

Současné možnosti „starších“ antibiotik v terapeutické praxi

Jiří Havlík

1. infekční klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova Praha

Starší antibiotika byla poznána do roku 1957 a jde vesměs o přirozené produkty bakterií nebo plísní. I když čas omezil jejich význam a četnost předepisování, zůstávají stále účinná u mnoha onemocnění. Aby nedocházelo k narůstání rezistence na ně, je třeba je správně indikovat a podávat v dostatečně velké dávce po správnou dobu.

Klíčová slova: přirozená antibiotika, semisyntetická antibiotika, rezistence, inhibitory betalaktamáz.

PRESENT LIMITS OF „OLDER“ ANTIBIOTICS IN THERAPEUTIC ROUTINE

Older antibiotics were discovered since 1957 and they usually are natural products of bacteria or fungi. Although they got limits in importance and prescription with time, they still remain effective in many diseases. Should resistance to them not increase, it is necessary to use proper indications and to administer them in adequate dose for the proper time period.

Key words: natural antibiotics, semi-synthetic antibiotics, resistance, beta-lactamase inhibitors.

Objevování antibiotik, tj. antibakteriálně působících látek produkovaných mikroby nebo plísněmi, probíhalo v několika časových etapách. První takové poznatky patří do antibiotické historie. Ne každý náš lékař ví, že prvními autory, kteří takový účinek popsali, byli čeští badatelé – mikrobiolog Honl a dermatolog Bukovský. Ti publikovali v Čechách v roce 1898 a v Německu v Zentralblatt fuer Bakteriologie práci o úspěšné léčbě 100 pacientů s bérčovými vředy lokálně příkládaným extraktem ze starších kultur *Bacillus pyocyaneus*. Toto prvenství českých autorů je zahraničními autory opakovaně citováno⁽¹⁾. Snad stojí za zmínku, že uvedená pyocyanáza byla součástí Anginolek, které se používaly až do konce třicátých let ve formě tablet a spreji k místnímu léčení zánětu mandlí⁽⁵⁾. Ani objev penicilinu Flemingem v roce 1928 neznamenal ještě začátek antibiotické éry. Dalším objeveným antibiotikem byl tyrotricin (směs gramicidinu a tyrolidinu), který v roce 1939 v New Yorku izoloval Dubos z kultury *Bacillus brevis*. Toto antibiotikum bylo pro systémové humánní použití toxické, ale mělo dobrý léčebný efekt při lokálním použití. Teprve práce Floreyho a Chaina, které začaly v roce 1940 a ověřovaly Flemingovy nálezy, znamenají vstup do nové terapeutické éry. Zjistili, že penicilin, produkt z *Penicillium notatum*, má skutečně mohutný baktericidní efekt na pyogenní streptokoky. Soustředili se na vypracování takové kultivační metody, která by umožnila získat dostatečné množství penicilinu k léčbě lidí. K tomu došlo 12. 2. 1941, kdy byl úspěšně léčen policista v Oxfordu. Když krátce poté bylo s podobným výsledkem léčeno dalších pět nemocných, byla okamžitě zahájena průmyslová výroba penicilinu ve Velké Británii i USA^(3, 6). Vždyť v té době šlo zvláště o zdravotnické použití ve válce! Snad je vhodné připomenout, že zásluhou prof. Rašky se informace o penicilinu publikované v časopisu Lancet, dostaly k mikrobiologům farmaceutické firmy Fragner v Horních Měcholupích – dnes Léčiva. Ti zahájili studii plísní s předpokládanou produkcí antibakteriálních látek.

Z některých penicilií získali látku, kterou nazvali Mykoin BF 510, která byla značně podobná americkému penicilinu. Již v roce 1945 bylo tímto přípravkem úspěšně léčeno několik pacientů s osteomyelitidou, abscedující pneumonií, pyopneumotoraxem, či bakteriální meningitidou a léčebný postup byl

publikován v Časopise lékařů českých. Z ekonomických důvodů byla přijata nabídka ze Spojených Států (akce UNRRA) k dodání přístrojového vybavení továrny na výrobu penicilinu v Roztokách u Prahy. Zřejmě proto byla proto zastavena práce na dalším vývoji Mykoinu⁽⁵⁾. Objev, že plísně mohou produkovat antimikrobiálně působící látky, vedl k rozsáhlému výzkumu všech v té době známých plísní i mikrořů. Během několika let byly takto získány stovky takových antibiotických působků. Ale jen nemnohé z nich našly terapeutické použití v humánní medicíně.

