

- Kategorie R – rezistentní. Bakterie je definována jako rezistentní k danému antibiotiku a je vysoká pravděpodobnost selhání antibiotické léčby i při intenzivní expozici.

Je zřejmé, že výše uvedené kategorie souvisí s PD/PK definicí rezistence, tedy dávkou, způsobem aplikace a dávkovacím intervalem, farmakokinetikou daného antibiotika a v řadě případů i typem infekce (například pneumonie nebo meningitida vyvolaná *Streptococcus pneumoniae*). Bakterie *Streptococcus pneumoniae* je významným původcem bakteriálních infekcí centrálního nervového systému a dolních cest dýchacích. V případě kmenů citlivých na benzylpenicilin je možné toto antibiotikum použít v terapii, podmínkou je však stanovení citlivosti na základě MIC. BP u meningitidy je 0,06 mg/l, což znamená, že při stanovené hodnotě MIC $\geq 0,125$ mg/l, je testovaný kmen rezistentní. Benzylpenicilin v dávce 6 × 4 mil. j. lze tedy použít pro léčbu meningitidy s etiologickou rolí *Streptococcus pneumoniae* za předpokladu, že daný kmen má MIC $\leq 0,06$ mg/l. Pokud se jedná o pneumonii, tak klinicky definovaná rezistence je od hodnoty MIC 2 mg/l. Hodnoty MIC v rozmezí 0,06–2 mg/l je nutné interpretovat v závislosti na dávce benzylpenicilinu, a to následovně:

- při dávkování 4 × 2 mil. j., resp. 4 × 1,2 g i.v., jsou citlivé izoláty s MIC $\leq 0,5$ mg/l,
- při dávkování 6 × 2 mil. j. nebo 4 × 4 mil. j., resp. 4 × 2,4 g i.v., jsou citlivé izoláty s MIC ≤ 1 mg/l,
- při dávkování 6 × 4 mil. j. jsou citlivé izoláty s MIC ≤ 2 mg/l.

6

Přehled antibakteriálních látek dle jejich mechanismu účinku

6.1 Stručná historie antibioterapie

S definitivní platností prokázal tzv. Griffithův experiment, že bakterie mohou získat cizorodý genetický materiál. V roce 1928 Griffith popsal na pokusu s virulentními a avirulentními kmeny *Streptococcus pneumoniae* možnost přenosu virulence. O 10 let později McClintocková publikovala práci, která předpokládala existenci mobilních genetických elementů, a tím změnu fenotypových vlastností. Její práce nebyly řadu let brány vážně a teprve následující molekulárně-genetické experimenty prokázaly jejich platnost. Koncem 19. století byla akceptována teorie původu nakažlivých onemocnění a bylo zřejmé, že významnou roli ve zvládnutí infekce má imunitní systém člověka. Pojem imunita byl definován v roce 1910, kdy se objevil v „Index Medicus“. K prvním autorům, kteří popsali antibakteriální účinek patří Vuillemin, který v roce 1889 popsal antibiózu. Tento termín lze vysvětlit jako produkci látek mikroorganismy, které usmrcují jiné mikroorganismy. První antibakteriální látkou využitou pro léčbu bakteriální infekce byla pyocyanáza, která byla izolována z *Bacillus pyocaneus* (dnes *Pseudomonas aeruginosa*). Tato látka však měla toxické účinky a byla používána v klinické praxi jen do roku 1913. V roce 1928 popsal Fleming účinek plísně *Penicillium notatum* na kulturu *Staphylococcus aureus*, a tím i základní penicilin. Termín antibiotikum byl poprvé použit Waskmanem v roce 1941. Základní historické milníky uvádí **tabulka 9**.

Tabulka 9: Historické milníky v antibiotické léčbě

Rok	Událost
1889	Popis antibiózy
1899	Použito první antibiotikum – pyocyanáza
1910	Zaveden termín imunita
1928	Griffithův experiment
1928	Popis penicilinu
1938	Předpoklad existence mobilních genetických elementů
1941	Zaveden termín antibiotikum
1943	Zavedení penicilinu do běžné klinické praxe

Klasifikaci antibakteriálních látek podle mechanismu účinku uvádí následující přehled:

- inhibitory biosyntézy buněčné stěny,
- inhibitory biosyntézy RNA,
- inhibitory biosyntézy DNA,
- inhibitory biosyntézy proteinů,
- antimetaboly,
- látky narušující buněčnou membránu,
- oxidačně působící antibiotika.

6.2 Inhibitory biosyntézy buněčné stěny

Inhibitory biosyntézy buněčné stěny interferují se syntézou peptidoglykanu, který představuje základní strukturu bakteriální stěny u grampozitivních i gramnegativních bakterií.

Základní vlastnosti této skupiny antibiotik:

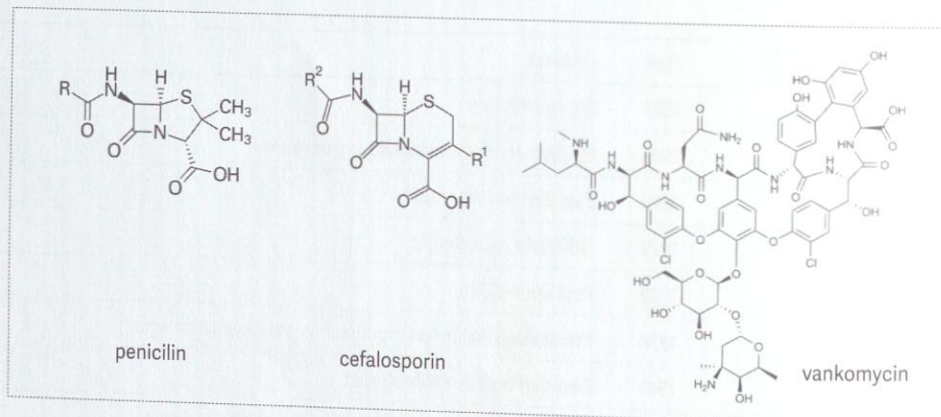
- výsledkem aktivity je buněčná lýza,
- nízká toxicita.

Příklady: peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy, glykopeptidy (obrázek 10).

6.2.1 Peniciliny

První penicilin objevený Alexandrem Flemingem v roce 1928 jako produkt plísně *Penicillium notatum* byl penicilin G (benzylpenicilin). Peniciliny jsou skupina beta-laktamových antibiotik zahrnující přírodní peniciliny (G, V a F) a semisyntetické peniciliny (obrázek 11). Základní struktura penicilinů (přírodních i semisyntetických), kyselina 6-aminopenicilanová, se skládá ze čtyřčlenného beta-laktamu

Obrázek 10: Chemické struktury vybraných inhibitorů biosyntézy buněčné stěny

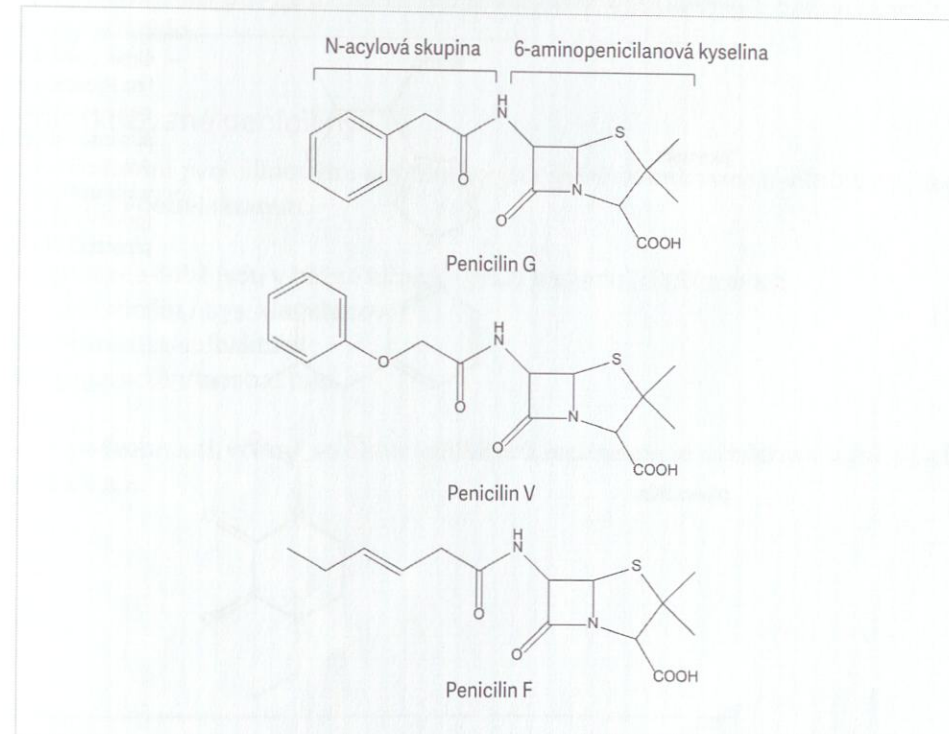


spojeného s pětičlenným thiazolidinovým kruhem. K této základní struktuře se připojuje variabilní N-acylová skupina, lišící se pro jednotlivé typy penicilinů. Z důvodů zlepšení vlastností byly přírodní peniciliny podrobeny chemické modifikaci. Takto modifikované peniciliny se nazývají semisyntetické peniciliny a byly vyvíjeny převážně kvůli následujícím třem vlastnostem:

- a) zvýšení rezistence proti účinku bakteriálních beta-laktamáz,
- b) zachování aktivity v kyselém prostředí (především v žaludku),
- c) rozšíření spektra účinku.

