

# Antibiotika

**Antibiotika** jsou látky, které inhibují růst (množení) mikroorganismů (*bakteriostatické*), nebo je usmrcují (*baktericidní*). Jsou produkovány bakteriemi nebo houbami. Účinné jsou i jejich (semi)syntetické deriváty. Ze širšího hlediska se k nim řadí i jiné antimikrobiální látky, tj. **chemoterapeutika** (syntetické substance) – sulfonamidy a chinolony.

Rozdělení na bakteriostatické a baktericidní není zcela přesné, protože mnoho bakteriostatických antibiotik působí ve vyšších koncentracích rovněž baktericidně (chloramfenikol u meningokokové infekce). Naopak některá baktericidní antibiotika neusmrcují určité bakterie ani ve vysokých koncentracích (penicilin G enterokoky). Jiným hlediskem je zařazení antibiotik do skupin podle farmakoterapeutického účinku: protistafylokoková, protipseudomonádová, antianaerobní, protituberkulózní aj.

Tab. č. 1 Rozdělení antibiotik podle intenzity účinku<sup>[1]</sup>

Bakteriostatická	Baktericidní
<ul style="list-style-type: none"><li>Makrolidy</li><li>Tetracykliny</li><li>Chloramfenikol</li><li>Sulfonamidy</li><li>Trimethoprim</li><li>Linkosamidy</li><li>Etambutol</li><li>Nitrofurantoin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Betalaktamová antibiotika<ul style="list-style-type: none"><li>Peniciliny</li><li>Cefalosporiny</li><li>Monobaktamy</li><li>Karbapenemy</li></ul></li><li>Aminoglykosidy</li><li>Peptidy<ul style="list-style-type: none"><li>bacitracin</li><li>colistin</li><li>polymyxiny</li></ul></li><li>Isoniazid</li><li>Metronidazol</li><li>nitrofurantoin</li><li>Pyrazinamid</li><li>Chinolony</li><li>Rifampicin</li><li>Glykopeptidy<ul style="list-style-type: none"><li>Vankomycin</li><li>Teikoplanin</li></ul></li></ul>

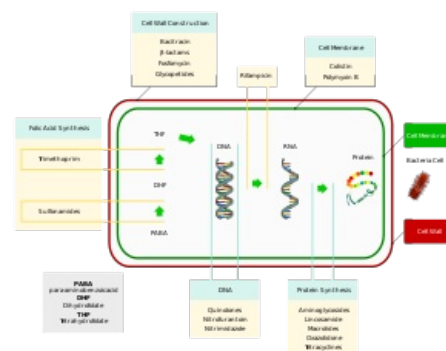
## Mechanismy účinku

Základním požadavkem na antibiotickou terapii je optimální antimikrobiální účinek za minimální toxicity na hostitele, tj. vysoká **selektivita účinku**. Toho lze dosáhnout několika způsoby:

- ovlivněním struktur nebo enzymatických procesů specifických jen pro mikroorganismy (syntéza buněčné stěny),
- kumulací látky v mikroorganismu s využitím specifických transportních mechanismů (možné u tetracyklinů).

Tab. č. 2 Rozdělení antibiotik podle mechanismu účinku

<b>Inhibice syntézy buněčné stěny</b>	Peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy, karbapenemy, vankomycin, bacitracin
<b>Porucha funkce cytoplazmatické membrány</b>	Amfotericin B, azoly, polyeny, polymyxiny
<b>Inhibice syntézy bílkovin</b>	Aminoglykozidy, chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny, linkomycin
<b>Inhibice syntézy nukleových kyselin</b>	Sulfonamidy, trimetoprim, chinolony, rifampicin, pyrimetamin



Mechanismy účinku různých antibiotik

## Inhibice syntézy buněčné stěny

Bakterie, na rozdíl od živočišných buněk, mají cytoplazmatickou membránu krytou buněčnou stěnou, která se u jednotlivých kmenů liší svou stavbou, tloušťkou i kvalitou. Stavba **buněčné stěny** rozhoduje o způsobu barvení podle Grama a rozlišuje pak mikroorganismy grampozitivní a gramnegativní.