Četné byly toxické nebo měly závažná nežádoucí působení, u dalších bylo získání dostatečného množství značně obtížné a nákladné. Do roku 1957 bylo objeveno a do praxe zavedeno 9 přirozených antibiotik (tabulka 1), z nichž většina se dosud používá a ty můžeme označit jako „starší“⁽²⁾.

V době svého objevu a zavedení do léčebného používání pokrývala tato antibiotika původce většiny bakteriálních nákaz, neboť rezistence patogenů byla v té době vyjímečná. Přes svoji terapeutickou úspěšnost měla však i tato hromadně vyráběná antiinfektiva některé méně výhodné vlastnosti. Většina udržovala účinné koncentrace v séru i v tkáních poměrně krátkou dobu a bylo proto nutné podávat je často, většinou každých 6 hodin. Tak tomu je u benzylpenicilinu, tetracyklinů, chloramfenikolu i erytromycinu. Po některých docházelo někdy i k závažnému nežádoucímu působení – jako hluchotě po streptomycinu, poruchám krvetvorby po chloramfenikolu, růstovým změnám kostí a zubů po tetracyklinech, nefrotoxicitě po vankomycinu. Nebo přes výhodné vlastnosti byla v té době výroba drahá – cefalosporin C. Proto farmaceutičtí bio-

Tabulka 1. „Starší“ antibiotika objevená do roku 1957

Penicilin	<i>Penicillium notatum</i>	1928–1940
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Chloramfenikol	<i>Streptomyces venezuelae</i>	1947
Chlortetracyklin	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	1948
Cefalosporin C	<i>Cephalosporium</i> sp.	1948
Oxytetracyklin	<i>Streptomyces rimosus</i>	1950
Erytromycin	<i>Streptomyces erythreus</i>	1952
Spiramycin	<i>Streptomyces ambofaciens</i>	1954
Vankomycin	<i>Streptomyces orientalis</i>	1956

chemici usilovali o poznání struktury přirozených antibiotik, zda není možné je chemickou cestou připravit levněji nebo zda jejich modifikací nelze připravit látky s výhodnějšími nebo potřebnějšími vlastnostmi. Tím, že se to zdařilo, začíná dosud trvající éra semisyntetických, či dokonce syntetických antibiotik⁽⁴⁾. V roce 1957 v laboratořích firmy Beecham byla připravena kyselina 6-aminopenicilánová. Na její volnou aminoskupinu bylo možné navazovat nové řetězce, čímž vznikaly peniciliny s novými vlastnostmi. Koncem padesátých let minulého století narůstala rezistence stafylokoků, jejichž enzym penicilináza hydrolyzoval penicilin. Již 1960 byl připraven první protistafylokokový penicilin pro parenterální použití – meticilin a zakrátko i isoxazolil peniciliny s podobným účinkem (oxacilin, kloxacilin, flukloxacilin) pro použití parenterální i perorální. Pro ambulantní praxi s potřebou p. o. léčby streptokokových nákaz byl významný objev fenoxymetylpenicilinu – označovaného jako V-PNC. Konečně v roce 1961 byl syntetizován první širokospektrý penicilin – ampicilin – pro aplikaci ústí i v injekční formě, který je účinný jak na gram+, tak i na gram- mikroby – pokud neprodukují betalaktamázy.