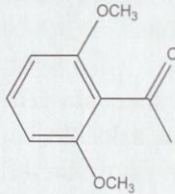
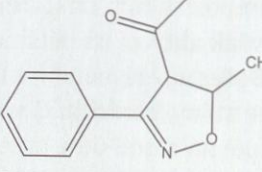
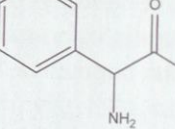
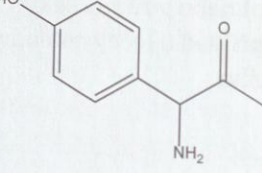
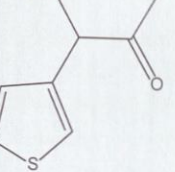
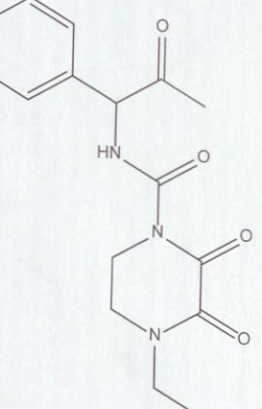
Existuje, resp. částečně existovala, celá řada semisyntetických penicilinů, například ampicilin, amoxicilin, azlocilin, karbenicilin, kloxacilin, flukloxacilin, methicilin, oxacilin, piperacilin, tikarcilin atd. Příklady některých z nich jsou uvedeny na obrázku 11. Penicilin G je první penicilinový přípravek s úzkým spektrem účinku proti grampozitivním bakteriím, zvláště grampozitivním kokům a spirochétám. Není však aktivní na většinu gramnegativních bakterií z důvodu neschopnosti projít přes vnější membránu, která je u této skupiny bakterií nedílnou součástí buněčné stěny. Penicilin G se aplikuje parenterálně (intramuskulárně nebo intravenózně) na rozdíl od v kyselém prostředí stabilního penicilinu V (fenoxymethylpenicilinu), který je podáván perorálně. Dalším příkladem přírodního penicilinu je penicilin F (2-pentenyl penicilin, flavicidin) produkovaný plísními *Aspergillus flavus*, *Aspergillus giganteus* a *Aspergillus parasiticus*. Tento penicilin se však v klinické praxi nepoužívá. V případě nedostupnosti perorálního oxacilinu, který je považován za lék první volby u komunitních infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus aureus* (například pyodermie, furunkl, karbunkl, mastitida u kojících žen) nebo v rámci sekvenční terapie (přechod z parenterální formy na perorální, například u léčby osteomyelitidy vyžadující většinou 6–8 týdnů), lze použít flukloxacilin.

Obrázek 11: Příklady přírodních penicilinů



Semisyntetické peniciliny lze charakterizovat jako širokospektrá antibiotika s účinností i na gramnegativní bakterie, například enterobakterie a pseudomonády u některých penicilinů (tabulka 10). Prvním vyvinutým širokospektrým

Tabulka 10: Příklady semisyntetických penicilinů

Semisyntetický penicilin	N-acylová skupina	Vlastnosti
methicilin		– základní antistafylokoková antibiotika, při nízkém výskytu MRSA se jedná o léky první volby stafylokokových infekcí
oxacilin		
ampicilin		– aktivní proti grampozitivním (enterokoky, streptokoky) a některým gramnegativním bakteriím (především <i>Escherichia coli</i>) – ampicilin se aplikuje parenterálně – amoxicilin je stabilní v kyselém prostředí a lze jej podávat perorálně
amoxicilin		
tikarcilin		– širokospektré peniciliny s účinností i na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – nejsou stabilní vůči účinku širokospektrých beta-laktámáz ESBL, AmpC, KPC a MBL – v klinické praxi již nejsou k dispozici (používá se pouze kombinace piperacilin/tazobaktam)
piperacilin		

penicilinem byl amoxicilin, který je chemicky blízký ampicilinu a má podobné spektrum účinku.

Výlučným rysem penicilinů je beta-laktamový kruh, jenž je zcela nezbytný pro jejich antibakteriální aktivitu. Proto se peniciliny řadí do skupiny beta-laktamových antibiotik společně s cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy, které rovněž uvedený beta-laktamový kruh obsahují. Beta-laktamová antibiotika jsou účinnými inhibitory biosyntézy buněčné stěny, jejich mechanismus účinku na molekulární úrovni však stále není zcela pochopen. Je zřejmé, že peniciliny inhibují enzym transpeptidázu. Transpeptidázou katalyzovaná reakce je důležitá součást biosyntézy bakteriální buněčné stěny zodpovědná za propojení („cross-linking“) dvou peptidoglykanových řetězců. Vzhledem k tomu, že se beta-laktamová antibiotika váží na transpeptidázu, jsou tyto enzymy nazývány penicilin vázající proteiny (Penicillin Binding Proteins – PBP). Pokud PBP vytvoří komplex s penicilinem, není již změněný enzym schopen katalyzovat transpeptidační reakci, ale buněčná stěna se stále tvoří. Takto vznikající buněčná stěna však není zpevněna peptidovými spojkami a nemá dostatečnou sílu bránit buňku před vyšším intracelulárním osmotickým tlakem, což ve výsledku vede k buněčné lýze. Nicméně nedávno bylo zjištěno, že komplex penicilinu s PBS stimuluje uvolňování autolytických enzymů, které rozpouštějí již existující buněčnou stěnu. Navíc se objevují i důkazy o tom, že penicilin by mohl stimulovat speciální proteiny nazývané bakteriální holiny, které tvoří otvory v buněčné membráně. Tato skutečnost může vést k:

- narušení membrány a úniku buněčného obsahu,
- přesunu peptidoglykanových hydroláz těmito otvory a následnému rozrušení buněčné stěny jejich účinkem.

V obou případech dochází k lýze bakteriální buňky. Z výše uvedeného je jasné, že mechanismus působení penicilinu je mnohem komplexnější, než se původně předpokládalo.

Kombinované peniciliny

Významnými penicilinovými antibiotiky jsou jejich kombinace s inhibitory bakteriálních-beta-laktámáz.

V současné době jsou v běžné klinické praxi následující přípravky:

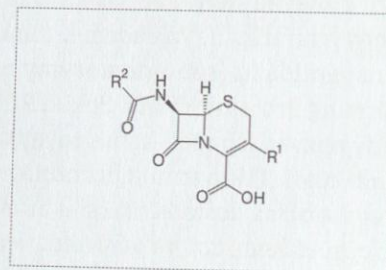
- amoxicilin / kys. klavulanová,
- ampicilin/sulbaktam,
- piperacilin/tazobaktam.

Více podrobností, včetně struktur inhibitorů rezistence, je uvedeno v kapitolách 7.1.2 a 7.2.4.

6.2.2 Cefalosporiny

Cefalosporiny patří mezi beta-laktamová antibiotika a jejich obecný vzorec je uveden na **obrázku 12**. Jako první popsal účinek cefalosporinu, resp. produktu *Cephalosporium acremonium*, Giesepe Brotzu již v roce 1945. Vývoj této skupiny antibiotik byl však zahájen až o 20 let později, nicméně v současné době se jedná o jednu z nejrozáhlejších antibiotických skupin, která je tradičně dělena do generací, jejichž stručná charakteristika je uvedena v **tabulce 11**.

Obrázek 12: Obecná struktura cefalosporinů



Tabulka 11: Základní charakteristika cefalosporinových antibiotik

Cefalosporiny	Základní vlastnosti	Nejčastější přípravky v léčebné praxi
první generace	primární aktivita na grampozitivní bakterie (stafylokoky, streptokoky), limitovaný účinek na gramnegativní bakterie	– cefalotin, cefazolin, cefalexin
druhé generace	vyšší aktivita (v porovnání s první generací) na gramnegativní bakterie, pokles účinnosti na grampozitivní bakterie	– cefuroxim – cefuroxim-axetil – cefaclor – zvláštní podskupinu představují cefamyciny, například cefoxitin, s účinkem na anaerobní bakterie (v současné době však nejsou v klinické praxi)
třetí generace	vysoká aktivita na gramnegativní bakterie (nejdou však odolné k účinku širokospektrých beta-laktamáz), slabá aktivita na grampozitivní bakterie	– cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon – ceftazidim a cefoperazon jsou účinné i na <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
čtvrté generace	vysoká aktivita na grampozitivní i gramnegativní bakterie (včetně <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	– cefepim
páté generace	aktivita na MRSA	– ceftarolin – není účinný na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a VRE – ceftobiprol – aktivita i na <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a enterokoky

Mechanismus účinku:

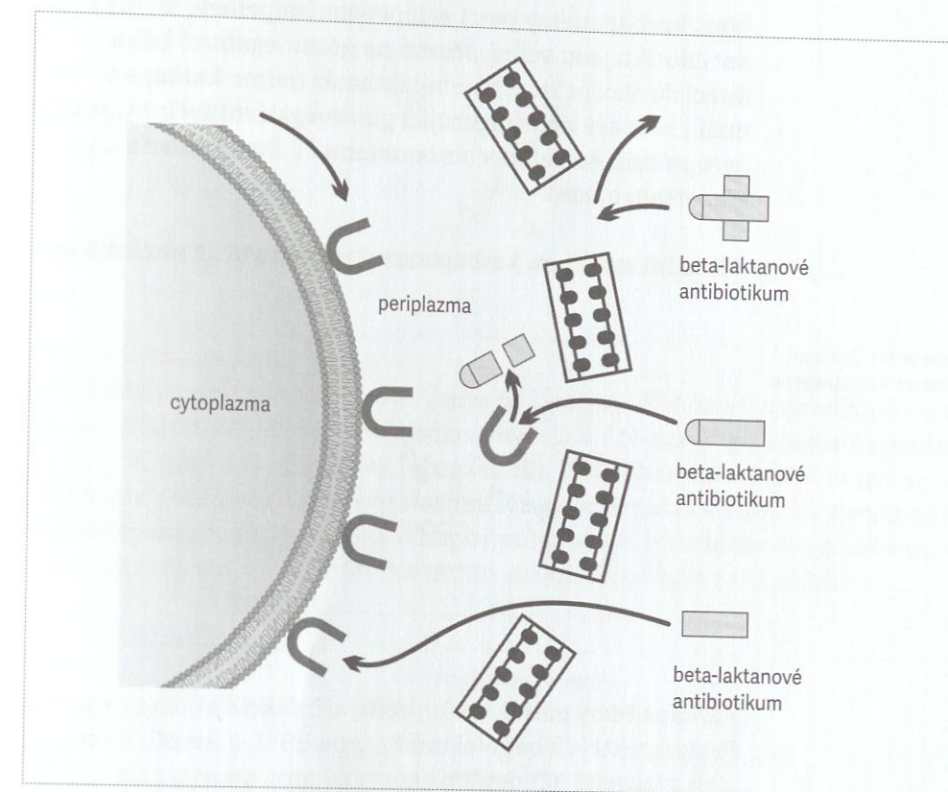
Cefalosporiny, jako všechna beta-laktamová antibiotika, inhibují biosyntézu peptidoglykanu buněčné stěny a jsou tedy baktericidní.