Buněčná stěna je nezbytně nutná pro přežití mikroba. Udrží jeho tvar a zabezpečuje optimální nitrobuněčné prostředí (vysoký intracelulární tlak). Její poškození (např. lysolem, detergenty) nebo inhibice tvorby některé z komponent vede k poruše její funkce, až k lýze buňky. To je možné zejména u grampozitivů.

**Grampozitivní mikroby** mají buněčnou stěnu tvořenou silnou vrstvou navzájem spojených řetězců **peptidoglykanu**. Základem peptidoglykanu je polysacharidový řetězec tvořený N-acetylglukosaminem a N-acetylmuramovou kyselinou, ke které je připojen polypeptidový řetězec, zakončený 2 aminokyselinami D-alanyl-D-alaninem (D-Ala-D-Ala). Kompaktní bariéra vzniká odštěpením terminálního D-alaninu a napojením zbytku polypeptidového řetězce na řetězec sousedního peptidoglykanu – *transpeptidace*. Tuto reakci katalyzuje integrální protein vážící penicilin – **PBP** (penicilin binding protein). Syntéza volného peptidoglykanu probíhá na vnitřní straně cytoplazmatické membrány, transpeptidace na straně zevní.

Buněčná stěna **gramnegativních mikroorganismů** je odlišná. Skládá se z vrstvy peptidoglykanů (slabší než u grampozitivů) doplněné o **zevní fosfolipidovou membránu**, která může bránit průniku hydrofilních antibiotik (penicilinu G) k vazebnému proteinu. Hydrofilní antibiotika ovlivňují gramnegativní bakterie pouze v případě, že jsou schopny pronikat transmembránovými póry (poriny) zevní membrány (např. ampicilin, amoxycilin).

## Porucha funkce cytoplazmatické membrány

Schopnost porušit integritu cytoplazmatické membrány bakterií (gramnegativů vlivem polymyxinů) nebo hub (vlivem polyenů, azolů, amfotericinu B) vede k úniku endogenních látek extracelulárně a k následnému zániku mikroorganismu.

## Inhibice syntézy bílkovin

Selektivita účinku je dána **inhibicí syntézy bílkovin bakteriálními 70S ribozomy**.

Normální syntéza bílkovin na ribozomech (translace) se odehrává v několika krocích. Stimulem pro zahájení je vazba iniciačního kodónu mRNA na menší podjednotku ribozomu (30S). Z volně přítomných aktivovaných aminokyselin (vázaných na tRNA) se vyčlení tRNA s komplementárním tripletem bazí (antikodónem) a naváže se na iniciační kodón mRNA – vytvoří se tzv. iniciační komplex. V dalším kroku se uvolní akceptorové místo A (aminoacylové) na větší podjednotce ribozomu (50S). Na něj se naváže tRNA, která nese antikodón komplementárně odpovídající dalšímu tripletu na mRNA. Součástí větší podjednotky je enzym *peptidyltransferáza*. Katalyzuje odštěpení úvodní (N-koncové) aminokyseliny od její tRNA a přenesení na další aktivovanou aminokyselinu vázanou na A místě za vzniku peptidové vazby. Úvodní tRNA se z ribozómu uvolní do cytozolu. Popsaným pochodem vznikl dipeptid vázaný na tRNA. Nyní zasáhne elongační faktor zvaný *translokáza*, který posune dipeptid vázaný na tRNA na tzv. donorové (peptidylové) místo P spolu s celým řetězcem mRNA, provede translokaci. Proces se opakuje až do doby, kdy se na malou podjednotku dostane stop-kodón. Informace přenášená mRNA je čtena současně několika ribozomy, seskupenými podél vláken mRNA tzv. polyzomy.

