202	Sérologie	226
Mechanismus účinku	203		
Spektrum účinku	203	31. URGENTNÍ ANTIBIOTICKÁ TERAPIE ..	229
Mechanismus rezistence a rezistence			
v klinické praxi	203	32. EMPIRICKÁ	
Farmakologie	203	ANTIBIOTICKÁ TERAPIE	235
Nežádoucí účinky	204	Akutní sinusitida	236
Lékové interakce	204	Akutní otitis media	238

Akutní tonzilitida	240	40. ANTIBIOTICKÁ PROFYLAXE INFEKČNÍ ENDOKARDITIDY	295
Komunitní pneumonie	242	41. DÁVKOVÁNÍ ANTIBIOTIK	297
Nozokomiální pneumonie	245	42. TYPY A TRIKY DO KLINICKÉ PRAXE	303
Nitrobřišní infekce	246	Beta-laktamová antibiotika	303
Zánětlivá onemocnění pánevních orgánů	248	Peniciliny	305
Akutní pyelonefritida	250	Cefalosporiny	307
Akutní cystitida	252	Karbapenemy	309
Akutní bakteriální střevní infekce	254	Co-trimoxazol	310
Infekce kůže a měkkých tkání	256	Glykopeptidy	310
33. FAKTORY PACIENTA	259	Lipopeptidy	311
Alergie	259	Polymyxiny	311
Gravidita	259	Aminoglykosidy	312
Laktace	260	Fluorochinolony	313
Děti	262	Makrolidy	313
Obezita	262	Linkosamidy	314
Stav imunitního systému	262	Tetracykliny	315
Renální funkce	266	Chloramphenicol	315
Jaterní funkce	266	Nitroimidazoly	316
34. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIBIOTIK	269	Nitrofurany	316
Přehled nejdůležitějších nežádoucích účinků antibiotik	269	Rifampicin	317
35. ÚPRAVA ANTIBIOTICKÉ TERAPIE	275	Fosfomycin	317
36. DÉLKA ANTIBIOTICKÉ TERAPIE	279	Volba antibiotika dle předpokládané či prokázané bakteriální etiologie ...	318
37. KLASIFIKACE ANTIBIOTIK AWaRE	281	Vlastnosti antibiotik	321
38. NÁHRADA ANTIBIOTIK PRVNÍ VOLBY PŘI JEJICH NEDOSTUPNOSTI	285	Empirická antibiotická terapie	322
39. ANTIBIOTICKÁ PROFYLAXE V CHIRURGII	289	PODĚKOVÁNÍ	325
Úvod	289	SUMMARY	327
Principy antibiotické profylaxe v chirurgii	289	LITERATURA	329
Antibiotika používaná k profylaxi v chirurgii	290	ZKRATKY	333
Doporučení pro antibiotickou profylaxi u vybraných chirurgických výkonů	292	REJSTŘÍK	337
Závěr	292		

PŘEDMLUVA KE TŘETÍMU VYDÁNÍ

Od prvního vydání knihy *Antibiotika v klinické praxi* uplynulo několik let a dozrál čas na aktualizaci. Ve světě antibiotik a infekčních nemocí se toho totiž odehrálo nemálo. Registrováno bylo několik nových antibiotik (meropenem vaborbactam, imipenem relebactam, cefiderocol, flucloxacilin, pivmecillinam a parenterální fosfomycin). Přechkali jsme pandemií covidu-19, během níž jsme si připomněli důležitost správného nakládání s antibiotiky včetně faktu, že virové infekce se antibiotiky neléčí. Celosvětově stoupá výskyt multirezistentních bakterií. Světová zdravotnická organizace přišla s klasifikací antibiotik AWARe, která má skvělou praktickou použitelnost, jelikož lékařům umožňuje přehledně identifikovat antibiotika, která by měli ve své praxi preferovat, protože mají relativně méně nepříznivý vliv na rozvoj antibiotické rezistence (skupina Access). Začaly se objevovat významné výpadky dostupnosti základních antibiotik, zejména v ambulantní péči.

Výše zmíněné aktuality jsem zakomponoval do nového vydání. Všechny kapitoly jsem zrevidoval a dle potřeby upravil či doplnil. Na původní knihu se sešla bohatá zpětná vazba, s potěšením a pokorou konstatuji, že se jednalo o reakce veskrze pozitivní. Cenné připomínky a návrhy jsem využil k doplnění textu (několik nových kapitol – dávkování antibiotik, perioperační profylaxe, záměny antibiotik při jejich výpadku, lokální antibiotika). Jeden čtenář v návalu entuziasmu dokonce napsal, že kniha *Antibiotika v klinické praxi* je lepší než beletristické dílo jednoho významného českého spisovatele. Takové ambice tato učebnice ale samozřejmě nemá. Budu více než spokojený, pokud budou studenti medicíny, lékaři a další zdravotníci knihu číst a nabyté znalosti úspěšně aplikovat při péči o své pacienty. Přeji čtenářům radost při toulkách po světě antibiotik! S dotazy, připomínkami a návrhy na zlepšení textu mě prosím kontaktujte na marekstefan@centrum.cz.

Marek Štefan

PODĚKOVÁNÍ KE TŘETÍMU VYDÁNÍ

Kromě všech osob uvedených v poděkování k prvnímu vydání děkuji především celé své rodině. Za inspiraci a přátelskou spolupráci jsem vděčný kolegům zejména z těchto pracovišť:

- Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotické stanice Nemocnice Na Homolce v čele s prim. MUDr. Janem Kubelem,
- Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol pod vedením MUDr. Milana Trojánka, Ph.D.,
- Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol vedený prof. MUDr. Pavlem Dřevínkem, Ph.D.

Děkuji také všem čtenářům, kteří mi poskytli velmi cennou zpětnou vazbu.

1. CO JSOU TO ANTIBIOTIKA?

Tato kniha se zabývá antibiotickou terapií. Na úvod je vhodné utřídit si základní pojmy, čtenáři by totiž mělo být jasné, o čem vlastně bude v celé knize řeč. Je nutné si uvědomit, že pojem antibiotikum není jednoznačný, různí lidé ho totiž používají v různém kontextu. V dalším textu budou přehledně uvedeny všechny různé významy pojmu antibiotikum a termínů jemu příbuzných.

ANTIBIOTIKA V PŮVODNÍM SMYSLU SLOVA

Slovo antibiotikum zřejmě poprvé použil americký výzkumník Selman Waksman, objevitel streptomycinu (podrobněji viz kapitolu o aminoglykosidech). V jeho pojetí bylo antibiotikum přirozeně se vyskytující látkou produkovanou některými půdními bakteriemi (např. streptomycetami), která měla inhibiční či letální účinek na jiné bakterie v půdě. Přeneseně pak můžeme za »pravé« antibiotikum považovat látku, která je produkována v přírodě (např. bakterií či plísní) a má inhibiční či letální účinek na patogenní bakterie. Z kliniky používaných antibakteriálních látek patří do skupiny »pravých« antibiotik jen některé (např. přirozené peniciliny).

SEMISYNTETICKÁ ANTIBIOTIKA A CHEMOTERAPEUTIKA

Pro chemicky modifikované antibiotikum se někdy používá termín semisyntetické antibiotikum (např. oxacilin). Pro plně syntetické molekuly s antibakteriálním účinkem (např. sulfonamidy, trimethoprim a fluorochinolony) se v minulosti ujal pojem chemoterapeutikum. Dnes si však pod tímto pojmem většina lidí představí protinádorovou chemoterapii, takže se pro syntetické látky s antibakteriálním účinkem pojem chemoterapeutikum příliš často nepoužívá.

ANTIBIOTIKUM A LAICKÁ VEŘEJNOST

Pod pojmem antibiotikum si laici představují jakoukoli látku s účinkem na infekční agens (tedy nejen na bakterie, ale i na plísň, viry a parazity). Nemusí dokonce jít jen o registro-

vané léčivo, ale např. o přípravky alternativní medicíny, a dokonce i o některé potraviny (např. česnek).

RACIONÁLNÍ UŽITÍ POJMU ANTIBIOTIKUM

Definice pojmu antibiotikum pro potřeby této knihy a pro klinickou praxi je uvedena v rámečku. Autor se domnívá, že je zbytečné rozdělovat antibiotika podle původu (tedy na přirozeně se vyskytující, semisyntetická a plně syntetická), praktický význam to totiž nemá velký. Antibakteriální účinek antibiotika spočívá v zásahu do některého metabolického děje v bakteriální buňce. Antibiotika se většinou podávají celkově (tedy perorálně či parenterálně). Některá antibiotika lze aplikovat pouze lokálně (např. ve formě mastí či kapek), protože jsou při celkovém podání pro člověka toxická. Antiseptika a dezinfekční látky se neřadí mezi antibiotika, jelikož jejich antibakteriální účinek spočívá ve fyzikálně-chemickém zničení bakteriální buňky (např. detergentním účinkem). Tyto látky jsou navíc toxické při celkovém podání a lze je použít pouze lokálně.

Racionální definice antibiotika

Antibiotikum je chemická látka jakéhokoli původu s antibakteriálním účinkem a s minimální či alespoň tolerovatelnou toxicitou pro člověka.