Rezistence k cefalosporinům, resp. obecně k beta-laktamovým antibiotikům, je podmíněna čtyřmi základními mechanismy:

- nejčastějším a nejdůležitějším mechanismem je produkce beta-laktamáz, enzymů schopných inaktivovat beta-laktamové antibiotikum,
- změna aktivního místa PBP,
- zabránění vstupu antibiotika do bakteriální buňky snížením exprese transmembránových porinových proteinů,
- zvýšená produkce efluxních pump, které odstraňují antibiotikum z bakteriální buňky.

Obecné schéma rezistence k beta-laktamovým antibiotikům je uvedeno na **obrázku 13**.

Obrázek 13: Mechanismy bakteriální rezistence k beta-laktamovým antibiotikům



Nežádoucí účinky:

Běžnými vedlejšími účinky jsou gastrointestinální potíže (průjem, nevolnost, zvracení) a bolest hlavy. Podobně jako u všech beta-laktamových antibiotik, lze tyto nežádoucí účinky charakterizovat jako méně závažné. Dále se mohou objevit alergické reakce. Možnost zkřížené alergické reakce mezi peniciliny, cefalosporiny a karbapenemy je obecně malá a vyskytuje se do 3 %.

Stejně jako peniciliny jsou i cefalosporiny kombinovány s inhibitory beta-laktamázy. Jedná se o následující přípravky:

- cefoperazon/sulbaktam,
- ceftolozan/tazobaktam,
- ceftazidim/avibaktam.

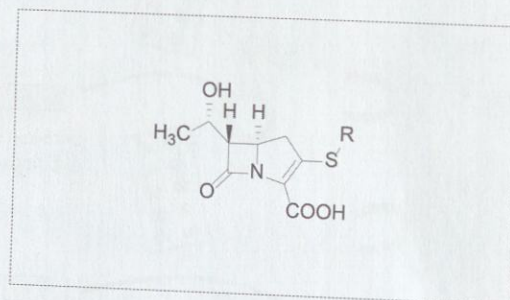
6.2.3 Monobaktamy a karbapenemy

Do skupiny monobaktamů patří antibakteriální přípravek aztreonam, v jehož spektru jsou gramnegativní bakterie, především enterobakterie a pseudomonády. V České republice se toto antibiotikum nepoužívá. V současné době je připravována kombinace aztreonamu s avibaktamem (inhibitorem bakteriálních beta-laktamázy typu ESBL, AmpC a KPC).

Mezi karbapenemy patří ertapenem, imipenem, meropenem a doripenem. Tato antibiotika jsou velmi účinná na gramnegativní bakterie, včetně kmenů s produkcí širokospektrých beta-laktamázy (mimo karbapenemázy). Ve svém spektru mají i některé nefermentující gramnegativní tyčinky, především *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a *Burkholderia cepacia* komplex (s výjimkou ertapenemu).

Základní struktura karbapenemů je uvedena na **obrázku 14**.

Obrázek 14: Základní struktura karbapenemu

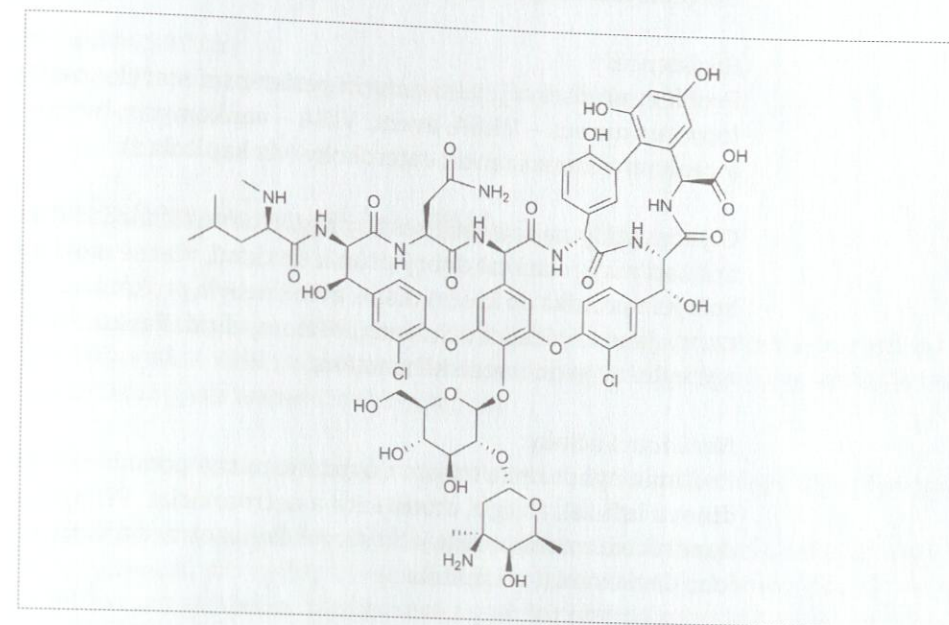


Karbapenemy patří k lékům volby u infekcí s etiologickou rolí bakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamázy typu ESBL a AmpC, jejichž produkce u bakteriálních patogenů, především enterobakterií, neustále stoupá. Tato skutečnost je důvodem stoupající spotřeby karbapenemů, které však nejsou odolné proti účinku beta-laktamázy typu MBL a KPC. V odborné literatuře jsou k dispozici studie dokumentující zvyšování rezistence *Pseudomonas aeruginosa* ke karbapenemům v souvislosti s jejich spotřebou. Další důležitou vlastností karbapenemů je aktivita na řadu nefermentujících gramnegativních bakterií (včetně *Pseudomonas aeruginosa*), s výjimkou *Stenotrophomonas maltophilia*.

6.2.4 Glykopeptidy

Glykopeptidy mají převážně baktericidní účinek na většinu grampozitivních bakterií, včetně anaerobních. V běžné klinické praxi jsou používány vankomycin a teikoplanin. Struktura vankomycinu je uvedena na **obrázku 15**.

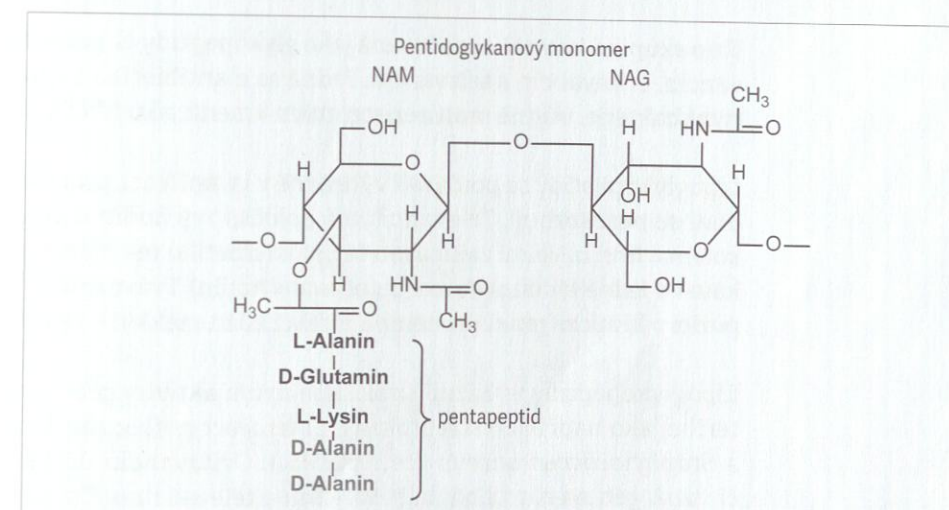
Obrázek 15: Struktura vankomycinu



Mechanismus účinku:

Inhibice syntézy buněčné stěny. Vazba na D-Alanyl-D-Alanyl znemožňuje inkorporaci NAM/NAG (*N*-acetylmuramová kyselina / *N*-acetyl glukosamin) peptidů do peptidoglykanové matrice (**obrázek 16**). Výsledkem této aktivity je chybná struktura peptidoglykanu s následnou lýzou bakteriální buňky. Z důvodu velké molekuly nejsou glykopeptidy schopny projít vnější membránou u gramnegativních bakterií, které jsou k účinku těchto antibiotik odolné, resp. rezistentní.

Obrázek 16: Struktura polymeru buněčné stěny



Spektrum účinku:

Spektrum účinku zahrnuje obecně grampozitivní bakterie, včetně multirezistentních kmenů. Glykopeptidy účinkují na stafylokoky (včetně methicilin-rezistentních kmenů jako například MRSA), streptokoky, enterokoky, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* sp., *Rhodococcus equi*, *Lactobacillus acidophilus* (ostatní druhy rodu *Lactobacillus* jsou rezistentní), *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium* sp., *Actinomyces* sp. a *Clostridium difficile*.