Antibiotika inhibující syntézu bílkovin ovlivňují **proces elongace peptidového řetězce** různými mechanismy (viz níže).

## Inhibice syntézy nukleových kyselin

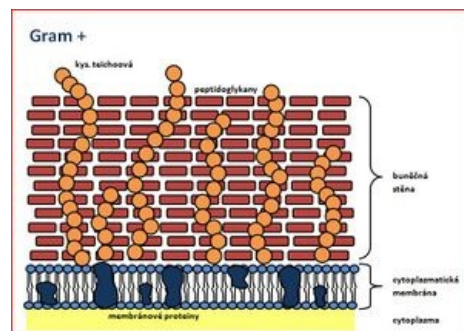
Touto cestou působí chinolony, aktinomycin, mitomycin (DNA), rifampicin (mRNA), trimetoprim, sulfonamidy (k. listová).

## Hodnocení antimikrobiálního účinku

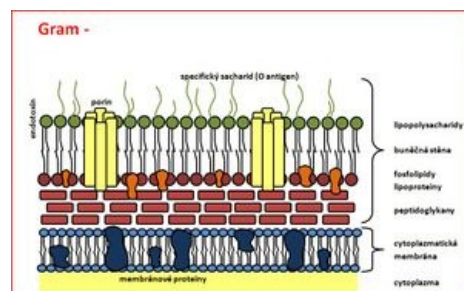
Hodnocení se provádí *in vitro* stanovením **minimální inhibiční koncentrace (MIC)** a **minimální baktericidní koncentrace (MBC)**.

**MIC** je nejmenší naměřené množství (koncentrace) antibiotika, které inhibuje růst a množení bakterií v testovacím mediu. **MBC** odpovídá nejnižší naměřené koncentraci antibiotika *in vitro*, která usmrtí exponovanou bakteriální kulturu v průběhu 24 hod. Obě koncentrace se stanovují pro látky baktericidní i bakteriostatické. U silně působících baktericidních antibiotik jsou rozdíly mezi MIC a MBC malé. Průkaz spolehlivosti baktericidního účinku podává následný kultivační test na agarových půdách, kde nemají vyrůst žádné kolonie bakterií.

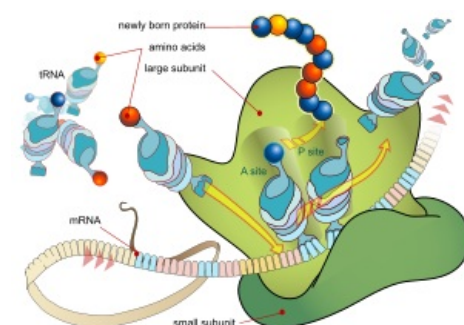
Aby účinek antibiotika *in vivo* byl dostatečný, je třeba, aby minimální koncentrace antibiotika v cílových tkáních odpovídaly hodnotám MIC a MBC. V některých případech (aminoglykozidy, chinolony) je intenzita antibakteriálního účinku přímo úměrná koncentraci v plazmě a cílové tkáni. Vysoké koncentrace nebývají pro terapeutický efekt přínosné, naopak zatěžují nemocného riziky nežádoucích a toxických reakcí. U většiny antibiotik je pro terapeutický efekt důležitá **doba expozice**.



Buněčná stěna G+ bakterií



Buněčná stěna G- bakterií



Syntéza bílkovin na ribozomech (translace)

Významnou vlastností některých antibiotik (aminoglykosidů a  $\beta$ -laktamů) je **postantibiotický efekt (PAE)**. Tím se rozumí doba, po kterou přetrvává zástava množení bakterií za podmínek, kdy bakterie už nejsou vystaveny účinkům antibiotika (není měřitelná koncentrace antibiotika v tělesných tekutinách či tkáních). Podstata tohoto jevu není dosud spolehlivě vysvětlena.