DALŠÍ PODROBNOSTI

Aby to nebylo tak jednoduché, je třeba doplnit ještě několik skutečností. Antibiotika působí většinou jen na bakterie, některá však mají pleiotropní účinek (tedy účinkují např. i na parazity a houby). Třeba metronidazol je prototypem antibiotika s účinkem na anaerobní bakterie, působí však i na některé prvoky (např. trichomonády a *Entamoeba histolytica*). Dalším příkladem může být co-trimoxazol, který má kromě širokospektrého antibakteriálního účinku také účinek na prvoky (např. *Cystoisospora belli*), a dokonce houbu *Pneumocystis jirovecii*.

ZÁKLADNÍ POJMY PŘEHLEDNĚ

Na závěr jsou v tabulce uvedeny základní pojmy (tab. 1.1.).

Tab. 1.1. Základní pojmy v oblasti antimikrobiální terapie

Antibiotikum	Chemická látka jakéhokoli původu s antibakteriálním účinkem a s minimální či alespoň tolerovatelnou toxicitou pro člověka Příklad: penicilin G
Antimykotikum	Chemická látka jakéhokoli původu s antimykotickým účinkem a s minimální či alespoň tolerovatelnou toxicitou pro člověka Příklad: fluconazol
Antivirotikum	Chemická látka jakéhokoli původu s antivirotickým účinkem a s minimální či alespoň tolerovatelnou toxicitou pro člověka Příklad: aciclovir
Antiparazitikum	Chemická látka jakéhokoli původu s antiparazitárním účinkem a s minimální či alespoň tolerovatelnou toxicitou pro člověka Příklad: albendazol

2. PŘEHLED NEJČASTĚJŠÍCH PATOGENNÍCH BAKTERIÍ

V této kapitole budou probrány základy klinické mikrobiologie. Nejde o vyčerpávající přehled, ale o souhrn nejdůležitějších faktů, které lékař předepisující antibiotika potřebuje pro praxi. Kliničtí mikrobiologové a infektologové snad autorovi prominou výrazné zjednodušení celé problematiky.

ZÁKLADNÍ ROZDĚLENÍ BAKTERIÍ

Pro potřeby klinické praxe je nejjednodušší rozdělit patogenní bakterie na čtyři základní kategorie: 1. typické, 2. atypické, 3. spirochety a 4. mykobakterie. Základní charakteristiky těchto kategorií jsou uvedeny v tab. 2.1.

TYPICKÉ BAKTERIE

Typické bakterie lze relativně snadno identifikovat klasickými mikrobiologickými metodami (např. mikroskopicky a kultivačně). Klinicky vyvolávají »typické« známky bakteriální infekce, tedy např. horečku, zimnici, další klinické známky sepse, přítomnost hnisu, klinické známky zánětu (*dolor, rubor, calor, tumor, functio laesa*), elevaci zánětlivých parametrů (leukocytózu s neutrofilii, elevaci CRP a prokalcitoninu). Pro klinickou praxi není nutné podrobně znát celou taxonomii typických bakterií. Je však užitečné zapamatovat si základní rozdělení na tři skupiny: 1. aerobní grampozitivní, 2. aerobní gramnegativní a 3. anaerobní (grampozitivní a gramnegativní) bakterie.

Třetí skupina, tedy anaerobní bakterie, v sobě zahrnuje grampozitivní i gramnegativní bakterie. Pro klinickou potřebu však není nutné si toto rozdělení pamatovat a je možné tuto skupinu z hlediska klinických projevů a terapeutického přístupu považovat za jeden celek.

Gramovo barvení: Pomocí Gramova barvení můžeme rozdělit bakterie na dvě velké skupiny: grampozitivní a gramnegativní. Kroky při Gramově barvení jsou pro informaci uvedeny v tab. 2.2. Grampozitivní bakterie jsou zbarveny do fialova, gramnegativní červeně.

Tab. 2.1. Základní rozdělení bakterií

Kategorie	Definice a komentář
Typické bakterie	• Dělí se na grampozitivní a gramnegativní bakterie • Z hlediska metabolismu se obě skupiny bakterií (grampozitivní i gramnegativní) dále dělí na aerobní a anaerobní • Tyto bakterie lze relativně dobře kultivovat v laboratoři • Způsobují většinou »typické« příznaky bakteriální infekce (horečka, přítomnost hnisu, elevace leukocytů s neutrofilii, elevace CRP a prokalcitoninu) • Příklady zástupců: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> • Antibiotiky volby jsou zejména beta-laktamy
Atypické bakterie	• Gramovým barvením nejsou ovlivněny • Tyto bakterie jsou špatně kultivovatelné, nebo je nelze kultivovat vůbec • Laboratorní průkaz: sérologicky, event. molekulárními metodami (např. PCR) • Oproti typickým bakteriím jsou menší (>něco mezi bakteriemi a viry) • Způsobují »atypické« příznaky podobné virovým onemocněním (chřipkovité symptomy, subfebrilie, většinou leukopenie či normální hodnota leukocytů, elevace CRP není tak výrazná), např. atypickou pneumonii • Příklady zástupců: <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Beta-laktamy na tyto bakterie nepůsobí! • Antibiotiky volby jsou zejména makrolidy a tetracykliny, případně fluorochinolony
Spirochety	• Gramovým barvením nejsou ovlivněny • Mají spirálovitý tvar • Tyto bakterie jsou špatně kultivovatelné, nebo je nelze kultivovat vůbec • Laboratorní průkaz: sérologicky, event. molekulárními metodami (např. PCR) • Způsobují infekce, které klasicky probíhají v několika fázích (např. tři fáze u syfilidy) • Příklady zástupců: <i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i> • Antibiotiky volby jsou zejména peniciliny a tetracykliny
Mykobakterie	• Obtížně kultivovatelné • Průkazné speciálním barvením; klinicky způsobují subakutní a chronické bakteriální infekce (např. tuberkulózu) • Příklady zástupců: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycobacterium leprae</i>, <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> • Mezi základní antituberkulotika patří isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid

Aerobní grampozitivní bakterie

Aerobní grampozitivní bakterie lze podle mikroskopického vzhledu rozdělit na koky a tyčinky. Příklady nejdůležitějších zástupců jsou uvedeny v tab. 2.3.

Klinicky způsobují grampozitivní bakterie celou řadu různých infekcí (infekce CNS, infekce v ORL oblasti, infekce kůže a měkkých tkání, sepsi, infekční endokarditidu a další). Platí však, že grampozitivní bakterie jsou jen relativně vzácné etiologickými agens infekcí močových cest (s výjimkou enterokoků a *Staphylococcus saprophyticus*).

Grampozitivní bakterie mají tlustou buněčnou stěnu a ve srovnání s gramnegativními bakteriemi relativně méně často produkují beta-laktamázy (pozor ale např. na produkci penicilinázy u *Staphylococcus aureus*). Velmi zjednodušeně si tedy můžeme zapamatovat,

Tab. 2.2. Gramovo barvení

Jednotlivé kroky	Komentář
Obarvení krystalovou violetí	• Violet obarví buněčnou stěnu grampozitivních i gramnegativních bakterií
Přidání Lugolova roztoku (jod)	• Jod formuje komplexy s krystalovou violetí • Komplexy zůstanou zachyceny v tlusté buněčné stěně grampozitivních bakterií • V tenké stěně gramnegativních bakterií se komplexy zachycují mnohem méně
Přidání alkoholu	• Alkohol poškodí zevní membránu gramnegativních bakterií, krystalová violet je vymyta z tenké buněčné stěny • Alkohol nemá vliv na tlustou buněčnou membránu grampozitivních bakterií, která tak zůstává zbarvena fialově
Přidání karbolfuchsinu (červené barvivo)	• Karbolfuchsin zbarví červeně gramnegativní bakterie • Grampozitivní bakterie zůstávají fialové

Tab. 2.3. Aerobní grampozitivní bakterie

Mikroskopický vzhled	Nejvýznamnější bakterie a vybrané infekce, které způsobují
Grampozitivní koky v řetízcích: – patří sem streptokoky a enterokoky – <i>streptos</i> znamená řecky řetízek – <i>coccus</i> znamená řecky kulička – <i>streptococcus</i> = kuličky uspořádané do řetízku	• <i>Streptococcus pyogenes</i> – tonzilitida, erysipel • <i>Streptococcus agalactiae</i> – puerperální sepse – novorozenecká meningitida či sepse • Viridující streptokoky – infekční endokarditida • <i>Streptococcus pneumoniae</i> – pneumonie, sepse, meningitida • <i>Enterococcus faecalis</i> – infekce močových cest, nitrobřišní infekce, infekční endokarditida
Grampozitivní koky v hloučcích: – patří sem stafylokoky – <i>staphylos</i> znamená řecky hrozen – <i>coccus</i> znamená řecky kulička – <i>staphylococcus</i> = kuličky uspořádané do hroznu (hloučku)	• <i>Staphylococcus aureus</i> – infekce kůže a měkkých tkání, osteomyelitida, sepse, infekční endokarditida • Koaguláza-negativní stafylokoky – infekční endokarditida umělé srdeční chlopně
Grampozitivní tyčinky: – oproti grampozitivním kokům jde o méně časté bakterie v klinické praxi	• <i>Listeria monocytogenes</i> – meningitida, sepse • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> – záškrt • <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> – erysipeloid • <i>Bacillus anthracis</i> – antrax

že k léčbě »grampozitivních« infekcí používáme primárně antibiotika s inhibičním účinkem na buněčnou stěnu, tedy beta-laktamy (peniciliny, cefalosporiny). Alternativními antibiotiky jsou např. vancomycin, clindamycin, makrolidy a další. Tato alternativní antibiotika používáme při alergii na beta-laktamy nebo při rezistenci dané bakterie na beta-laktamy.