Rezistence:

Problém představují vankomycin-rezistentní stafylokoky (především *Staphylococcus aureus* – VRSA, event. VISA – vankomycin-interní rezistentní) a vankomycin-rezistentní enterokoky (viz kapitola 3).

Glykopeptidy nejsou vstřebávány z gastrointestinálního traktu. Po parenterální aplikaci mají relativně dobrý průnik do tkání, včetně mozkomíšního moku. Vankomycin proniká do kostní tkáně, avšak nebyla prokázána korelace mezi koncentrací a jeho klinickým účinkem u osteomyelitid. Vankomycin proniká placentou a je vylučován do mateřského mléka.

Nežádoucí účinky:

Red man syndrom (z tohoto důvodu je nutná pomalá i.v. aplikace, resp. 1–2 hodinová infuze), alergie, ototoxicita a nefrotoxicita. Při aplikaci vankomycinu je doporučeno monitorovat jeho sérové koncentrace a v případě potřeby upravit jeho dávkování (viz kapitola 8).

Klinické využití:

Závažné infekce způsobené multirezistentními grampozitivními bakteriemi, především methicilin-rezistentními stafylokoky. Vankomycin a teikoplanin je možné kombinovat s jinými antibiotiky, například beta-laktamy, aminoglykosidy a rifampicinem.

6.2.5 Lipoglykopeptidy

Tato skupina (rovněž označovaná jako glykopeptidy II. generace) zahrnuje dalbavancin, oritavancin a telavancin. Jedná se o antibiotika s účinkem na grampozitivní bakterie, včetně multirezistentních kmenů jako MRSA a VRE.

Lipoglykopeptidy se používají výhradně v i.v. aplikaci, protože při perorálním podání se neabsorbují. Televancin má poločas 7–9 hodin a postantibiotický efekt kolem 4 hodin. Velmi zajímavou farmakokinetiku má dalbavancin, který lze aplikovat v jedné týdenní dávce (poločas 204 hodin). Právě toto antibiotikum je k dispozici v klinické praxi pro terapii infekcí kůže, měkkých tkání a endokarditid.

Lipoglykopeptidy vykazují široké spektrum aktivity proti grampozitivním bakteriím jako například streptokoky, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* a *Staphylococcus aureus* včetně MRSA. Oritavancin účinkuje na VRE nesoucí *vanA* gen na rozdíl od dalbavancinu a televancinu. Dalbavancin, oritavancin

i telavancin účinkují proti *vanB*-pozitivním VRE. Televancin se používá k léčbě komplikovaných kožních infekcí a k léčbě nosokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie, s etiologickou rolí *Staphylococcus aureus*. Dávkování televancinu musí být upraveno u pacientů s renální nedostatečností z důvodu jeho vylučování ledvinami. Lipoglykopeptidy s prodlouženou dobou účinku dalbavancin a oritavancin se používají převážně k léčbě komplikovaných kožních infekcí a infekcí kožních struktur.

Nežádoucí účinky:

Nauzea, zvracení, poruchy chuti, průjem, bolesti hlavy.

6.3 Inhibitory biosyntézy RNA

Inhibitory biosyntézy RNA představují antibiotika ovlivňující transkripci inhibiči bakteriální RNA polymerázy. Do této skupiny patří rifamyciny, které lze charakterizovat jako baktericidní antibiotika.

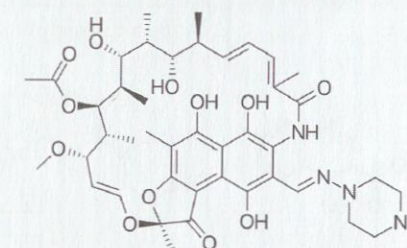
Příklady: rifampicin, semisyntetické rifamyciny – rifabutin, rifapentin, rifaximin.

V klinické praxi se používají rifampicin a rifaximin. Rifampicin nelze aplikovat v monoterapii pro rychlý vývoj bakteriální rezistence a je nutné jej kombinovat s dalším antibiotikem. Vstřebávání z gastrointestinálního traktu se u jednotlivých přípravků liší (například rifaximin se nevstřebává a lze jej z tohoto důvodu použít k selektivní dekontaminaci střeva před chirurgickým výkonem), pronikají do různých tkání a buněk, penetrují do tuberkulózních kavít, dosahují terapeutických koncentrací v abscesových dutinách a kostní tkáni. Jsou metabolizovány játry a v trávicím traktu. **Obrázek 17** dokumentuje strukturu rifampicinu.

Spektrum účinku:

Mykobakterie (léčba tuberkulózy, menší účinek na atypické mykobakterie), grampozitivní bakterie (stafylokoky, streptokoky), gramnegativní bakterie (neisserie, legionely, chlamydie, hemofily). Nejsou účinné na enterobakterie a pseudomonády.

Obrázek 17: Struktura inhibitoru biosyntézy RNA (rifampicinu)



Nežádoucí účinky:

Gastrointestinální projevy, oranžové zabarvení moči i dalších tělních tekutin.

Klinické využití:

Terapie tuberkulózy (vyhrazen rifampicin), terapie infekcí způsobených *Mycobacterium avium-intracellulare* (rifampicin, rifabutin), terapie cestovatelských průjmů vyvolaných enterotoxickými kmeny *Escherichia coli* (rifaximin). V kombinaci u chronických kloubních infekcí (například s fluorochinolony).

6.4 Inhibitory biosyntézy DNA

Účinek inhibitorů biosyntézy DNA spočívá v ovlivnění replikace, tedy kopírování DNA. Do této kategorie patří chinolony a fluorochinolony, které inhibují dva ze čtyř druhů bakteriálních topoizomeráz – topoizomerázu II (označovanou též jako gyráza) a topoizomerázu IV. Gyráza má významnou roli v tvorbě nadšroubovického vinutí DNA, které je důležité jednak pro dělení buňky (replikace), jednak při opětovném „sbalování“ DNA po transkripci různých genů. Gyráze strukturně podobná topoizomeráza IV se uplatňuje při dělení buňky a zajišťuje oddělení dceřiného vlákna od mateřské molekuly DNA při replikaci DNA. Jedná se o primárně baktericidní antibiotika. Strukturu těchto antibiotik uvádí **obrázek 18**.

Chinolony a fluorochinolony

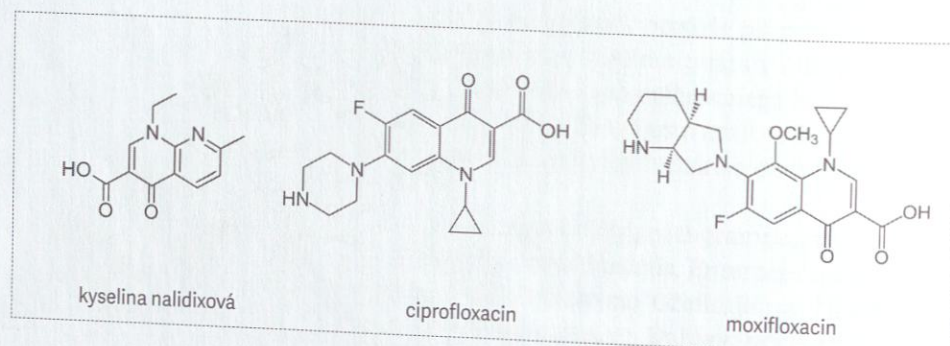
Chinolony a fluorochinolony představuje cca 20 různých sloučenin, pouze některé jsou však používány v běžné klinické praxi. Lze je dělit do tří generací:

- chinolony I. generace (nefluorované sloučeniny) – kyselina nalidixová a kyselina oxolinová (nejsou v klinické praxi),
- chinolony II. generace – fluorochinolony zahrnující norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin,
- chinolony III. generace – respirační fluorochinolony zahrnující moxifloxacin a levofloxacin.

Spektrum účinku:

Fluorochinolony jsou účinné na enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, hemofily, neisserie, *Moraxella catarrhalis*, stafylokoky, chlamydie, chlamydophily, mykoplasmata a mykobakterie. Mají omezený účinek na streptokoky, enterokoky

Obrázek 18: Vybrané inhibitory biosyntézy DNA



a anaerobní bakterie. Vyjímkou je moxifloxacin s rozšířeným účinkem na pneumokoky (respirační fluorochinolon).

Nežádoucí účinky:

Gastrointestinální potíže (zvracení, průjem), bolesti hlavy, závratě, nespavost, změny nálady, halucinace, delirium, tendinitida, ruptura šlachy, křeče – vzácné (v kombinaci s theofyllinem nebo nesteroidními antirevmatiky), alergie, eozinofilie – vzácné. Fluorochinolony jsou relativně kontraindikovány u dětí.

Klinické využití:

Terapie komplikovaných infekcí močových cest, závažných průjmových onemocnění (dysenterie, systémová salmonelóza, cholera, břišní tyfus), zánětlivých onemocnění pánve, prostatitidy a pohlavně přenosných chorob (mykoplasmové a chlamydiové), infekcí kostí, kloubů, kůže a měkkých tkání (v kombinaci s klinedamycinem), intrabdominálních infekcí v kombinaci s metronidazolem. Obecně lze fluorochinolony charakterizovat především jako antibiotika pro cílenou léčbu, tedy na základě stanovení etiologického agens a jeho citlivosti/rezistence k antibakteriálním přípravkům.

Kontraindikace:

Gravidita, kojení, děti a mladiství do 18 let (jen výjimečně u dětí – například pseudomonádové infekce dýchacích cest při cystické fibróze).