## Rizika antibiotické terapie

Jedním z vážných rizik podávání antibiotik je vznik nežádoucích a toxických účinků antibiotik.

### Nežádoucí a toxické účinky

Nežádoucí účinky se objevují při obvyklých dávkách a doporučovaných farmakoterapeutických koncentracích v plazmě. Toxické účinky vznikají po vysokých dávkách, vlivem vysokých plazmatických koncentrací, eventuálně při vyšší citlivosti pacienta. Většinou se jim dá předejít nebo jejich klinické projevy zmírnit. Riziko toxického účinku je přijatelné za předpokladu život ohrožujících onemocnění, není-li dostupné jiné, bezpečnější antibiotikum.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Nežádoucí účinky antibiotik.*

### Rezistence

Dalším rizikem je vznik rezistence (odolnosti) mikroorganismů vůči působení antibiotika.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Rezistence na antibiotika.*

## Zásady používání antimikrobiálních látek

Zásady používání antimikrobiálních látek se týkají

1. správné volby antimikrobiální látky,
2. optimální a dostatečně dlouhé doby léčby,
3. adekvátního dávkování,
4. vhodné kombinace léčiv,
5. žádoucího monitorování antimikrobiální terapie.

### Správná volba antimikrobiální látky

Léčba **chronických infekcí** se provádí na základě správné diagnózy a identifikace původce infektu. Tento postup umožňuje tzv. **cílenou antibiotickou terapii**. Nejprve je izolován původce a následně je určena jeho citlivost na antibiotika. Z možných účinných látek je vybrána ta, která má nejužší spektrum účinku a zároveň nejnížší možnou toxicitu (penicilin G v případě pneumokokové infekce). Chronické infekce bývají vyvolány vysoce rezistentními původci (pseudomonádami nebo stafylokoky).

U **akutních infekcí** je cílená antibiotická terapie spíše výjimkou. V těchto případech volíme většinou **léčbu empirickou** (bez bakteriologického průkazu původce). Empirická léčba spočívá ve volbě antibiotika, které nejvíce odpovídá očekávanému spektru patogenních mikroorganismů a má potřebné farmakokinetické vlastnosti. Například k léčbě ranných infekcí, způsobených obvykle stafylokoky nebo streptokoky, volíme jiná antibiotika nežli k léčbě infekce močových cest vyvolaných nejčastěji enterobakteriemi, kde je navíc třeba, aby se antibiotikum vylučovalo ledvinami a dosahovalo v cílové tkáni vysokých koncentrací.

U **život ohrožujících infekcí**, kde je nutno navodit dostatečný účinek co nejrychleji, aniž bychom znali původce, jsou indikována širokospektrá antibiotika (imipenem, ciprofloxacin) nebo kombinace antibiotik, které společně široké spektrum obsáhnou (cefotaxim + piperacilin). Tento postup je používán u sepse, peritonitidy, infikované gangrény, u rozsáhlých infikovaných popálenin, nebezpečných pooperačních infekcí, endometritidy, u adnexitidy a febrilního abortu. Pro správnou volbu antimikrobiální látky je neméně důležitá znalost základního onemocnění event. onemocnění interkurentních. Je třeba pátrat po rizikových faktorech, zejména alergických reakcích v anamnéze. Důležité jsou změny funkce eliminujících orgánů patologickým stavem, nebo vlivem abnormálních podmínek např. nízkým nebo naopak vysokým věkem, stavem imunity apod. Tyto informace dáváme do souvislosti s farmakologickými vlastnostmi antimikrobiální látky, tj. s její farmakokinetikou a farmakodynamikou (zejména s potenciálními nežádoucími a toxickými účinky).