Aerobní gramnegativní bakterie

Aerobní gramnegativní bakterie se podle mikroskopického vzhledu také dělí na koky a tyčinky. Příklady nejdůležitějších zástupců jsou uvedeny v tab. 2.4.

Klinicky způsobují gramnegativní bakterie širokou škálu infekcí (infekce močových cest, nitrobršní infekce, sepse atd.). Jen relativně vzácně (ve srovnání s grampozitivními bakteriemi) jsou však gramnegativní bakterie etiologickými agens infekcí kůže a měkkých tkání a infekční endokarditidy.

Gramnegativní bakterie jsou schopny vyvinout rezistenci na řadu antibiotik různými mechanismy (např. produkci beta-laktamáz). Antibiotická terapie je tedy v případě »gramnegativních« infekcí často problematická. Kromě širokospektrých beta-laktamů (např. penicilinů s inhibitory beta-laktamáz, cefalosporinů vyšších generací a karbapenemů) používáme antibiotika i z jiných tříd (např. fluorochinolony, aminoglykosidy, colistin a další).

Tab. 2.4. Aerobní gramnegativní bakterie

Mikroskopický vzhled	Nejvýznamnější bakterie a vybrané infekce, které způsobují
Gramnegativní koky	• <i>Neisseria meningitidis</i> – meningitida, sepse • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – kapavka • <i>Moraxella catarrhalis</i> – sinusitida, pneumonie
Gramnegativní tyčinky	• <i>Escherichia coli</i> a další enterobakterie (např. <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> atd.) – infekce močových cest, nitrobršní infekce, sepse • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – viz enterobakterie, postihuje oslabené pacienty (jde o tzv. oportunní bakterii) • <i>Salmonella enterica</i> – salmonelová enteritida • <i>Campylobacter jejuni</i> – kampylobakterová enteritida • <i>Helicobacter pylori</i> – vředová choroba gastroduodena • <i>Haemophilus influenzae</i> – meningitida, epiglotitida, pneumonie, sinusitida, pneumonie

Anaerobní bakterie

Fyziologicky jsou anaerobní bakterie součástí bakteriální mikroflóry dutiny ústní, gastrointestinálního traktu a vaginy. Rozdělení anaerobních bakterií je jednoduché, patří totiž do

dvou předchozích kategorií – grampozitivních a gramnegativních bakterií. Také jejich tvar se neliší, rozeznáváme koky a tyčinky. Důvodů vytvoření této zvláštní kategorie je několik: unikátní klinické projevy, speciální přístup k transportu biologického materiálu a omezená citlivost k antibiotikům.

Klinicky vyvolávají anaerobní bakterie různé typy infekcí. Společným jmenovatelem těchto infekcí je relativní anaerobní prostředí. Anaerobním bakteriím se tedy »daří« v nekrotizovaných, ischemických tkáních a abscesech. Mezi »anaerobní« infekce patří například plynatá sněť, nekrotizující fasciitida, nitrobřišní infekce, empyém hrudníku, stomatologické a ORL infekce, mozkový absces atd. Anaerobní bakterie jsou často součástí polymikrobiálních infekcí (takové infekce jsou způsobeny směsí aerobních a anaerobních bakterií). Mezi polymikrobiální infekce patří třeba syndrom diabetické nohy, nekrotizující fasciitida a abscesy (např. nitrobřišní a mozkové).

Anaerobní bakterie často »zahynou« během nesprávně provedeného transportu biologického materiálu do mikrobiologické laboratoře. Odběr a transport materiálu je tedy nutné provést správně, tj. zamezit přístupu vzduchu a zkrátit dobu transportu na minimum. Z výše zmíněných důvodů nám často anaerobní bakterie v laboratoři »nevyrostou«. Pokud je však na přítomnost anaerobů podezření (a kultivačně není anaerobní bakterie zachycena), je rozumné použít antibiotikum s účinkem na tyto bakterie. Příklady nejvýznamnějších anaerobních bakterií jsou uvedeny v tab. 2.5.

Tab. 2.5. Anaerobní bakterie

Mikroskopický vzhled	Nejvýznamnější bakterie a vybrané infekce, které způsobují
Grampozitivní koky	• <i>Peptostreptococcus</i> spp. – periodontitida, endometritida, nitrobřišní infekce
Grampozitivní tyčinky	• <i>Clostridioides difficile</i> – klostridiová kolitida • <i>Clostridium perfringens</i> – plynatá sněť • <i>Cutibacterium acnes</i> – infekce kloubních náhrad • <i>Actinomyces</i> spp. – aktinomykóza
Gramnegativní koky	• <i>Veillonella</i> spp. – periodontitida, vzácně jiné infekce
Gramnegativní tyčinky	• <i>Bacteroides fragilis</i> – nitrobřišní infekce • <i>Fusobacterium necrophorum</i> – Lemiérrův syndrom (septická tromboflebitida vnitřní jugulární žíly)

ATYPICKÉ BAKTERIE

Atypické bakterie jsou nesourodou skupinou bakterií, které se liší svými vlastnostmi od bakterií ve výše uvedených kategoriích. Jejich název vychází z termínu »atypická pneumo-

nie«. Takto byla v minulosti (zřejmě v 19. století) pojmenována skupina pneumonií, které neprobíhaly »typicky«.

Typická pneumonie, nejčastěji způsobená pneumokokem, totiž začíná náhle a probíhá často velmi dramaticky pod obrazem sepse. Většinou je postižen celý plicní lalok (lobární pneumonie). Klinicky je patrna expektorace hnisavého či rezavě zbarveného sputa. Fyzikálním vyšetřením lze většinou relativně lehce identifikovat postiženou část plic. Pacienti mají obvykle výrazně zvýšené zánětlivé parametry (leukocytóza, elevace CRP).

Atypická pneumonie naproti tomu probíhá pozvolněji, někdy dvoufázově. Pacienti mívají subfebrilie a suchý kašel. Fyzikálním vyšetřením není často identifikována postižená část plic. O to překvapivější je pak výrazný nález na rentgenu plic, který neodpovídá často relativně »dobrému« klinickému stavu pacienta. Atypická pneumonie se také celkem přiléhavě nazývá »walking pneumonia«.

Etiologická agens atypické pneumonie celkem dlouho unikala identifikaci. Postupně bylo zjištěno, že atypické pneumonie způsobuje heterogenní skupina bakterií. Jejich společnými vlastnostmi jsou obtížná identifikace v laboratoři (nerostou na běžných kultivačních půdách) a necitlivost na beta-laktamová antibiotika. Atypické bakterie nezpůsobují jen infekce dýchacích cest, ale širokou škálu infekcí. Mezi atypické bakterie patří např. chlamydie, rody *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, bakterie *Legionella pneumophila* a *Coxiella burnetii* a další.

Většina atypických bakterií je schopna přežívat intracelulárně. Některé navíc nemají buněčnou stěnu (např. mykoplasmata). Antibiotika účinná na atypické bakterie musejí tedy splňovat dvě podmínky: průnik do lidských buněk a/nebo mechanismus účinku nezávislý na buněčné stěně. Tyto vlastnosti mají například makrolidy, tetracykliny a fluorochinolony.

Nejvýznamnější atypické bakterie jsou uvedeny v tab. 2.6.

Tab. 2.6. Nejvýznamnější atypické bakterie a příklady infekcí, které způsobují

Bakterie	Příklady infekcí
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Pneumonie
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Trachom (oční infekce) Sexuálně přenosné infekce
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonie
<i>Mycoplasma hominis</i>	Sexuálně přenosné infekce
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Sexuálně přenosné infekce
<i>Legionella pneumophila</i>	Pneumonie
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Skvrnitý tyfus
<i>Coxiella burnetii</i>	Q-horečka

SPIROCHETY

Spirochety jsou pojmenovány podle svého spirálovitého (vývrtkovitého) tvaru. Vyčleňují se z předchozích tří kategorií nejen svým vzhledem, ale i svými vlastnostmi. Neléčené spirochetové infekce totiž probíhají v několika fázích. Takže například lues (syfilis) nebo ly-

meská borrelióza probíhají jako sekvence tří fází: akutní, subakutní a chronické. Většinu spirochet nelze kultivovat, proto k diagnóze spirochetových infekcí používáme zejména sérologii, event. molekulární metody (např. PCR). Většina spirochet je citlivá k přirozeným penicilinům. Přirozené peniciliny (krystalický penicilin G, procain penicilin G, benzathin penicilin G) jsou antibiotiky první volby při léčbě syfilidy. Lymeská borrelióza se léčí doxycyclinem, event. beta-laktamy (penicilin V, amoxicilin, ceftriaxon) a makrolidy. Příklady klinicky relevantních spirochet jsou uvedeny v tab. 2.7.