6.5 Inhibitory biosyntézy proteinů

Inhibitory biosyntézy proteinů představují antibiotika se širokým spektrem účinku ovlivňující funkci ribozomu. Některé mají vyšší toxicitu. Do této skupiny lze zařadit:

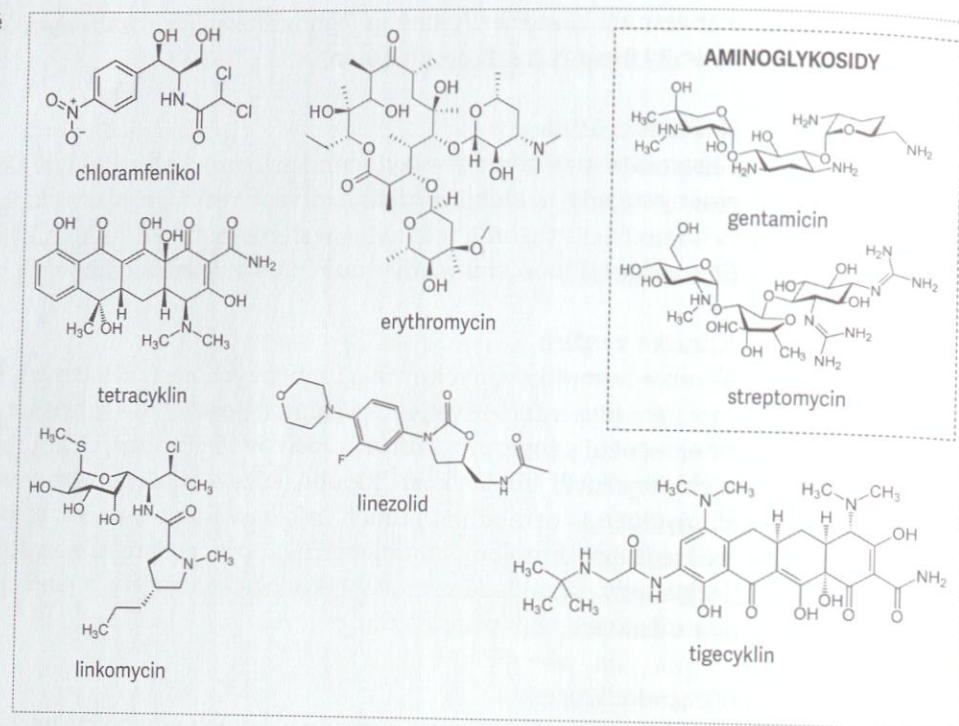
- amfenikoly,
- aminoglykosidy,
- tetracykliny,
- glycylycykliny,
- makrolidy,
- fidaxomicin,
- linkosamidy,
- oxazolidinony.

Základní chemické struktury vybraných antibiotik patřících do výše uvedených skupin jsou uvedeny na **obrázku 19**.

6.5.1 Amfenikoly

Jediný zástupce této skupiny je chloramfenikol, který byl původně izolován ze streptomycet. V současné době se jedná o plně syntetizované antibiotikum. Lze

Obrázek 19: Chemické struktury vybraných inhibitorů biosyntézy proteinů



jej charakterizovat jako historicky první širokospektré primárně bakteriostatické antibiotikum. Mechanismus účinku spočívá v inhibici proteosyntézy (blokování procesu elongace).

Spektrum účinku:

Velmi široké spektrum zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně anaerobních, spirochéty a atypické bakterie (například chlamydie, chlamydophily a mykoplasmy).

Chloramfenikol se velmi dobře vstřebává po perorální aplikaci, distribuuje se do všech tkání, včetně CNS (koncentrace v mozkomíšním moku dosahují 30–50 % sérové koncentrace). Je metabolizován v játrech a vylučován žlučí. U nemocných se selháním jater je nutná redukce dávkování.

Nežádoucí účinky:

Reverzibilní útlum kostní dřeně, fatální aplastická anémie (latence 6 měsíců, poměrně nízká frekvence výskytu) – jediná forma léčby spočívá v transplantaci kostní dřeně, interference s imunitním systémem – neaplikovat při vakcinaci. Kontraindikace v graviditě a v novorozeneckém věku (z důvodu Gray syndromu). Alergické reakce jsou vzácné.

Klinické využití:

Antibiotikum druhé a třetí volby pro terapii meningitid, mozkového abscesu, tyfu, paratyfu, moru, anthraxu, lokální využití u infekcí oka. Aplikace chloramfenikolu by měla být striktně cílená na základě pečlivé klinické rozvahy a znalosti mikrobiologických výsledků.

6.5.2 Aminoglykosidy

Jedná se o širokospektrá parenterální antibiotika, která jsou určena především pro parenterální léčbu infekcí u hospitalizovaných pacientů. Do této skupiny patří streptomycin, gentamicin, tobramycin, amikacin a netilmicin.

Mechanismus účinku:

Inhibují ribozomální translokaci, ireverzibilně se vážou na 30S ribozomální podjednotku, narušují integritu vnější membrány (uvolňování LPS a fosfolipidů) gramnegativních bakterií.

Spektrum účinku:

Enterobakterie, pseudomonády, acinetobaktery, stafylokoky, *Mycobacterium tuberculosis* (v případě streptomycinu), brucely, pasteurely, francisely, listerie (v případě gentamicinu). Nejsou účinné na anaerobní bakterie.

Nežádoucí účinky:

Ototoxicity, nefrotoxicity, neuromuskulární blokáda.

Aminoglykosidy jsou velmi často používány u nozokomiálních infekcí, a to především v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky. Nevstřebávají se z gastrointestinálního traktu. Aplikují se parenterálně (intravenózně a intramuskulárně) a většinou v jedné denní dávce. Nejčastěji používaný je gentamicin, neúčinnější je amikacin. Při jejich aplikaci je vhodné monitorovat jejich sérové koncentrace a cíleně upravovat dávkování (viz kapitola 8).

6.5.3 Makrolidy

Skupina antibiotik s 14-, 15- nebo 16členným laktonovým kruhem s jedním nebo více molekulami deoxycukrů. Do této antibiotické skupiny patří:

- erythromycin (14členný přirozený makrolid),
- klaritromycin (14členný, semisyntetický),
- roxitromycin (14členný, semisyntetický),
- spiramycin (16členný, přirozený).

Podskupinu makrolidových antibiotik tvořených 15členným laktonovým kruhem, který místo jednoho uhlíku obsahuje dusík, představují azalidy (přípravky telitromycin a azitromycin).

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy bílkovin reverzibilní vazbou na 50S ribozomální podjednotku. Makrolidy dobře pronikají do tkání, sekretů a CNS, rychle se vstřebávají z gastrointestinálního traktu.

Spektrum účinku:

Rody *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Rickettsia*, *Bordetella*, *Haemophilus*, druhy *Moraxella catarrhalis*,

Listeria monocytogenes, *Corynebacterium diphtheriae*. Specifický účinek na *Mycobacterium avium-intracellulare*. Mírná antiprotozoální aktivita (v případě spiramycinu).

Nežádoucí účinky:

Makrolidy mají nízkou toxicitu, vyskytují se obtíže postihující gastrointestinální trakt (zvracení, průjem, bolesti břicha), alergické reakce jsou vzácné.

Klinické využití:

Léčba infekcí vyvolaných atypickými bakteriemi, alternativní antibiotika u pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny, legionelóza, urogenitální infekce, gastrointestinální infekce vyvolané *Campylobacter jejuni*, eradikační léčba *Helicobacter pylori* (kombinace s dalšími léky), toxoplazmóza v graviditě (spiramycin), infekce způsobené atypickými mykobakteriemi.

Fidaxomicin

Jedná se o antibiotikum blízké makrolidům. Jeho indikací jsou infekce vyvolané *Clostridium difficile* (CDI). Účinek je baktericidní, nevstřebává se z gastrointestinálního traktu a je aplikován perorálně.

6.5.4 Linkosamidy

První linkosamid izolovaný z druhu *Streptomyces lincolnensis* byl linkomycin. V současné době se však v klinické praxi používá klindamycin. Mechanismus účinku spočívá v inhibici biosyntézy proteinů (vazba na 30S podjednotku, předčasná disociace peptidyl-tRNA z ribozomu). Linkosamidy velmi dobře pronikají do kostní tkáně a jsou léky volby v případě osteomyelitid.

Spektrum účinku:

Streptokoky, stafylokoky, většina anaerobních bakterií (aktinomycety, veillonely, fusobakterie, klostridia, peptostreptokoky, bakteroidy). Klindamycin dále účinkuje na některá protozoa (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis jirovecii*). Linkosamidy nejsou účinné na enterokoky, atypické bakterie, gramnegativní bakterie a *Clostridium difficile*.

Nežádoucí účinky:

Anafylaktické reakce, horečka, erythema multiforme, pseudomembranózní enterokolitida vyvolaná *Clostridium difficile* (CDI). Je však nutné zdůraznit, že CDI může být vyvolána řadou dalších širokospektrých antibiotik.

Klinické využití:

Infekce vyvolané anaerobními bakteriemi, infekce kostí a kloubů (artritidy, osteomyelitidy), stafylokokové infekce, streptokokové infekce měkkých tkání (klindamycin), terapie toxoplazmózy, malárie, amebózy a pneumocystózy (klindamycin). Vykazují antagonistické účinky s makrolidy a streptograminy. Klindamycin je aplikován v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky u infekcí

s pravděpodobnou etiologickou rolí bakterií s produkcí toxinů typu TSST-1 (Toxin Shock Syndrom Toxin 1 u *Staphylococcus aureus*) nebo Spe (Streptokokový pyrogenní exotoxin u *Streptococcus pyogenes*).