Neustále se rozšiřující paleta antibiotik a nedostatečný přehled o jejich přínosu pro terapii svádí lékaře k předepisování léků se zbytečně širokým spektrem a silným účinkem. Tento trend přináší kromě rozvoje mnohočetné rezistence i podstatné zvýšení finančních nákladů. Zásadnější změnu by mělo přinést zavedení kategorizace antibiotik do skupin: a – základní = nezbytná b – alternativní c – rezervní a vypracování závazných léčebných postupů pro konkrétní onemocnění.

### Doba léčby

Vychází ze znalosti původce, lokalizace infekce a stavu nemocného. Obvykle postačuje nepřetržitá 7–10 denní léčba. Terapeutický úspěch se projeví ústupem klinických a laboratorních známek infekce (hlavně teploty). U některých chronických procesů (osteomyelitida, tuberkulóza atd.) však může antibiotická terapie trvat měsíce. Ve snaze snížit riziko nežádoucích účinků, zlepšit spolupráci nemocného (compliance) a redukovat náklady na terapii, byla vypracována schémata pro **jednorázovou léčbu** lehčích, nekomplikovaných infekcí (např. kapavky, lues). K

tomu účelu jsou vhodná baktericidní antibiotika s delším t<sub>1/2</sub> (např. ceftriaxon, ciprofloxacin) nebo antibiotika s dostatečně dlouhým postantibiotickým efektem (spektinomycin u kapavky). Podmínkou je dokonalý doklad o efektivitě a bezpečnosti tohoto postupu. **Předčasně ukončená antimikrobiální terapie je jedním z hlavních faktorů, který se podílí na vzniku rezistence bakteriálních kmenů.**

## Velikost dávky

Rozeznáváme dávku **jednotlivou** (dosis singula, pro dosi), **denní dávku** (dosis pro die) a **celkovou léčebnou dávku** (dosis curativa). Velikost dávky je dána charakterem infekce a vlastnostmi antibiotika (jeho farmakokinetikou i farmakodynamikou), aktuálním stavem nemocného (daným zejména funkcí eliminujících orgánů), věkem nemocného a cestou podání. V klinické praxi se obvykle vychází z dávkování doporučeného výrobcem, které však může být ovlivněno komerčními zájmy firmy. Z tohoto důvodu jsou za nejvíce relevantní považována doporučení vyplývající z nezávislých klinických studií.

Úprava dávkování může být realizována podle dvou principů:

- **farmakodynamický princip** – u antibiotik se širokou terapeutickou šíří (interval mezi minimální toxickou a minimální terapeutickou dávkou) je možno modifikovat velikost dávky podle závažnosti onemocnění.
- **farmakokinetický princip** – u antibiotik s úzkou terapeutickou šíří (u aminoglykosidů) je naproti tomu zvyšování dávky riskantní. Velikost dávky je vhodné upravovat podle plazmatických koncentrací.

## Cesta podání

Cesta podání závisí na farmakokinetických vlastnostech antibiotika tj. na jeho absorpci, distribuci a eliminaci, dále záleží na stavu nemocného a charakteru infekce.

- **Parenterálně** – aplikace u těžkých systémových infekcí (sepsy, meningitidy) a tam, kde perorálně nelze dosáhnout dostatečné koncentrace v místě infekce nebo stav nemocného neumožňuje jinou než parenterální aplikaci (bezvědomí, onemocnění GIT).
- **Perorálně** – tato léčba antibiotiky může být místní i celková. Celková terapie slouží pro účinky systémové a je určena pro léčbu lehkých a středně těžkých infekcí. Základním předpokladem pro její volbu je dostatečná biologická dostupnost. Při **sekvenční terapii** je nemocný je po 2–3 dnech injekční léčby převeden na perorální terapii (injekční cefuroxim na esterifikovanou perorální lékovou formu cefuroxim-axetil).