Tab. 2.7. Příklady klinicky relevantních spirochet

Spirocheta	Infekce
<i>Treponema pallidum</i>	Lues
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Lymeská borrelióza
<i>Borrelia recurrentis</i>	Návratný tyfus
<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospiróza

MYKOBAKTERIE

Mykobakterie jsou značně specifickou skupinou bakterií. Pro jejich mikrobiologický průkaz je potřeba speciální barvení a speciální kultivační podmínky. Většina mykobakterií se vyznačuje pomalým laboratorním růstem, kultivační průkaz trvá tedy dlouho. K dispozici jsou již naštěstí rychlé diagnostické metody (např. genetické sondy). Na mykobakteriální infekce je nutno myslet zejména v následujících situacích: subakutně a chronicky probíhající zánětlivé procesy nejasné etiologie, pneumonie nereagující na běžnou antibiotickou terapii, pneumonie s typickým rentgenologickým nálezem (např. kavity, apikální postižení atd.), lymfadenopatie nejasné etiologie, sterilní pyurie (výrazná leukocyturie při negativitě běžného kultivačního vyšetření moči), infekce kostí a kloubů nejasné etiologie (včetně postižení obratlů) atd. Mykobakteriální infekce jsou obtížně léčitelné, používají se kombinace několika antituberkulotik (a to i za účelem zabránění vzniku rezistence dané mykobakterie během terapie). Léčba a dispenzarizace pacientů s mykobakteriálními infekcemi patří do rukou pneumologů, při jiném postižení než plicním pak ve spolupráci s příslušným specializovaným oborem. Příklady nejvýznamnějších mykobakterií jsou uvedeny v tab. 2.8.

Tab. 2.8. Příklady nejvýznamnějších mykobakterií

Mykobakterie	Infekce
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberkulóza
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Diseminovaná infekce u pacientů s HIV infekcí

3. MECHANISMY ÚČINKU ANTIBIOTIK

Pro potřeby klinické praxe je vhodné mít alespoň základní představu o mechanismu účinku jednotlivých antibiotik. A proč? Z těchto zdánlivě od reality odtržených faktů lze totiž odvodit řadu klinicky důležitých informací.

Na úvod je namístě trochu filozofování. Ideální antibiotikum by mělo být tzv. selektivně toxické. To znamená, že by mělo zabít či pozastavit růst patogenní bakterie a zároveň mít minimální či žádný vliv na organismus pacienta. Historicky se pro toto ideální antibiotikum používal termín »kouzelná střela« (*Zauberkegel*). Podrobnosti jsou uvedeny v kapitole o co-trimoxazolu. Antibiotika s minimálním vlivem na organismus pacienta mají tedy minimální toxicitu (nežádoucí účinky) a v praxi je preferujeme. Tyto vlastnosti mají (ve srovnání s jinými antibiotiky) například beta-laktamová antibiotika.

V ideálním případě by mělo mít antibiotikum také minimální či žádný vliv na fyziologickou mikroflóru (mikrobiom) pacienta (např. střevní bakterie). Většina antibiotik bohužel působí na mikrobiom pacienta negativně. Tomuto neblahému vlivu se v anglosaském písemnictví říká »collateral damage« (volně přeloženo: když se kácí les, lítají třísky). Nepříznivé ovlivnění střevního mikrobiomu se může v praxi projevit například jako střevní dysmikrobie nebo klostridiová kolitida. Ani výše uvedené beta-laktamy tedy nejsou v konečném důsledku zcela neškodné. Kromě zmíněného negativního vlivu na střevní mikrobiom také indukují vznik bakteriální rezistence (ostatně tak jako všechna antibiotika, viz kapitolu o rezistenci).

PŘEHLED MECHANISMŮ ÚČINKU ANTIBIOTIK

Níže jsou uvedeny klinicky relevantní informace o mechanismech účinku antibiotik. Z těchto informací lze odvodit a snáze si zapamatovat např. spektrum účinku jednotlivých antibiotik, mechanismy bakteriální rezistence a nežádoucí účinky antibiotik na organismus pacienta.

Buněčná membrána

Polymyxiny (např. colistin) působí jako detergent a tímto účinkem poškozují strukturu a funkci zevní buněčné membrány gramnegativních bakterií. Výsledkem je smrt bakteriální buňky, polymyxiny tedy působí baktericidně. Účinek polymyxinů není zcela selek-

tivní, poškozují totiž také buněčnou membránu lidských buněk. Toxicita polymyxinů se projevuje hlavně poškozením ledvin. Lipopeptidy (např. daptomycin) depolarizují vnitřní buněčnou membránu grampozitivních bakterií (tyto bakterie nemají zevní buněčnou membránu). Zajímavé je, že lipopeptidy nepůsobí na gramnegativní bakterie. Na jejich zevní membránu se zřejmě nedokážou navázat (a tudíž nepronikají k vnitřní buněčné membráně).

Buněčná stěna

Lidské buňky nemají buněčnou stěnu. Antibiotika působící na buněčnou stěnu mají tedy selektivní mechanismus účinku a jsou relativně netoxická. Mezi tato antibiotika patří beta-laktamy, glykopeptidy, lipoglykopeptidy a fosfomycin. Jistou výjimkou stran bezpečnosti jsou glykopeptidy (a v menší míře lipoglykopeptidy), u kterých se obáváme nefrotoxicity. Ostatní uvedená antibiotika jsou snášena většinou relativně dobře. Antibiotika působící na buněčnou stěnu účinkují baktericidně.

Proteosyntéza

Řada antibiotik působí na úrovni bakteriální proteosyntézy. Mezi tato antibiotika patří makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, oxazolidinony a chloramphenicol. Antibiotika v této skupině sice přednostně působí na bakteriální ribosomy, ale do určité míry ovlivňují také funkci lidských ribosomů. Toxicita těchto antibiotik je tedy značná. Inhibice proteosyntézy má za následek zástavu růstu bakterie. Nedochází tedy ke smrti bakteriální buňky. Tomuto jevu se říká bakteriostatický účinek. K následnému zabití bakterie je potřeba funkční imunitní systém pacienta. Aminoglykosidy sice také inhibují proteosyntézu, ale mají celou řadu dalších účinků (např. indukují tvorbu kyslíkových radikálů, ovlivňují funkci buněčné membrány atd.). Jako jediná antibiotika v této skupině účinkují aminoglykosidy baktericidně.

Kyselina deoxyribonukleová

Inhibice struktury či funkce bakteriální DNA má za následek baktericidní účinek. Antibiotika působící tímto mechanismem jsou: fluorochinolony, co-trimoxazol, nitroimidazoly a nitrofurantoin. Toxicita těchto antibiotik není zcela selektivní, nežádoucí účinky tedy nejsou výjimkou.

Kyselina ribonukleová

Rifamyciny a fidaxomicin působí na úrovni bakteriální RNA. Výsledný účinek je baktericidní. Toxicita rifamycinů je relativně značná. Naopak fidaxomicin je snášen dobře.

MECHANISMY ÚČINKU ANTIBIOTIK PODROBNĚ

V tabulkách 3.1. až 3.5. jsou uvedeny podrobnosti o účincích jednotlivých skupin antibiotik. Tyto podrobnosti neslouží k memorování, ale jen pro informaci. Případně další podrobnosti jsou uvedeny ve speciální části v kapitolách o jednotlivých antibiotikách.

Tab. 3.1. Antibiotika působící na buněčnou membránu

Skupina antibiotik	Mechanismus účinku
Polymyxiny	- Baktericidní účinek - Detergentní účinek na zevní membránu gramnegativních bakterií - Výsledkem je negativní vliv na strukturu a funkci této buněčné membrány - Dále zřejmě průnik přes peptidoglykan, účinek na vnitřní buněčné membráně a průnik do bakteriální buňky: inhibice respirace, proteosyntézy a buněčného dělení, indukce tvorby kyslíkových radikálů - Nepůsobí na grampozitivní bakterie (ty totiž nemají zevní buněčnou membránu, a navíc jejich tlustá vrstva peptidoglykanu brání průniku polymyxinů do bakteriální buňky)
Lipopeptidy	- Baktericidní účinek - Porušení funkce a struktury vnitřní buněčné membrány grampozitivních bakterií - Výsledkem je smrt bakteriální buňky - Nepůsobí na gramnegativní bakterie (zřejmě se nedokážou navázat na zevní membránu těchto bakterií a proniknout k vnitřní membráně)

Tab. 3.2. Antibiotika působící na buněčnou stěnu

Skupina antibiotik	Mechanismus účinku
Beta-laktamy	- Baktericidní účinek - Inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na tzv. PBP (proteiny vázající peniciliny) - PBP fungují jako enzymy, které zpevňují peptidoglykanovou síť (peptidoglykan je hlavní složkou buněčné stěny) - Účinkem beta-laktamů dochází v mnoha případech k lýze bakteriální buňky - Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie
Glykopeptidy	- Baktericidní účinek - Zábrana inkorporace základního stavebního bloku do nově tvořícího se peptidoglykanu - Stavební blok je disacharid s navázaným pentapeptidovým řetězcem - Účinkují pouze na aerobní (a některé anaerobní) grampozitivní bakterie
Lipoglykopeptidy	- Baktericidní účinek - Mechanismus účinku viz glykopeptidy - Navíc vazba na vnitřní buněčnou membránu grampozitivních bakterií s výslednou depolarizací - Účinkují pouze na grampozitivní bakterie
Fosfomycin	- Baktericidní účinek - Inhibice syntézy N-acetylmuramové kyseliny, což je jeden ze sacharidů základního stavebního bloku peptidoglykanu (tím druhým je N-acetylglukosamin) - Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie

Tab. 3.3. Antibiotika působící na proteosyntézu

Skupina antibiotik	Mechanismus účinku
Aminoglykosidy	• Baktericidní účinek (výjimka v této skupině!) • Působí na »malé« podjednotce ribosomu (která se označuje 30S) • Nesprávné čtení (<i>misreading</i>) mRNA • Výsledkem je syntéza nefunkčních proteinů • Další mechanismy účinku: poškození buněčné membrány, inhibice replikace DNA, tvorba kyslíkových radikálů • Působí zejména na gramnegativní bakterie
Tetracykliny a glycylycykliny	• Bakteriostatický účinek • Působí na podjednotce ribosomu 30S • Zábava vazby aminoacyl-tRNA na ribosom • Výsledkem je zástava elongace proteinu • Působí na grampozitivní, gramnegativní a atypické bakterie
Makrolidy	• Bakteriostatický účinek • Působí na »velké« podjednotce ribosomu (která se označuje 50S) • Vazba makrolidu vede k blokadě tunelu, ze kterého za normálních okolností vystupuje z ribosomu nascentní (nově vytvořený) polypeptid • Blokáda tunelu vede k předčasnému uvolnění polypeptidu z ribosomu • Působí hlavně na grampozitivní a atypické bakterie
Linkosamidy	• Bakteriostatický účinek • Působí na podjednotce ribosomu 50S • Inhibice peptidyltransferázy • Působí na grampozitivní a anaerobní bakterie
Oxazolidinony	• Bakteriostatický účinek • Působí na podjednotce ribosomu 50S • Inhibice tvorby tzv. iniciačního komplexu • Působí jen na grampozitivní bakterie
Chloramphenicol	• Bakteriostatický účinek • Působí na podjednotce ribosomu 50S • Inhibice peptidyltransferázy • Působí na grampozitivní, gramnegativní, anaerobní a atypické bakterie

Tab. 3.4. Antibiotika působící na DNA

Skupina antibiotik	Mechanismus účinku
Fluorochinolony	• Baktericidní účinek • Zásah do tzv. suprahelikální konformace DNA inhibicí klíčových enzymů (gyrázy a topoizomerázy IV) • Působí hlavně na gramnegativní bakterie
Co-trimoxazol	• Baktericidní účinek • Deplece nukleotidových bazí • Jde o nepřímý účinek přes inhibici syntézy kyseliny listové • Kyselina listová je totiž důležitým kofaktorem syntézy nukleotidových bazí • Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie
Nitroimidazoly	• Baktericidní účinek • V bakteriální buňce dojde k aktivaci na volný radikál • Poškození DNA • Působí jen na anaerobní bakterie
Nitrofurany	• Baktericidní účinek • V bakteriální buňce dojde k aktivaci na volný radikál • Poškození DNA (a zřejmě i dalších molekul) • Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie

Tab. 3.5. Antibiotika působící na RNA

Skupina antibiotik	Mechanismus účinku
Rifamyciny	• Baktericidní účinek • Inhibice RNA polymerázy • Výsledkem je zástava transkripce • Působí hlavně na grampozitivní bakterie a mykobakterie
Fidaxomicin	• Baktericidní účinek • Inhibice RNA polymerázy (jiným mechanismem než rifamyciny) • Působí hlavně na <i>Clostridioides difficile</i>

4. REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

Rezistence na antibiotika byla, je a bude velkým problémem. Existuje jasně prokázaný vztah mezi používáním (zneužíváním!) antibiotik a zvyšujícím se výskytem rezistentních bakteriálních kmenů. Tomuto nepříznivému vlivu antibiotik se říká selekční tlak. Antibiotika tedy selektují rezistentní populaci příslušného bakteriálního kmene.

Z historie víme, že po uvedení každého antibiotika do klinické praxe se do několika let objevily rezistentní kmeny bakterií (viz Historické souvislosti v kapitolách o jednotlivých antibiotických třídách).

Selekční tlak antibiotik nepůsobí jen v humánní medicíně, ale také v té veterinární. Právě masivní zneužívání antibiotik při chovu zvířat stojí za výskytem rezistentních kmenů bakterií u zvířat. Tyto kmeny se mohou šířit (a také se šíří) i na lidskou populaci. Omezení používání antibiotik ve veterinární medicíně se v poslední době věnuje oprávněně hodně pozornosti. Relativně nedávno zakázala Evropská unie používání antibiotik jako růstových stimulatorů v chovu zvířat. Také v zemědělství dochází ke zneužívání antibiotik. Vzájemná provázanost humánní a veterinární medicíny se zemědělstvím je tak nepochybná. Termín *One Health*, který se v poslední době začal používat v zahraničí, akcentuje právě tuto provázanost. V případě antibiotik tedy nestačí racionální používání v humánní medicíně, ale také ve veterinárním lékařství a v zemědělství.

Některé bakterie mají nízký práh vzniku rezistence na určitá antibiotika (např. gramnegativní tyčinky na fluorochinolony nebo grampozitivní koky na rifampicin). Naopak u jiných bakterií nebyla zatím rezistence na určitá antibiotika popsána (např. *Streptococcus pyogenes* a penicilin).

Geny pro rezistenci se přenášejí mezi bakteriemi nejen vertikálně (na dceřiné buňky), ale i horizontálně (pomocí tzv. mobilních genetických elementů – např. plasmidů – mezi různými druhy bakterií).

Naštěstí existují mechanismy, jak do určité míry zpomalit výskyt a šíření rezistentních bakteriálních kmenů. Podrobnosti jsou uvedeny v tab. 4.1.

MECHANISMY REZISTENCE

V tab. 4.2. jsou uvedeny základní molekulární mechanismy rezistence na antibiotika. Pro racionální antibiotickou terapii není nutné znát podrobnosti. Zmíněné mechanismy rezistence se mohou u jednoho bakteriálního kmene vyskytovat zároveň.

Tab. 4.1. Prevence vzniku a šíření rezistence na antibiotika

Princip	Příklady
- Omezit používání antibiotik: – čím méně antibiotik, tím nižší selekční tlak	Nepoužívat antibiotika k léčbě re-spiračních viróz
- Adekvátní dávkování: – nízké koncentrace antibiotika v organismu predisponují ke vzniku rezistence – koncentrace v organismu by měla několikanásobně převyšovat minimální inhibiční koncentraci daného bakteriálního kmene	Individuální dávkování vancomycinu dle farmaceuta (na základě monitorace sérových koncentrací vancomycinu)
- Zkrácení délky terapie: – zbytečně dlouhá terapie zvyšuje riziko vzniku rezistence	Trend zkracování délky terapie podle klinického stavu pacienta a poklesu zánětlivých parametrů (např. prokalcitoninu)
- Kombinace antibiotik: – kombinace antibiotik může snížit riziko vzniku rezistence – všeobecně to však neplatí, prokázáno jen v některých situacích! – kombinace antibiotik naopak může k rozvoji rezistence přispět	Rifampicin používat pouze v kombinaci s minimálně jedním dalším účinným antibiotikem
- Prevence šíření rezistentních bakteriálních kmenů v nemocnicích: – když už rezistentní kmeny vzniknou, je nutné zamezit jejich šíření	- Hygiena rukou - Kontaktní izolace pacientů infikovaných či kolonizovaných multirezistentními patogeny (např. MRSA)

Tab. 4.2. Mechanismy rezistence na antibiotika

Mechanismus rezistence	Příklady
Enzymatická inaktivace	- Beta-laktamázy: – např. penicilinázy, cefalosporinázy, širokospektré beta-laktamázy (ESBL, AmpC), karbapenamázy atd. - Enzymy inaktivující aminoglykosidy
Snížená permeabilita bakteriální buňky	Snížená exprese porinů («kanálů» v zevní buněčné membráně) u celé řady gramnegativních bakterií
Eflux z bakteriální buňky	Expresce efluxových pump u celé řady gramnegativních bakterií
Alterace cílové molekuly / cílového místa	- Alterace vazebného místa na ribosomu se sníženou vazbou makrolidů, linkosamidů a streptograminu B – výsledkem je tzv. rezistence MLS_B - Syntéza speciálního proteinu (PBP2a) s nízkou vazbou protistafylokokových beta-laktamů – výsledkem je <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní na methicilin (MRSA) - Syntéza alterovaného peptidoglykanového prekurzoru se sníženou vazbou vancomycinu – výsledkem je enterokok rezistentní na vancomycin (VRE)
Zvýšená produkce cílové molekuly	Zvýšená produkce cílového enzymu (dihydropteroát syntázy) u některých bakterií – výsledkem je rezistence na sulfonamidy (množství enzymu převyšuje inhibiční schopnost sulfonamidů)
Bypass (obejití) inhibované enzymatické reakce	Některé bakterie mohou mutací ztratit schopnost syntetizovat kyselinu listovou a stanou se závislími na přívodu folátu z prostředí – výsledkem je rezistence na sulfonamidy a trimethoprim (co-trimoxazol)

PŘIROZENÁ (INTRINSICKÁ) REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

Některé bakterie jsou přirozeně (intrinsicky) rezistentní na určitá antibiotika. Mechanismy přirozené rezistence jsou různé, nejčastěji jde o absenci cílového místa (např. nepřítomnost zevní buněčné membrány stojí za přirozenou rezistencí grampozitivních bakterií na colistin). Dále může jít o přirozenou produkci beta-laktamáz, zábranu vstupu antibiotika do buňky či aktivní transport antibiotika z buňky (takzvaný eflux). Pro klinickou praxi je potřeba mít alespoň základní představu o tomto fenoménu. Přirozenou rezistenci totiž musíme brát v potaz při indikaci empirické antibiotické terapie (použité antibiotikum musí »pokrýt« všechny zvažované bakterie u daného pacienta). Někdy se stane, že je příslušný