6.5.5 Tetracykliny

Tetracykliny jsou polyketidové sloučeniny se základním oktahydrotetracen-2-karboxamidovým řetězcem. Chlortetracyklin (aureomycin) byl izolován v roce 1940 z kmene *Streptomyces aureofaciens*. Do této skupiny lze zařadit chlortetracyklin a oxytetracyklin (přirozená antibiotika), doxycyklin, lymecyklin a minocyklin (semisyntetická antibiotika). V současné klinické praxi je k dispozici doxycyklin.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy proteinů reverzibilní vazbou na 30S podjednotku ribozomu (inhibice vazby aminoacyl-tRNA na komplex mRNA-ribosom). Jedná se o bakteriostatický účinek. Je však nutné poukázat na vysokou rezistenci u řady bakterií, především enterobakterií.

Spektrum účinku:

Mycoplasma sp., *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydo-phil pneumoniae*, *Chlamydo-phil psittaci*, *Rickettsia* sp., *Brucella* sp., *Francisella tularensis*, *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* sp., některé streptokoky, stafylokoky, enterokoky a anaerobní bakterie.

Nežádoucí účinky:

Produkty metabolismu tetracyklinů vykazují toxicitu (Fanconi syndrom, tj. potenciálně fatální onemocnění proximálních tubulů ledvin), teratogenní účinky, hepatotoxické účinky, u některých pacientů způsobují steatosu jater, fotosensitivní alergické reakce při dlouhodobém užívání, ukládání do kostí a interferen- ce s jejich růstem, poškození zubní skloviny a diskolorace zubů (kontraindikace u dětí mladších 8–12 let), fototoxicita, GIT obtíže (nauzea, zvracení, průjem), potla- čení přirozené bakteriální mikroflóry v GIT.

Klinické využití:

Infekce gastrointestinálního a urogenitálního traktu, kapavka (zvláště u pacientů alergických na beta-laktamy a makrolidy), cholera (*Vibrio cholerae*), antibiotikum volby (doxycyklin) při léčbě infekcí způsobených chlamydiemi, chlamydophila- mi, mykoplasmaty, ureaplasmaty, rickettsiemi, spirochétami, Lymeské borreliózy, moru, malárie, některých zoonóz (tularémie, brucelózy, yersiniózy), těžkých fo- rem akné a profylaxi antraxu.

6.5.6 Glycylcykliny

K relativně novějším antibakteriálním léčivům patří tigecyklin ze skupiny glycylcyklinů. Toto antibiotikum je semisyntetickým derivátem minocyklinu s účinkem na úrovni syntézy proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 30S. Spektrum účinku zahrnuje grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně multirezistentních kmenů. Za velmi významný lze považovat jeho efekt na enterobakterie s produkcí širokospektrých beta-laktamáz ESBL a AmpC, methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky. Na druhé straně je však nutné zdůraznit, že nelze očekávat účinek v případě infekcí s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* komplex, *Proteus* sp., *Providencia* sp. a *Morganella* sp.

Tigecyklin s účinností na grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně multirezistentních kmenů, patří k důležitým antibakteriálním léčivům. Bouchillon a kol. ve své multicentrické studii prokázali velmi dobrou účinnost tigecyklinu na souboru 3 049 bakteriálních izolátů na základě výsledku, že koncentrace 1 mg/l inhibovala 90 % testovaných izolátů (s výjimkou *Pseudomonas aeruginosa*), včetně methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus*, vankomycin-rezistentních enterokoků a enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz. Na základě výsledků studie realizované v letech 2008–2010 ve Fakultní nemocnici Olomouc lze rovněž potvrdit nízkou úroveň rezistence k tigecyklinu ($\leq 5\%$) u častých bakteriálních původců intraabdominálních infekcí a pneumonií (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) u pacientů v intenzivní péči.

Je zřejmé, že tigecyklin patří k účinným alternativám antibiotické léčby. Na základě praktických zkušeností lze předpokládat, že jeho indikace nemusí být omezena jen na infekce kůže, měkkých tkání a komplikované intraabdominální infekce, ale může být rozšířena i na nozokomiální pneumonie.

6.5.7 Oxazolidinony

V běžné klinické praxi je linezolid. Jedná se o širokospektré antibiotikum s účinkem na stafylokoky, streptokoky a enterokoky, včetně multirezistentních kmenů jako MRSA a VRE. Váže se na 50S ribozomální podjednotku a jeho účinek je bakteriostatický. Dalším přípravkem z této skupiny je tedizolid.

V běžné klinické praxi se používá linezolid a jeho aplikace je většinou cílená na základě klinické diagnózy a mikrobiologického vyšetření (především u infekcí s etiologickou rolí MRSA a VRE). Relativně nové antibiotikum tedizolid, ve formě fosfátového proléčiva, se používá primárně k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur u dospělých.

6.5.8 Streptograminy

Streptograminy jsou novější skupina primárně bakteriostatických antibiotik s účinností na pneumokoky, stafylokoky a enterokoky odvozená od pristinamycinu. V současné době slouží jako rezervní antibiotika. Pro klinickou praxi je k dispozici quinupristin-dalfopristin.

Tato antibiotika jsou efektivní proti vankomycin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus* (VRSA) a vankomycin-rezistentním kmenům *Enterococcus faecium*. Druhy *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum* a *Enterococcus casseliflavus* jsou primárně rezistentní.

Mezi streptograminy patří quinupristin-dalfopristin, pristinamycin a virginamycin.

6.6 Antimetabolity

Tyto antibakteriální přípravky zahrnují kompetitivní inhibitory klíčových enzymů, které mimikují substrát cílového enzymu (obrázek 20). Do této skupiny lze zařadit sulfonamidy, které inhibují syntézu kyseliny listové, která je nezbytná pro biosyntézu DNA a RNA.

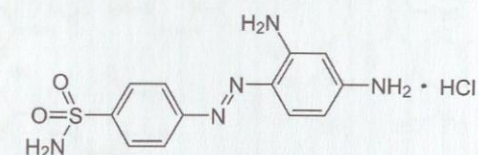
Sulfonamidy

Sulfonamidy jsou syntetické antibakteriální látky. V České republice nejsou samotné sulfonamidy registrovány, používají se jen ve speciálních případech (například v terapii toxoplazmózy). V běžné klinické praxi je k dispozici kotrimoxazol (kombinace trimethoprimu a sulfametoxazolu v poměru 1 : 5 se synergickým účinkem). Mechanismus účinku spočívá v inhibici metabolismu kyseliny listové. Sulfonamidy se vstřebávají z gastrointestinálního traktu, mají dobrou distribuci do tkání i tělních tekutin včetně mozkomíšního moku.

Spektrum účinku:

Stafylokoky, enterobakterie, hemofily, neisserie, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Plasmodium* sp., *Toxoplasma gondii*, *Yersinia enterocolitica*, *Pneumocystis jirovecii*, *Burkholderia cepacia* komplex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Listeria monocytogenes*.

Obrázek 20:
Chemická struktura
antimetabolitu
prontosilu



Klinické využití:

Infekce močových cest, lék volby u infekce způsobené *Pneumocystis jirovecii* (včetně profylaxe u imunokompromitovaných pacientů a AIDS), léčebná alternativa u infekcí s etiologickou rolí *Burkholderia cepacia* komplex a *Stenotrophomonas maltophilia*.

6.7 Látky narušující buněčnou membránu

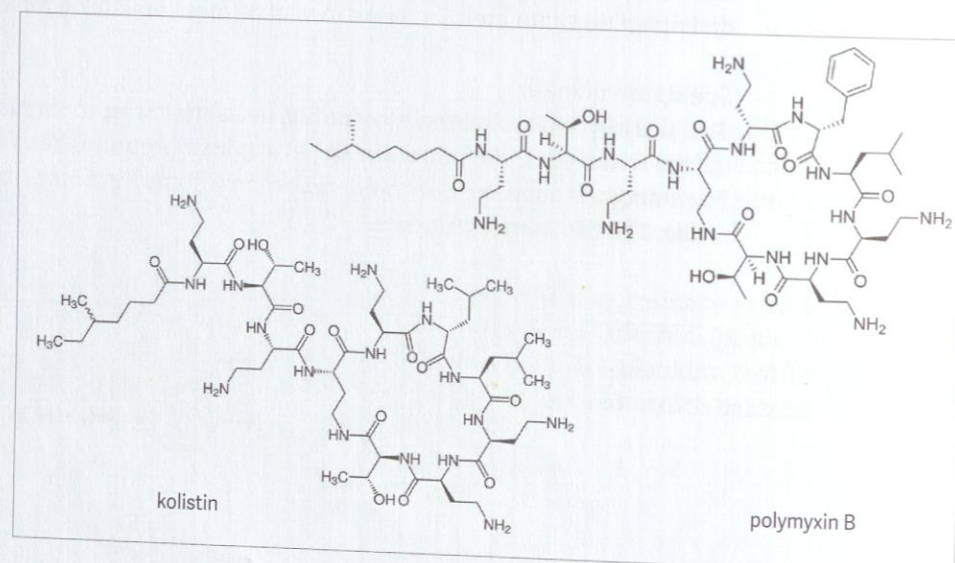
Buněčná membrána je pro bakteriální buňku naprosto nezbytná. Odděluje vnitřní prostředí buňky od okolí a současně zde probíhá mnoho klíčových buněčných procesů. Buněčná membrána je proto velmi zajímavým cílem pro antibiotika. Obecně lze deklarovat, že pro bakterie je poměrně obtížná tvorba rezistence vůči antibiotikům cílícím na buněčnou membránu. K antibakteriálním látkám s účinkem na buněčnou membránu patří polypeptidy a lipopeptidy.

6.7.1 Polypeptidy

Antibiotika způsobující změny v permeabilitě membrány vedou ke ztrátě důležitých metabolitů nebo přímo způsobují buněčnou lýzu. Do této skupiny patří cyklická polypeptidová antibiotika s hydrofobním lineárním řetězcem, polymyxin B a kolistin (polymyxin E), které jsou produkty *Bacillus polymyxa*. Struktura těchto antibakteriálních přípravků je uvedena na **obrázku 21**.