## Kombinace léčiv

Kombinace léčiv předpokládá použití dvou nebo více antibiotik současně. Je indikována z více důvodů:

- u **empirické terapie závažných infekcí** (sepsy) s cílem pokrýt celé spektrum možných původců. V těchto případech se volí specifický druh empirické terapie, a to léčba postupná – **intervenční** – podle určitého schématu. Schéma stanoví, jakými dalšími antibiotiky má být v léčbě pokračováno v případě neúčinné terapie iniciální. Tento postup se obvykle používá při terapii infekčních onemocnění spojených s poruchou funkce imunitního systému, např. u febrilní neutropenie, u sekundární infekce nemocných s AIDS atd.
- kombinací antibiotik se může dosáhnout výrazného **posílení účinku** (synergismu) obou látek. Podstatou synergismu je:
  1. sekvenční blokáda – současnou inhibicí po sobě jdoucích metabolických pochodů nezbytných pro život bakterie (trimetoprim + sulfonamid),
  2. inhibice enzymatické inaktivace (amoxicilin s kyselinou klavulanovou),
  3. zvýšení průniku antibiotika do bakterie (kombinace β-laktamového antibiotika s aminoglykosidem).
- kombinací antibiotik je možno **bránit rychlému rozvoji rezistence** tam, kde podání jednoho antibiotika by k vývoji rezistence nejpíše směřovalo (u tuberkulózy).
- konečně kombinace může dovolit **snížit dávky toxických antibiotik** při zachování účinku.

V některých případech však kombinace antibiotik vedou naopak ke snížení výsledného účinku. K tomu dochází při současném podávání:

- bakteriostatických a baktericidních antibiotik, protože účinek baktericidních antibiotik je závislý na aktivním množení mikroorganismů (např. kontinuální syntéza buněčné stěny). Bakteriostáza vlivem bakteriostatického antibiotika vede k podstatné redukci účinku antibiotika baktericidního.
- antibiotik, které silně indukují β-laktamázy (imipenem, ceftioxin, ampicilin).

## Monitorování antimikrobiální terapie

Základním principem monitorování antimikrobiální terapie je **sledování klinického stavu** nemocného. Především je nutno pátrat po známkách selhávání terapie, po vzniku nežádoucích až toxických účinků, které mohou být v první fázi reverzibilní. **Monitorování plazmatických koncentrací** je doporučeno:

- u antibiotik, kde existuje výrazná závislost mezi plazmatickými koncentracemi a terapeutickými nebo toxickými účinky,
- u antibiotik s úzkým terapeutickým oknem, tj. s malým rozsahem mezi účinnou a toxickou koncentrací (aminoglykosidy),
- u rizikových skupin nemocných (chloramfenikol u novorozenců).

Pro zabezpečení racionální farmakoterapie antibiotiky je nutné znát **výsledky kultivace a stanovení rezistence**.



# Selhání a komplikace antimikrobiální terapie

Projeví se klinicky přetrváváním teplot, bolestí, zánětlivými projevy nebo zcela novou symptomatologií. Nejčastější příčiny selhání jsou:

- původce infekce není na antibiotikum dostatečně citlivý, tj. lék nebyl správně vybrán, výsledky kultivace in vitro byly falešně pozitivní nebo existují rozdíly mezi in vitro a in vivo účinkem antibiotika,
- nedostatečné hladiny v místě infekce při nevhodně zvolené lékové formě (p.o./i.v.), neadekvátním dávkování nebo nevyhovující farmakokinetické vlastnosti léčiva (látka nepenetruje přes bariéry),
- lékové interakce mohou podmiňovat snížení účinku (snížení absorpce tetracyklinů po podání antacid, urychlení metabolismu po rifampicinu), nebo naopak vyvolat toxické projevy (furosemid zvyšuje nefrotoxicitu gentamicinu),
- toxické projevy vlivem změn funkce eliminačních orgánů, např. renální insuficience, „gray syndrom“ u novorozenců atd.
- alergické reakce