Mezi léty 1967–1971 byly připraveny karbenyl- a ureido-peniciliny, které mají širokou účinnost na gram- mikroby včetně pseudomonád⁽³⁾. V té době byla již objevena v laboratořích firmy Eli Lilly kyselina 7-aminocefalosporánová, která má více možných vazebných míst pro postranní řetězce. Během několika let bylo připraveno na jejím základě množství semisyntetických cefalosporinů pro aplikaci injekční i p. o. Na podkladě jejich antibakteriálního účinku jsou zařazeny do I–IV. generace. Ale i z makrolidového antibiotika erytromycinu byly chemickou cestou připraveny semisyntetické modifikace, které mají výhodnější compliance pro ordinujícího i pacienta. Podávají se jen jednou nebo dvakrát denně a dávka je několikanásobně nižší než u přirozeného přípravku (roxitromycin, klaritromycin, azitromycin) a také nežádoucí účinky na zažívací trakt jsou mnohem méně časté. Semisyntetickou cestou byl připraven i doxycyklin, který se podává jen jednou nebo dvakrát denně. Jeho dávkování je 10× nižší než přirozených tetracyklinů a možnost nežádoucího působení je podstatně nižší. Účinnost semisyntetických makrolidů i tetracyklinů a bakteriální rezistence na ně je však přibližně shodná, jako u přirozených, tedy „starých“ antibiotik. To však neplatí o aminoglykosidech.

Semisyntetické přípravky z této skupiny jako amikacin nebo isepamycin jsou účinné i tehdy, když jiné aminoglykosidy selhávají. Ovšem i v údobí semisyntetických přípravků pokračovalo hledání nových antiinfektiv. Najít taková je ovšem stále obtížnější, přesto byla objevena některá další (tabulka 2).

Stále se zvyšující tlak z narůstajícího používání antibiotik vyvolal však obranné reakce ze strany mikrobů, což vedlo ke stoupající rezistenci zvláště na častěji používané přípravky.

Tabulka 2. Nověji objevená přirozená antibiotika.

Linkomycin	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	1962
Josamycin	<i>Streptomyces narbonensis</i> var. <i>josemyticus</i>	1964
Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1964
Tobramycin	<i>Streptomyces terebrarius</i>	1971
Teikoplanin	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>	1978

Z mechanismů, které znemožňují antibakteriální působení penicilinů a cefalosporinů se zvláště uplatňuje produkce enzymů, které ruší jejich účinnost. Jsou to betalaktamázy gram- i některých gram+ mikrobů, které hydrolyzují betalaktamový kruh. Jak se zavádějí nová betalaktamová antibiotika, tak stoupá i počet nových betalaktamáz, které ruší jejich působení.

Mechanismus účinku betalaktamových antibiotik spočívá v zástavě růstu citlivých mikrobů. Je to způsobeno tím, že nahradí substrát potřebný k výstavbě bakteriální stěny. Místa, kde k této vazbě dochází, jsou označována PBPs (Penicillin Binding Proteins) a je jich několik. Dojde-li k biochemické změně bílkoviny v takovém místě, pak se zde antibiotikum nenaváže a mikrob se stává na toto antibiotikum rezistentním. V současné době je takový způsob rezistence popisován např. u pneumokoků.

Jinou obranou možností je tzv. eflux, při němž mikrob vypudí ze sebe nevhodnou látku, kterou je např. antibiotikum. Dále může dojít ke změně povrchu gram- bakterie, snížení počtu porinů, takže antibiotikum nemůže do bakterie proniknout. Při hledání možností, jak obejít uvedené obranné bariéry mikrobů, objevili badatelé firmy Beecham v roce 1976, že *Streptomyces clavuligerus* produkuje přirozený betalaktam, ale bez antibiotického účinku, k němuž mají betalaktamázy mnohem větší afinitu než k betalaktamovým antibiotikům. Tato látka, což je klavulanová kyselina, při současné aplikaci s betalaktamovým antibiotikem jej chrání před destrukcí betalaktamázou, protože ta se ireverzibilně naváže na uvedený inhibitor. Takových látek bylo synteticky připraveno více, v praxi se z nich používá sulbaktam a tazobaktam, což jsou sulfony kyseliny penicilánové.