Mechanismus účinku spočívá v interakci s lipopolysacharidy s následným poškozením permeability zevní membrány gramnegativních bakterií (viz kapitola 3). Polymyxiny nejsou absorbovány střevním traktem, aplikují se parenterálně nebo inhalačně.

Obrázek 21: Antibiotika narušující bakteriální buněčnou membránu



Spektrum účinku:

Enterobakterie, pseudomonády, acinetobaktery, stenotrophomonády.

Klinické využití:

Vyhrazená antibiotika („last line“) pro léčbu infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi, včetně kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a karbapenamáza-pozitivních enterobakterií. V klinické praxi se používá kolistin, a to v parenterální i inhalační aplikaci.

Nežádoucí účinky:

Závratě, nefrotoxicita a neurotoxicita, vzácně anafylaktický šok.

6.7.2 Lipopeptidy

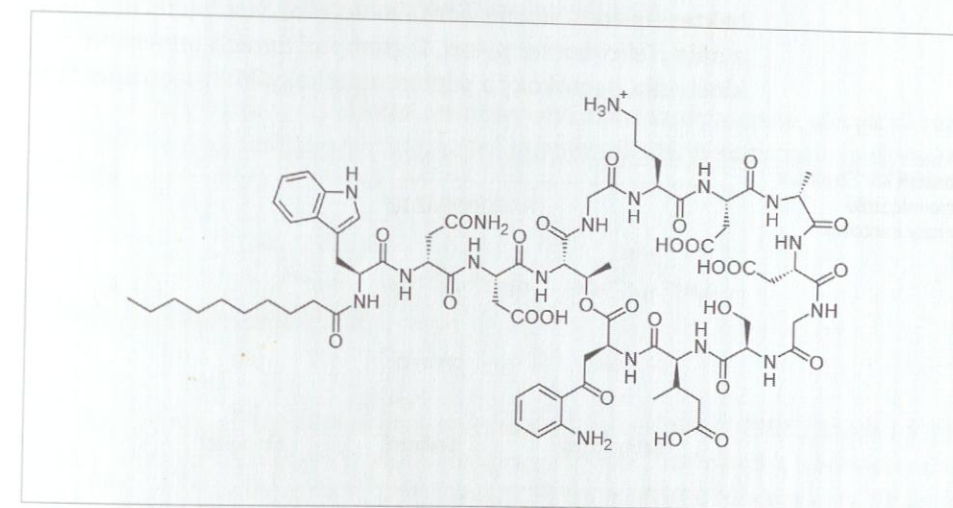
Do této antibiotické skupiny patří daptomycin, objevený koncem 20. století jako fermentační produkt plísně *Streptomyces roseosporus*. Pro své vlastnosti a spektrum účinku rozšiřuje možnosti léčby závažných grampozitivních infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny.

Daptomycin je 13členný aminokyselinový cyklický lipopeptid s vedlejším 10členným uhlíkovým řetězcem (**obrázek 22**). Mechanismus účinku spočívá v jeho vazbě na cytoplasmatickou membránu grampozitivních bakterií, podmíněnou přítomností iontů vápníku. Tato vazba inaktivuje funkce, jež jsou pro bakteriální buňku nepostradatelné, a bakterie je usmrcena.

Spektrum účinku:

Daptomycin je účinný pouze na grampozitivní bakterie. Vykazuje aktivitu proti enterokokům (včetně vankomycin-rezistentních enterokoků), stafylokokům (včetně MRSA), streptokokům a korynebakteriím. Je aktivní i na perzistující bakteriální buňky.

Obrázek 22: Struktura daptomycinu



Klinické využití:

Infekce kůže a kožních struktur způsobené grampozitivními bakteriemi, infekce krevního řečiště a endokarditidy způsobené *Staphylococcus aureus*. Vzhledem k silné vazbě na plicní surfaktanty není daptomycin vhodný k léčbě pneumonie.

Nežádoucí účinky:

Myopatie, která postihuje kosterní svalstvo (ne srdeční sval) a projevuje se myalgemi, svalovou slabostí nebo křečemi a zvýšenou hladinou kreatinkinázy. Riziko myopatie se výrazně zvýší při rozložení denní dávky do několika dílčích dávek. Výjimečně se vyskytuje rabdomyolýza (nekróza svalových buněk), neuropatie, léková horečka, eozinofilní pneumonie a nefrotoxicita.

6.8 Oxidačně působící nitroheterocyklická antibiotika

Nitroheterocyklická antibiotika působí jako proléky (prodrugs). Po vstupu do bakteriální buňky dochází k enzymatické redukci nitroskupiny (přijetí jednoho či dvou elektronů) za vzniku nestabilních radikálů. Tyto radikály se poté váží na proteiny a nukleové kyseliny, čímž dojde k zablokování jejich funkcí. K těmto antibakteriálním přípravkům lze zařadit nitroimidazoly a nitrofurany (obrázek 23).

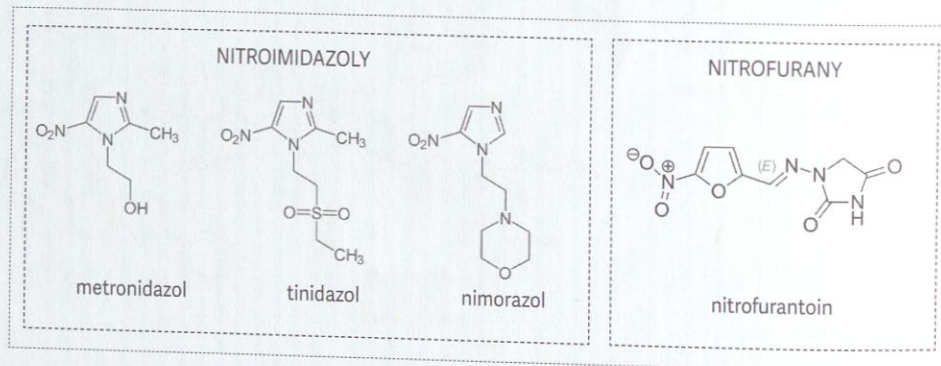
6.8.1 Nitroimidazoly

V běžné klinické praxi je především metronidazol. Druhý přípravek z této skupiny, ornidazol, se v současnosti již nepoužívá.

Spektrum účinku:

Nitroimidazoly vykazují aktivitu především proti gramnegativním anaerobním bakteriím rodů *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bilophila*, *Gardnerella* a dále *Helicobacter pylori*. Z grampozitivních anaerobních bakterií jsou citlivá klostridia, peptokoky a peptostreptokoky. Mikroaerofilní streptokoky, aktinomy-

Obrázek 23: Struktura nitroimidazolů a nitrofurantoinu



cety, propionibakterie, bifidobakterie a laktobacily citlivé nejsou. Nitroimidazoly jsou navíc aktivní proti některým prvokům, například *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*, *Balantidium coli* a *Blastocystis hominis*.

Klinické využití:

Nitrobřišní infekce, infekční onemocnění pánve u žen, bakteriální vaginózy, abscesy v různé lokalizaci, smíšené anaerobní a aerobní infekce, klostridiové kolitidy (*Clostridium difficile*), infekce vyvolané *Helicobacter pylori*, profylaxe chirurgických výkonů v oblasti vaginy nebo tlustého střeva.

Nežádoucí účinky:

Metronidazol je většinou dobře snášen, mohou se vyskytnout nespecifické nežádoucí projevy (nauzea, bolesti břicha a hlavy, exantém, závratě), občas nepříjemná kovová pachuť v ústech. Výjimečně neurotoxické projevy, periferní neuropatie a poruchy CNS. Častý antabusový efekt při současném podání metronidazolu a alkoholu. Kancerogenita a mutagenita metronidazolu pozorovaná u pokusných hlodavců nebyla u člověka prokázána, nicméně podání metronidazolu ženám je kontraindikováno v průběhu prvního trimestru gravidity.

6.8.2 Nitrofurany

Do této skupiny patří nitrofurantoin, který se velmi často používá v léčbě močových infekcí, především komunitních.

Spektrum účinku:

Nitrofurantoin je účinný na grampozitivní i gramnegativní bakterie způsobující uroinfekce, u některých bakterií se však vyskytuje přirozená rezistence, například v případě *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Klinické využití:

Především léčba komunitních infekcí močových cest.

Nežádoucí účinky:

Nespecifické projevy, například nechutenství, nauzea, dyspepsie, alergické reakce, vzácně orgánová poškození (akutní pneumonitida, hepatopatie, polyneuropatie).

6.9 Antituberkulotika

K důležitým bakteriálním onemocněním patří tuberkulóza (TBC), která i v současné medicíně představuje velmi závažný problém. Značná část lidské populace je nakažena původcem TBC, tedy bakterií *Mycobacterium tuberculosis*. Příznaky

TBC se klinicky projeví asi u 10 % infikovaných osob a ročně umírají 3 miliony lidí. Nezbytnou součástí terapeutického přístupu k TBC je aplikace antituberkulotik, která se kombinují z důvodu možné rezistence *Mycobacterium tuberculosis* a současně jako prevence vývoje odolnosti mykobakterií. Zvláště velké nebezpečí představují multirezistentní a extrémně rezistentní kmeny, které významně komplikují terapii tuberkulózy, například až trojnásobným prodloužením délky léčby. Hlavní problémy léčby TBC lze definovat následujícími body:

1. *Mycobacterium tuberculosis* je rezistentní vůči imunitnímu systému, dokáže přežít v lidských buňkách, včetně makrofágů.
2. *Mycobacterium tuberculosis* je rezistentní vůči většině antibiotik (vyjma aminoglykosidů, fluorochinolonů a rifampicinu) z následujících důvodů:
 - specifické složení buněčné stěny, které brání vstupu antibiotik do bakteriální buňky,
 - exprese několika transmembránových exportních proteinů, které pumpují antibiotikum ven z bakteriální buňky.
3. V každé populaci *Mycobacterium tuberculosis* se vyskytuje několik bakteriálních buněk geneticky rezistentních vůči jakémukoliv antituberkulotiku. Je například odhadováno, že jedna buňka *Mycobacterium tuberculosis* z milionu je rezistentní vůči isoniazidu (INH). Výsledkem je, že léčba INH je zpočátku účinná (INH zabije citlivé bakterie), ale později se efektivita INH snižuje, protože přibývá rezistentních mutant, které se mohou nerušeně dělit a zůstávají v místě infekce.