## Nejčastěji používané zkratky antibiotik

Nejčastěji používané zkratky <sup>[1]</sup>

Antibiotikum	Zkratka
Amikacin	AMI
Amoxicilin	AMO
Amoxicilin + kyselina klavulánová	AMC
Ampicilin	AMP
Ampicilin + sulbactam	AMS
Azitromycin	AZI
Azlocilin	AZL
Aztreonam	AZT
Bacitracin	BAC
Cefaklor	CCL
Cefadroxil	CDR
Cefalexin	CLX
Cefalotin	CLT
Cefamandol	CMN
Cefapirin	CPN
Cefazolin	CZL
Cefepim	CPM
Cefetamet pivoxil	CTP
Cefoperazon	CPR
Cefoperazon + sulbaktam	CPS
Cefotaxim	CTX
Cefoxitin	CXT
Cefpirom	CRM
Cefpodoxim proxetil	CPD
Cefsulodin	CSL
Ceftazidim	CTZ
Ceftibuten	CTB
Ceftizoxim	CTM
Ceftriaxon	CTR
Cefuroxim	CRX
Ciprofloxacin	CIP
Doxycyklin	DOX
Erytromycin	ERY
Ethambutol	ETM
Etionamid	ETI
Fusidová kyselina	FUS
Gentamicin	GEN
Chloramfenikol	CMP
Imipenem/cilastatin	IMI
Isoniazid	INH
Josamycin	JOS
Kanamycin	KAN
Klaritromycin	CLA

Klindamycin	CLI
Kolistin	COL
Kotrimoxazol	COT
Linkomycin	LIN
Lomefloxacin	LOM
Meropenem	MEM
Metronidazol	MET
Neomycin	NEO
Netilmicin	NET
Nitrofurantoin	FUR
Norfloxacin	NOR
Ofloxacin	OFL
Oxacilin	OXA
Oxalinová kyselina	OXO
Pefloxacin	PEF
Penicilin	PEN
Piperacilin	PIP
Piperacilin/tazobaktam	PPT
Polymyxin	POL
Pyrazinamid	PYR
Rifabutin	RBT
Rifampicin	RIF
Roxitromycin	ROX
Sparfloxacin	SPR
Spektinomycin	AKS
Spiramycin	SPI
Streptomycin	STR
Sulfonamidy	SUL
Teikoplanin	TEI
Tetracyklin	TET
Tikarcilin	TIC
Tikarcilin+kyselina klavulánová	TIM
Tobramycin	TOB
Trimetoprim	TRI
Trovafoxacin	TRV
Vankomycin	VAN

## Odkazy

### Související články

- Rezistence klinicky významných bakterií k ATB volby
- Antibiotika v neonatologii
- Rezistence bakterií způsobená produkcí inaktivujících enzymů: beta laktamová antibiotika, hyperprodukce beta laktamázy, chromozomální, plazmidové beta laktamázy
- Rezistence k makrolidům a k linkosamidům (hlavní příčiny rezistence, eflux)

### Externí odkazy

- AKUTNE.CZ®** Racionální antibiotická terapie — interaktivní algoritmus + test (http://www.akutne.cz/index.php?pg=vyukove-materialy--rozhodovací-algoritmy&tid=261)
- Antibiotika (česká wikipedia)
- Antibiotická léčba dle diagnóz (https://mefanet.upol.cz/clanky.php?aid=6)

### Reference

- LOCHMANN, Otto. *Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky*. 2. vydání. Praha : BMS, 1998. 234 s.

### Zdroj

- MARTÍNKOVÁ, J, S MIČUDA a J CERMANOVÁ. *Antibiotika* [online]. [cit. 2010-02-18]. <https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/atb-bak.doc/>.

## Použitá literatura

- VOTAVA, Miroslav, et al. *Lékařská mikrobiologie obecná*. 2. vydání. Brno : Neptun, 2005. ISBN 80-86850-00-5.
- LINCOVÁ, Dagmar, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. GALÉN, 2002. ISBN 80-7262-168-8.