V současné době se v terénní i nemocniční praxi nejvíce používají tzv. „chráněné“ aminopeniciliny. Jsou to v určitém kvantitativním poměru amoxicilin s klavulanátem draselným a ampicilin se sulbaktamem – obojí pro použití jak p. o., tak i pro parenterální aplikaci. Pouze pro injekční podání je kombinace tazobaktamu s piperacilem a cefalosporinu III. generace cefoperazonu se sulbaktamem. Bohužel však rezistence přes zavádění těchto nových antiinfektiv dále narůstá. Proto se hledají jednak nová antibiotika, z nich lze uvést oxazolidinony, ev. se modifikují „stará“ tak, aby byla účinná i na rezistentní kmeny mikrobů, jako je nová kombinace semisyntetických streptograminů. Ale „stará“ antibiotika jsou nadále užitečná a potřebná, je však třeba je předepisovat uvažene jen tehdy, kdy jsou dosud účinná. Samotný benzylpenicilin je stále ordinován u těžkých stavů, jako jsou některé bakteriální meningitidy a septické stavy, ale i při neuroborlióze, kdy je podáván v megadávkách v nitrožilních infuzích. Perorální V-PNC nebo prokain G penicilin jsou lékem volby při infekcích způsobených pyogenními streptokoky, tedy u streptokokové anginy, spály, růže i impetigo contagiosa.

Ampicilin při p. o. podávání je nahrazen amoxicilem, který má výhodnější farmakokinetické vlastnosti a je nejvhodnějším lékem při bakteriálních otitidách, sinusitidách i akutních exacerbacích chronických bronchitid. Streptomycin je jednak příliš toxický, jednak většina kmenů *Mycobacterium tuberculosis* je na toto antibiotikum rezistentní. Proto se již nepoužívá a nahrazují ho novější aminoglykosidy. Opuštěny

jsou i základní tetracykliny, ale doxycyklin zůstává lékem volby u dospělých při infekcích způsobených atypickými bakteriemi, časném stadiu Lymeské nemoci a u některých antripozonó. Při bakteriálních infekcích dýchacích cest by se již používat neměl, neboť četní původci těchto nákaz jsou na tetracyklinová antibiotika málo citliví. Chloramfenikol, který byl pro své možné závažné nežádoucí působení téměř vyrazen z terapie, se používá opět častěji.

Jednak proto, že jako jediné antibiotikum proniká poměrně dobře hematoencefalickou bariérou, je často indikován při infekcích centrálního nervového systému. Jednak proto, že po letech, kdy byl minimálně používán, se znovu vrátila jeho účinnost vůči mnoha patogenům. Výrazně se omezilo používání erytromycinu, ale značně stoupla spotřeba semi-syntetických makrolidů, neboť mají výhodnější vlastnosti. Velmi časté předepisování těchto antibiotik i tehdy, kdy jsou

zbytečná, jako při virových infekcích horních dýchacích cest nebo při streptokokových nákazách, při nichž je nejvhodnější penicilin, vedlo k rychlému narůstání rezistence na *Streptococcus pyogenes*. Makrolidy jsou však vhodnými léky při ambulantní léčbě dětí s černým kašlem, ale i u dospělých s infekcemi způsobených *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydiemi a legionelami nebo i tehdy, jde-li o nemocné s přecitlivělostí na penicilin. Při léčbě některých bakteriálních infekcí jsou sice potřebná stále nová antiinfektiva, ale většina těch „starých“ je dosud při mnoha nákazách dobře účinná. Při jejich správné indikaci, dostatečné dávce po vhodnou dobu nejsou tak stará, aby musela být nahrazena novými. Je třeba ovšem zdůraznit, že zahájení antibiotické terapie by mělo předcházet mikrobiologické vyšetření patologického materiálu a stanovení citlivosti izolovaných patogenů na antiinfektiva.

Literatura

1. Garrod LP, O'Grady F. Antibiotic and chemotherapy. E. a S. Livingstone. Edinburgh and London. 1971: 499 s.
2. Havlík J. Antibiotika v klinické praxi včera a dnes. Causa Subita 2002, 5/9: 414–415.
3. Havlík J. Vývoj penicilinových antibiotik. Klin. Mikrob. Inf. Lék. 2002, 1: 7–10.
4. Hejzlar J. Antibiotika v praxi. Galén, Praha, 1995.
5. Modr Z. Některé české příspěvky k vývoji antibiotik. In: Éra antibiotik. Nákladem Dr. David Jappel Říčany, 1997: 106–115.

6. Rolinson GN. Vývoj penicilinů. In: Éra antibiotik. Nákladem Dr. David Jappel Říčany, 1997: 78–91.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.
Infekční klinika, FN Na Bulovce, Praha
Budínova 2, 182 00 Praha 8
e-mail: havlikjiri@hotmail.com