Tab. 4.3. Přirozená rezistence na antibiotika (vybrané bakterie)

Grampozitivní bakterie	Přirozená rezistence	Příklady účinných antibiotik
Grampozitivní bakterie obecně	Aztreonam, colistin, aminoglykosidy (až na výjimky)	• Nelze paušalizovat • Obecně většina beta-laktamů, glykopeptidy, makrolidy
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftazidim	• Oxacilin
<i>Enterococcus faecalis</i>	Cefalosporiny, aminoglykosidy, makrolidy, clindamycin, sulfonamidy	• Ampicilin
Gramnegativní bakterie	Přirozená rezistence	Příklady účinných antibiotik
Gramnegativní bakterie obecně	Penicilin G, glykopeptidy, linkosamidy, makrolidy, daptomycin, linezolid, rifampicin	• Nelze paušalizovat • Obecně většina širokospektrých beta-laktamů, aminoglykosidy, fluorochinolony
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilin	• Co-amoxicilin, co-ampicilin • Cefalosporiny vyšších generací
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Řada antibiotik	• Protipseudomonádové beta-laktamy: – piperacilin, ceftazidim, karbapenemy • Ciprofloxacin • Aminoglykosidy
Anaerobní bakterie	Přirozená rezistence	Příklady účinných antibiotik
Anaerobní bakterie obecně	Cefalosporiny Většina fluorochinolonů Aminoglykosidy Colistin	• Nelze paušalizovat • Obecně metronidazol, event. clindamycin, peniciliny (zejména s inhibitory beta-laktamáz) a karbapenemy
<i>Bacteroides fragilis</i>	Řada antibiotik	• Metronidazol
<i>Clostridioides difficile</i>	Většina antibiotik	• Metronidazol • Vancomycin • Fidaxomicin
Atypické bakterie	Přirozená rezistence	Příklady účinných antibiotik
Atypické bakterie obecně (chlamydie, mykoplasmata, legionely, rickettsie)	Většina antibiotik (např. beta-laktamy, glykopeptidy, aminoglykosidy atd.).	• Nelze paušalizovat • Obecně makrolidy, tetracykliny, fluorochinolony, event. chloramphenicol

bakteriální kmen v laboratoři vyhodnocen jako citlivý na antibiotikum, na které je přirozeně rezistentní. Ani v takovém případě by se toto antibiotikum nemělo použít, event. pouze po konzultaci s klinickým mikrobiologem. Podrobnosti o přirozené rezistenci na antibiotika lze nalézt například na www.eucast.org. V tabulkách jsou uvedeny klinicky relevantní informace (tab. 4.3. a 4.4.). Některé bakterie (např. *Pseudomonas aeruginosa*) jsou přirozeně rezistentní na tolik antibiotik, že je jednodušší si zapamatovat, na která antibiotika jsou citlivé.

Tab. 4.4. Vybraná antibiotika a přirozená rezistence

Antibiotika	Přirozeně rezistentní bakterie (příklady)
Penicilin, oxacilin, clindamycin, vancomycin, daptomycin, linezolid	Gramnegativní bakterie
Colistin, aminoglykosidy	Grampozitivní bakterie, anaerobní bakterie
Metronidazol	- Aerobní bakterie - Z anaerobních bakterií např. <i>Actinomyces</i> spp., <i>Cutibacterium acnes</i>
Cefalosporiny	Enterokoky, listerie, anaerobní bakterie
Karbapenemy	- Všechny karbapenemy: – <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - Ertapenem: – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a <i>Acinetobacter baumannii</i>
Vancomycin	- Gramnegativní bakterie - Z grampozitivních bakterií např. <i>Lactobacillus</i> spp. a <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>

ZÍSKANÁ REZISTENCE: NĚKTERÉ KLINICKY VÝZNAMNÉ MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIE

Staphylococcus aureus rezistentní k methicilinu (MRSA)

Staphylococcus aureus je součástí normální mikroflóry až u 30 % osob (většinou jde o kolonizace nosu a krku, event. kůže a střeva). »Běžně citlivý« *Staphylococcus aureus* je označován zkratkou MSSA (*methicillin-sensitive S. aureus*, *S. aureus* citlivý k methicilinu). Takový stafylokok je citlivý na celou řadu antibiotik, lékem první volby je však protistafylokokový penicilin (historicky se používal methicilin, v našich podmínkách je nyní k dispozici oxacilin). Pro zajímavost uvedme, že dříve byl MSSA běžně citlivý na přirozený penicilin, dnes však již většina kmenů MSSA produkuje penicilinázu, která penicilin inaktivuje. Penicilin byl objeven právě na základě svého účinku na stafylokoky (viz kapitolu o penicilinech).

MRSA je rezistentní na protistafylokokové peniciliny i na všechny ostatní beta-laktamy, které jinak na MSSA též působí (např. potencionané aminopeniciliny, dále na cefalosporiny a karbapenemy). Také na ostatní antibiotika, na která je MSSA citlivý, bývá MRSA většinou rezistentní (např. fluorochinolony a aminoglykosidy). Citlivost na další antibiotika je variabilní, je nutné se řídit aktuálním výsledkem kultivace.

Mechanismem rezistence u MRSA je syntéza speciálního proteinu vázajícího peniciliny (PBP, *penicillin binding proteins*), který se označuje PBP2a. Tento protein má nízkou afinitu k protistafylokokovým beta-laktamům.

Antibiotikem volby na MRSA je vancomycin, alternativně lze však použít i jiná antibiotika. Podrobnosti jsou uvedeny v tab. 4.5. Prevalence výskytu MRSA se liší region od regionu

Tab. 4.5. Antibiotika s účinkem na MRSA

Antibiotikum	Komentář
Vancomycin	• Antibiotikum volby • Nutnost individuálního dávkování na základě monitorace sérových koncentrací a konzultace klinického farmaceuta • Pouze intravenózní podání
Teicoplanin	• Alternativa vancomycinu • Monitorace koncentrací není v ČR snadno dostupná • Pouze intravenózní podání
Daptomycin	• Alternativa vancomycinu • Pouze intravenózní podání
Ceftarolin	• Jediný beta-laktam s účinkem na MRSA • Alternativa vancomycinu • S použitím je zatím málo zkušeností • Pouze intravenózní podání
Lipoglykopeptidy (dalbavancin, telavancin, oritavancin)	• Ve srovnání s vancomycinem vyšší potence (účinek) • Vysoká cena • S použitím je zatím málo zkušeností • Pouze intravenózní podání
Linezolid	• Bakteriostatický účinek • Není proto vhodný k léčbě těžkých infekcí provázených sepsí • Pro toxicitu je délka léčby omezena na 28 dní • Lze jej podávat i perorálně
Co-trimoxazol	• Baktericidní účinek • Ne všechny kmeny MRSA jsou citlivé • Lze jej podávat i perorálně
Doxycyclin	• Bakteriostatický účinek • Není proto vhodný k léčbě těžkých infekcí provázených sepsí • Ne všechny kmeny MRSA jsou citlivé • Podává se perorálně
Rifampicin	• Baktericidní účinek • Pro snadný vznik rezistence během terapie se nesmí používat samostatně • Podává se perorálně
Clindamycin	• Bakteriostatický účinek • V ČR nejsou kmeny MRSA ke clindamycinu většinou citlivé, zatímco např. v USA ano • Lze jej podat i perorálně

a stát od státu. V roce 2019 tvořil MRSA téměř 13 % všech kmenů *Staphylococcus aureus* izolovaných z hemokultur u pacientů v ČR (zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control).

Staphylococcus aureus rezistentní k methicilinu není obecně ve srovnání s MSSA virulentnější. MRSA tedy vyvolává tytéž infekce jako MSSA. Jsou to například infekce kůže a měkkých tkání, kostí a kloubů, sepse a infekční endokarditida. Pacient kolonizovaný nebo infikovaný MRSA vyžaduje izolaci (karanténní režim k zabránění kontaktní, event. kapénkové nákaze podle typu kolonizace nebo infekce). U kolonizovaných pacientů lze zkusit tzv. dekolonizaci, ta však nebývá vždy úspěšná. Mezi metody dekolonizace patří použití antiseptických přípravků s obsahem chlorhexidinu (mýdlo, šampon, ústní voda), nosní masti s obsahem antibiotika mupirocinu a krátká léčba antibiotikem s účinkem na MRSA (např. co-trimoxazolem).

Rizikovými faktory pro kolonizaci MRSA jsou zejména selekční tlak antibiotik (hlavně cefalosporinů a fluorochinolonů), recentní nebo probíhající hospitalizace, častý kontakt se zdravotnickým systémem (ambulace, stacionář) a hemodialýza. Kolonizace zvyšuje riziko následné infekce MRSA, a to zejména při porušení kožního krytu (trauma, operační rána) a při zavedení invazivních pomůcek (žilní kanyla, centrální žilní katétr, endotracheální rourka atd.). K infekci MRSA však může dojít i bez předchozí kolonizace, např. přenesením MRSA na pacienta rukama personálu nebo kontaktem s jiným pacientem. Dodržování pravidel pro hygienu rukou je tedy velmi důležité.