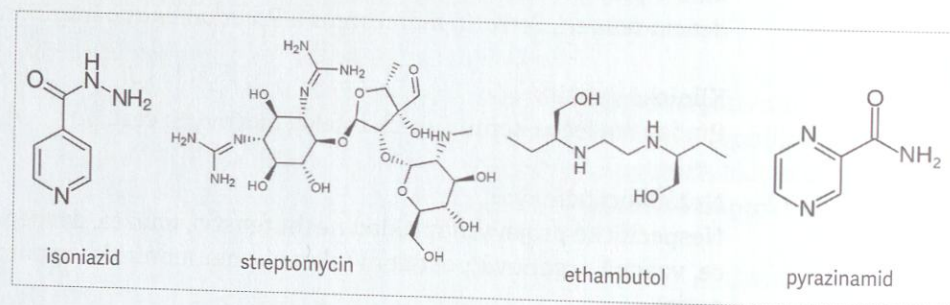
Z výše uvedených důvodů se pro léčbu tuberkulózy používá kombinovaná terapie, při které se podává současně několik léčivých přípravků. Antituberkulotika dělíme do dvou základních skupin:

- antituberkulotika první volby (obrázek 24),
- antituberkulotika druhé volby (obrázek 25).

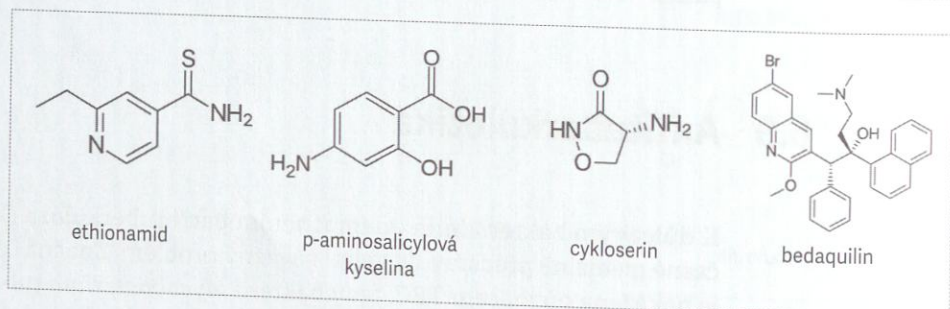
Mezi antituberkulotika první volby patří:

- isoniazid (obrázek 24),

Obrázek 24:
Antituberkulotika
první volby



Obrázek 25:
Antituberkulotika
druhé volby



- streptomycin (obrázek 24),
- rifampicin (obrázek 17),
- ethambutol (obrázek 24),
- pyrazinamid (obrázek 24).

Mezi antituberkulotika druhé volby patří:

- ethionamid (obrázek 25),
- cykloserin (obrázek 25),
- p-aminosalicylová kyselina (PAS) (obrázek 25),
- kapreomycin,
- C8-methoxyfluorochinolony: gatifloxacin, moxifloxacin (obrázek 18),
- bedaquilin (obrázek 25) – pro multirezistentní kmeny *Mycobacterium tuberculosis* může být antituberkulotikem první volby.

6.9.1 Antituberkulotika první volby

Isoniazid (INH) je hydrazid kyseliny isonikotinové, který vykazuje selektivní antibakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* (není aktivní na *Mycobacterium avium-intracellulare*). INH je bakteriostatický pro dormantní bakterie a baktericidní proti aktivně metabolizujícím, dělícím se bakteriím. Je aktivní při velmi nízké koncentraci (MIC *Mycobacterium tuberculosis* je cca 50 µg/l). INH inhibuje biosyntézu mykolové kyseliny (mastná kyselina s velkou molekulovou hmotností a rozvětveným řetězcem, která tvoří estery se sacharidy). Mykolová kyselina je důležitá součást buněčné stěny *Mycobacterium tuberculosis*. INH je v podstatě prolék, musí být enzymaticky aktivován (kataláza-peroxidáza).

Rifampicin je širokospektré antibiotikum (MIC pro *Mycobacterium tuberculosis* má hodnotu 200 µg/l) s aktivitou i proti *Mycobacterium avium-intracellulare* (derivát rifampicinu rifabutin je však zde aktivnější) a *Mycobacterium leprae*.

Ethambutol vykazuje selektivní antibakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* a dalším mykobakteriím, včetně *Mycobacterium avium-intracellulare*. Mechanismus účinku spočívá v inhibici biosyntézy arabinogalaktanu (součást buněčné stěny). Cílovým enzymem je arabinosyl transferáza.

Pyrazinamid je aktivní na *Mycobacterium tuberculosis*. Není však aktivní v případě *Mycobacterium avium-intracellulare* (stejně jako INH). Pyrazinamid je proléková forma, jeho aktivní forma je pyrazinová kyselina. Pyrazinamid je po vstupu do buňky *Mycobacterium tuberculosis* hydrolyzován pyrazinamidázou na pyrazinovou kyselinu, která je exportována ven z buňky. V kyselém prostředí je kyselina pyrazinová protonovaná, tudíž lipofilní a opět vstupuje do *Mycobacterium tuberculosis*, kde inhibuje biosyntézu mykolové kyseliny (podobně jako INH, ale jiným mechanismem). Proto je pyrazinamid aktivní pouze v kyselém prostředí, například na okrajích nekrotické tuberkulotické tkáně, kde zánětlivé buňky produkují kyselinu mléčnou.

Streptomycin je aminoglykosidové antibiotikum s výhradní indikací v léčbě tuberkulózy. Stejně jako ostatní aminoglykosidy, inhibuje streptomycin translaci (biosyntézu) proteinů tak, že se váže na 16S rRNA podjednotku a interferuje s vazbou formyl-methionyl-tRNA na 30S podjednotku.

6.9.2 Antituberkulotika druhé volby

Ethionamid je relativně lipofilní ethylthioisonikotinamid. Má selektivní aktivitu na *Mycobacterium tuberculosis* (jako INH) a *Mycobacterium leprae* (lék druhé volby). Podobně jako INH inhibuje biosyntézu mykolové kyseliny. Podobně jako u pyrazinamidu i ethionamid je proléková forma, která musí být enzymaticky aktivovaná a poté inhibuje enoyl-ACP reduktázu.

Cykloserin je analog D-alaninu. Inhibuje inkorporaci D-alaninu do peptidoglykanu buněčné stěny. Cykloserin inhibuje kromě *Mycobacterium tuberculosis* také některé grampozitivní (například *Staphylococcus aureus*, enterokoky a nokardie) i gramnegativní bakterie (například *Escherichia coli*) a chlamydie.

P-Aminosalicylová kyselina (PAS) je bakteriostatické antituberkulotikum se selektivním účinkem na *Mycobacterium tuberculosis*. Blokuje biosyntézu kyseliny listové inhibicí inkorporace PABA (kyselina paraaminobenzoová).

Kapreomycin je cyklický peptid aktivní proti *Mycobacterium tuberculosis*. V mnoha ohledech je podobný aminoglykosidům.

Fluorochinolony jsou širokospektrá antibiotika s aktivitou i na mykobakterie. Proti *Mycobacterium tuberculosis* jsou nejaktivnější C8-methoxyfluorochinolony (gatifloxacin, moxifloxacin). Moxifloxacin může být antituberkulotikem první volby.

Bedaquilin je po 40 letech první nové antituberkulotikum. Je selektivní proti *Mycobacterium tuberculosis* a vykazuje baktericidní účinek. Bedaquilin inhibuje mykobakteriální ATP syntázu blokováním protonových kanálů. Bedaquilin je používán exkluzivně proti pulmonární formě tuberkulózy vyvolané multirezistentním kmenem, a to vždy v kombinaci s alespoň třemi dalšími antituberkulotiky.

Delamanid byl v roce 2014 schválený v Evropě pro léčbu MDR aktivní tuberkulózy v kombinaci s dalšími antituberkulotiky. Delamanid inhibuje biosyntézu mykolové kyseliny a řadí se k nitroimidazolům.

Pretomanid je experimentální antituberkulotikum s komplexním mechanismem účinku.

7

Vývoj nových antibiotik

Následující kapitola se snaží alespoň částečně odpovědět na otázku proč je třeba vyvíjet nové antibakteriální látky a jaké jsou možnosti tohoto vývoje.

7.1 Důvody vývoje nových antibakteriálních látek

Hlavní důvody nutnosti vývoje nových antibakteriálních látek lze definovat následujícími body:

- stoupající rezistence bakterií k antibakteriálním látkám, která podmiňuje neúčinnost stávajících antibiotik,
- potřeba vývoje nových léčiv proti bakteriím, u nichž je spektrum vhodných antibiotik omezené,
- potřeba vývoje nových léčiv s lepšími vlastnostmi, jako jsou nižší toxicita, méně vedlejších nežádoucích účinků a vhodnější farmakokinetické vlastnosti.

Vzhledem k dramatickému nárůstu výskytu rezistentních bakterií je antibiotická rezistence hlavním důvodem, proč je nutné vyvíjet nová antibakteriální léčiva.

Obrázek 26: Pokles počtu nových antibiotik uvedených do praxe a nárůst rezistence