Koaguláza negativní stafylokoky rezistentní k methicilinu

Koaguláza negativní stafylokoky (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*) jsou součástí normální mikroflóry lidí (zejména na kůži). Rezistence CoNS k methicilinu je obecně vyšší než u *Staphylococcus aureus*. Virulence CoNS je naštěstí menší než u *S. aureus*. Koaguláza negativní stafylokoky způsobují infekce zejména u imunokompromitovaných pacientů a u pacientů s různými cizorodými materiály (umělé srdeční chlopně, kloubní endoprotézy, dlouhodobé žilní vstupy atd.). Izolace pacientů s koaguláza negativními stafylokoky rezistentními na methicilin není potřeba.

Enterokok rezistentní k vancomycinu (VRE)

Enterococcus faecalis a *Enterococcus faecium* patří mezi přirozenou součást střevní mikroflóry. Enterokoky mohou vyvolávat celou řadu infekcí, např. infekce močových cest, nitro-břišní infekce a infekční endokarditidu. Patří mezi méně virulentní patogeny a způsobují infekce hlavně u imunokompromitovaných a jinak oslabených jedinců. *Enterococcus faecalis* je ze dvou uvedených enterokoků »ten hodnější«, je totiž citlivější na antibiotika. Lékem volby je ampicilin. *Enterococcus faecium* je rezistentní na ampicilin a antibiotikem volby je vancomycin. Pokud je enterokok rezistentní na vancomycin, je označován jako VRE. Ve většině případů je VRE *Enterococcus faecium*. Ke stále zvyšujícímu se výskytu VRE přispívá selekční tlak antibiotik, zejména vancomycinu a cefalosporinů. Pacienti kolonizovaní či infikovaní VRE vyžadují kontaktní izolaci. K léčbě infekcí způsobených VRE jsou k dispozici pouze tři antibiotika: daptomycin, linezolid a tigecyclin. Daptomycin je ze všech tří uvedených antibiotik nejúčinnější, jde totiž o baktericidní antibiotikum. Linezolid a tigecy-

lin jsou bakteriostatická antibiotika, nejsou tedy ideální k léčbě život ohrožujících infekcí (zejména sepsy).

Gramnegativní bakterie produkující beta-laktamázy

Mnoho bakterií produkuje beta-laktamázy. Jde o enzymy, které štěpí a tím inaktivují beta-laktamová antibiotika. Schopnost produkovat beta-laktamázy mají hlavně gramnegativní bakterie. Vyplyvá to z uspořádání »obalu« gramnegativních bakterií. Ty mají totiž nad buněčnou stěnou tzv. zevní buněčnou membránu. Mezi těmito dvěma vrstvami (mluvíme o tzv. periplazmatickém prostoru) se mohou beta-laktamázy hromadit a dosahovat vysokých koncentrací. Grampozitivní bakterie zevní membránu nemají, a tak se beta-laktamázy rychle »rozředí« v okolí bakterie. Přesto některé grampozitivní bakterie beta-laktamázy úspěšně používají (např. *Staphylococcus aureus* produkuje penicilinázu). V dalším textu bude probírána situace u gramnegativních bakterií, zejména tzv. enterobakterií (*Enterobacterales*).

Historicky bylo možné úspěšně léčit většinu »gramnegativních« infekcí relativně úzkospektrými peniciliny (např. ampicilinem). Bakteriální produkce beta-laktamáz nás však přinutila vyvinout a začít používat antibiotika odolná k účinku těchto enzymů, od kombinovaných přípravků typu amoxicilinu/klavulanátu přes několik generací cefalosporinů až ke karbapenemům. Důsledkem selekčního tlaku antibiotik se ve stále větší míře objevují bakterie štěpící nejen »běžná« beta-laktamová antibiotika, ale i záložní antibiotika, jako jsou cefalosporiny vyšších generací a karbapenemy. Některé geny pro tvorbu beta-laktamáz jsou přenosné horizontálně mezi nepříbuznými druhy bakterií (např. pomocí plasmidů), což má značný epidemiologický význam. Klasifikace beta-laktamáz je uvedena v tab. 4.6. Tabulka slouží jen pro základní představu a není určena k memorování. V následující části budou uvedeny základní informace o některých klinicky významných beta-laktamázách, tedy o ESBL, AmpC a o karbapenemázách.

Gramnegativní bakterie produkující ESBL

Řada klinicky významných bakterií (např. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii* a *Proteus* spp.) mohou produkovat beta-laktamázy označované zkratkou ESBL (*extended spectrum beta-lactamase*, beta-laktamáza s rozšířeným spektrem), které inaktivují většinu dostupných beta-laktamů. Existuje řada typů ESBL. Důležité je vědět, že geny pro syntézu některých ESBL jsou lokalizovány na plasmidech, takže hrozí jejich přenos mezi různými bakteriemi (i ze zcela jiného bakteriálního rodu). Karbapenemy jsou vůči působení ESBL odolné, a patří tak mezi antibiotika volby. Bakterie s ESBL fenotypem často vykazují rezistenci i na jiná antibiotika, např. na fluorochinolony, co-trimoxazol a aminoglykosidy. Významným problémem je riziko přenosu bakterií s ESBL fenotypem mezi jednotlivými pacienty v nemocnicích. Důvodů pro zvyšující se prevalenci ESBL v nemocnicích (ale i v komunitě) je několik – zejména nadměrné používání širokospektrých antibiotik a nedostatečná hygiena rukou. V případě epidemického výskytu těchto kmenů na daném oddělení je namístě izolace pacientů. Při jednotlivém výskytu většinou izolace nutná není, ale vždy je třeba postupovat dle pokynů nemocničního epidemiologa. V léčbě se uplatňují karbapenemy, některé kmeny jsou citlivé na aminoglykosidy, nitrofurantoin, fluorochinolony a fosfomycin. Z novějších antibiotik jsou na některé kmeny účinné ceftolozan/tazobactam a ceftazidim/avibactam.

Tab. 4.6. Klasifikace beta-laktamáz (dle Amblera). »Problematické« beta-laktamázy jsou uvedeny tučně

Třída	Popis a příklady
A (serinové beta-laktamázy)	• Penicilinázy: – štěpí: peniciliny (většinu) a úzkospektré cefalosporiny – např. TEM-1 a SHV-1 u enterobakterií • Beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL): – štěpí: viz penicilinázy + širokospektré cefalosporiny a aztreonam – např. ESBL odvozené od TEM, SHV a CTX-M • Karbapenemázy: – štěpí: všechny beta-laktamy včetně karbapenemů – např. KPC-1 u <i>Klebsiella pneumoniae</i>
B (metalo-beta-laktamázy)	• Karbapenemázy: – štěpí: všechny beta-laktamy včetně karbapenemů – např. NDM-1 u enterobakterií
C (serinové beta-laktamázy)	• Širokospektré beta-laktamázy: – štěpí: peniciliny, cefalosporiny, aztreonam a cefamyciny – např. AmpC u <i>Enterobacter cloacae</i>
D (serinové beta-laktamázy)	• Oxacilinázy: – štěpí: peniciliny (včetně oxacilinu) a úzkospektré cefalosporiny – např. OXA u <i>P. aeruginosa</i> • Beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL): – štěpí: viz oxacilinázy + širokospektré cefalosporiny, aztreonam a cefamyciny – např. ESBL odvozené od OXA • Karbapenemázy: – štěpí: všechny beta-laktamy, včetně karbapenemů – např. karbapenemázy odvozené od OXA

Zkratky: AmpC – ampicillin C; CTX-M – cefotaxime-M (podle větší schopnosti hydrolýzy cefotaximu ve srovnání s dalšími cefalosporiny třetí generace); KPC-1 – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-1; NDM-1 – New Dehli metallo-beta-lactamase; OXA – oxacillin; SHV-1 (*sulphydryl variable-1*) – variabilní reakce na sulfhydrylové inhibitory; TEM-1 – Temoneira-1 (podle příjmení pacientky, u které byla tato beta-laktamáza poprvé popsána)

Gramnegativní bakterie produkující beta-laktamázu AmpC

Typickými bakteriemi schopnými produkovat beta-laktamázu AmpC (*ampicillin C*) jsou *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*. Spektrum AmpC v podstatě odpovídá ESBL (na rozdíl od ESBL však AmpC neštěpí např. cefepim). Lékem volby jsou karbapenemy, alternativně lze po ověření citlivosti použít fluorochinolony, fosfomycin, aminoglykosidy či cefepim. Ceftazidim/avibactam a ceftolozan/tazobactam jsou na některé kmeny také účinné.

U některých bakterií (např. *Enterobacter cloacae*) je sice přítomen gen pro produkci AmpC, ale exprese tohoto enzymu je za běžných podmínek reprimována (enzym není produkován). V případě expozice některému z beta-laktamů (např. cefalosporinu třetí generace) však může často dojít k tzv. indukci, tedy syntéze AmpC. Antibiotická terapie beta-laktamem tak může v této situaci selhat, jelikož dojde k rozvoji rezistence během terapie.

Gramnegativní bakterie produkující karbapenemázy

Karbapenemázy štěpí všechny druhy beta-laktamů, tedy včetně karbapenemů. Mezi bakterie schopné produkovat karbapenemázy patří například *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*. Nejčastěji se vyskytující karbapenemázy jsou KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) a NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase*). Případný výskyt bakterií produkujících karbapenemázy ve zdravotnickém zařízení je závažným stavem vyžadujícím izolaci pacientů a zapojení nemocničního epidemiologa, jelikož hrozí přenos těchto rezistentních kmenů na ostatní pacienty. Bakterie produkující karbapenemázy bohužel často vykazují rezistenci i na nepříbuzná antibiotika, například co-trimoxazol, fluorochinolony a aminoglykosidy. Terapeuticky máme omezené možnosti, uplatňuje se zejména colistin jako »antibiotikum poslední záchrany«, u některých kmenů lze použít aminoglykosidy, tigecyclin či fosfomycin. V řadě případů se přistupuje ke kombinované antibiotické terapii. Řada nových antibiotik (např. ceftazidim/avibactam, cefiderocol a další) účinkuje na některé kmeny gramnegativních bakterií s produkcí karbapenemáz. Doporučení pro adekvátní antibiotickou terapii těchto infekcí se dynamicky vyvíjejí.

Multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa je tzv. oportunním patogenem. Postihuje tedy převážně oslabené pacienty (např. s poruchou imunitního systému). Vyskytuje se v prostředí (voda, povrchy) a řadí se k nejvýznamnějším původcům nozokomiálních infekcí. »Běžně citlivá« *P. aeruginosa* nepatří zrovna k dobře citlivým bakteriím. Tzv. protipseudomonádová antibiotika jsou uvedena v rámečku. Další nepříjemnou vlastností *P. aeruginosa* je schopnost »sbírat« různé mechanismy rezistence (snížený vstup, produkce čtených beta-laktamáz, eflux atd.). Výsledkem může být tzv. multirezistentní kmen. Antibiotická léčba pak bývá velmi svízelná a řídí se aktuálním výsledkem citlivosti příslušného bakteriálního kmene. I v tomto případě přichází často ke slovu colistin. Někdy se v praxi používají kombinace antibiotik. Jde o téma kontroverzní a rozhodnutí o použití antibiotických kombinací patří do rukou odborníka na antibiotika (stejně jako v případě karbapenemáz, jak bylo uvedeno výše).

Antibiotika s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa*

- piperacilin (k dispozici je pouze s tazobactamem)
- ceftazidim
- cefepim
- cefoperazon
- ceftolozan (k dispozici je pouze s tazobactamem)
- aztreonam
- karbapenemy (kromě ertapenemu!)
- aminoglykosidy
- ciprofloxacin
- colistin

Multirezistentní *Acinetobacter baumannii*

Tato gramnegativní bakterie také patří mezi původce nozokomiálních infekcí. Multirezistence není výjimkou. Léčba se musí řídit aktuálním výsledkem citlivosti. Mezi antibiotika s potenciální účinností na *Acinetobacter* spp. patří vysokodávkovaný ampicilin/sulbactam (aktivním antibiotikem je v této kombinaci sulbactam, nikoli ampicilin!), širokospektré cefalosporiny, karbapenemy, fluorochinolony, aminoglykosidy, minocyclin, rifampicin a colistin. Nezřídka se používají kombinace různých antibiotik (nejlépe po poradě s odborníkem na antibiotickou léčbu).

5. FARMAKOLOGIE ANTIBIOTIK

Při léčbě antibiotiky je potřeba mít alespoň základní představu o farmakodynamice a farmakokinetice. Farmakodynamika se zabývá antibakteriálním účinkem antibiotika v závislosti na jeho koncentraci v organismu pacienta (závislost účinku na koncentraci). Farmakodynamika tedy vysvětluje, »co dělá antibiotikum s mikroorganismem v makroorganismu«. Farmakokinetika se zabývá změnou koncentrace antibiotika v organismu pacienta v závislosti na jeho absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci (změna koncentrace antibiotika v čase). Farmakokinetika tedy pojednává o tom, »co dělá makroorganismus s antibiotikem«. Farmakokinetika a farmakodynamika spolu úzce souvisejí, pro tento vztah se používá zkratka PK/PD (*pharmacokinetics-pharmacodynamics*). PK/PD je tedy kombinací vztahu koncentrace antibiotika a času (farmakokinetiky) a závislosti účinku na koncentraci antibiotika (farmakodynamiky).

FARMAKODYNAMIKA

Účinek antibiotik se hodnotí kvantitativně pomocí tzv. **minimální inhibiční koncentrace** (MIC). MIC je taková koncentrace antibiotika, která je ještě schopna inhibovat růst bakterií během několikahodinové kultivace standardizovaného bakteriálního inokula v laboratoři. Čím nižší je MIC, tím účinnější je antibiotikum (»antibiotikum je tak účinné, že ho potřebujeme méně, abychom inhibovali dané množství bakteriálních buněk«). Účinnost antibiotik se nazývá antibiotická potence. Pozor, laický výraz »silné antibiotikum« není přesný a neměl by se používat. Účinnost antibiotika můžeme posuzovat jen ve vztahu k danému kmeni bakterie dle aktuální hodnoty MIC. »Univerzálně silné antibiotikum« neexistuje. Příslušná bakterie je na antibiotikum citlivá, pokud je MIC nižší, než je arbitrárně stanovená koncentrace (tzv. breakpoint). Čím nižší MIC »pod breakpointem«, tím potentnější antibiotikum. Pokud je koncentrace MIC nad breakpointem, je bakterie rezistentní. Pozor, pro každý druh bakterie je stanoven jiný breakpoint.

Ještě se používá termín **minimální baktericidní koncentrace** (MBC). To je taková koncentrace, která vede ke smrti bakteriálních buněk.

Z farmakodynamického pohledu rozlišujeme bakteriostatické a baktericidní účinek antibiotik. Antibiotikum, které »pouze« pozastavuje určité fyziologické procesy v bakteriální buňce, působí **bakteriostaticky**. Tímto účinkem tedy nedochází ke smrti bakteriální buňky, ale jen k zastavení jejího růstu. Smrt bakteriální buňky nastává až působením imunitního

systému pacienta. Bakteriostatická antibiotika mají MBC mnohem vyšší než MIC. Z toho vyplývá, že některá bakteriostatická antibiotika jsou baktericidního účinku »schopna«, ale ten je v praxi nedosažitelný (použité dávky antibiotika by musely být velmi vysoké).

Baktericidní účinek vede ke smrti bakteriální buňky. Antibiotikum, které působí baktericidně, je tedy méně závislé na imunitním systému pacienta. Z uvedených informací vyplývají zásadní skutečnosti pro klinickou praxi. Baktericidní antibiotikum je jednoznačně preferováno v následujících situacích: 1. rychlé snížení bakteriální nálože u život ohrožující infekce, např. sepse, 2. spolehlivý antibakteriální účinek u pacientů s porušenou funkcí imunitního systému a 3. spolehlivý účinek v kompartmentech, ve kterých je přirozeně nedostatečná až žádná imunitní obrana organismu, např. vegetace v případě infekční endokarditidy a mozkomíšní mok v případě bakteriální meningitidy. V praxi se výše uvedené důvody různě kombinují. MIC a MBC baktericidních antibiotik se výrazněji neliší (MBC jsou maximálně čtyřikrát vyšší než MIC).

Klasifikace antibiotik podle bakteriostatického či baktericidního účinku je uvedena v tab. 5.1. Situace není ve skutečnosti tak jednoduchá, některá antibiotika mohou například na určité bakterie působit baktericidně, zatímco na jiné bakteriostaticky. Jako hrubé vodítko však lze tuto tabulku použít. Seznam uvedený v tabulce není nutné se učit nazpaměť, zařazení jednotlivých antibiotik do uvedených skupin lze totiž odvodit. Antibiotika, která inhibují proteosyntézu nebo inhibují enzymy zodpovědné za syntézu kyseliny listové, mají bakteriostatický účinek. Co-trimoxazol (kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu) sekvenčně inhibuje dva enzymy zodpovědné za syntézu, resp. aktivaci kyseliny listové. Tato sekvenční inhibice působí baktericidně. Pokud však použijeme samostatný sulfonamid nebo trimethoprim, docílíme pouze bakteriostatického účinku. Antibiotika, která blokují proteosyntézu, se v praxi využívají ke snížení produkce některých nebezpečných bakteriálních toxinů (což jsou proteiny). Příkladem budiž použití clindamycinu (v kombinaci s penicilinem) u streptokokového syndromu toxického šoku nebo použití linezolidu při léčbě stafylokokové infekce způsobené kmenem produkujícím tzv. Pantonův-Valentinův leukocidin. Baktericidně působí ta antibiotika, která zasahují na úrovni buněčné stěny, buněčné membrány a nukleových kyselin.

Tab. 5.1. Bakteriostatická a baktericidní antibiotika

Bakteriostatická antibiotika (příklady zástupců jsou uvedeny v závorkách)	Baktericidní antibiotika (příklady zástupců jsou uvedeny v závorkách)
Makrolidy (clarithromycin)	Beta-laktamy (penicilin)
Linkosamidy (clindamycin)	Aminoglykosidy (gentamicin)
Tetracykliny (doxycyclin)	Fluorochinolony (ciprofloxacin)
Glycylcykliny (tigecyclin)	Glykopeptidy (vancomycin)
Oxazolidinony (linezolid)	Lipoglykopeptidy (dalbavancin)
Sulfonamidy (sulfamethoxazol)	Lipopeptidy (daptomycin)
Pyrimidiny (trimethoprim)	Polymyxiny (colistin)
	Nitroimidazoly (metronidazol)
	Nitrofurany (nitrofurantoin)
	Rifampicin (rifampicin)
	Co-trimoxazol

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***ANTIBIOTIKA V KLINICKÉ PRAXI***.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.