

Hanuš Rozsypal

**ZÁKLADY
INFEKČNÍHO
LÉKAŘSTVÍ**

Základy infekčního lékařství

MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

Recenzovali:

prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.

MUDr. Jaroslav Koten

Vydala Univerzita Karlova v Praze

Nakladatelství Karolinum

Sazba Nakladatelství Karolinum

© Univerzita Karlova v Praze, 2015

© Hanuš Rozsypal, 2015

ISBN 978-80-246-2932-2

ISBN 978-80-246-2956-8 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2015

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

Předmluva	7
Úvod	9
Výskyt a šíření infekcí	13
Patogeneze infekčních nemocí a imunologie infekce	17
Příznaky a průběh infekčních nemocí	21
Diagnóza	25
Laboratorní vyšetření infekčních nemocí	29
Protimikrobiální chemoterapie	35
Další specifické léčebné možnosti	77
Všeobecná léčebná opatření	83
Organizace péče o infekčně nemocné	97
Opatření při výskytu nakažlivých nemocí	105
Prevence a profylaxe infekčních nemocí	109
Posudková problematika infekčních nemocí	119
Bolest v krku: faryngitida nebo angína	121
Infekční mononukleóza a syndrom infekční mononukleózy	127
Jiná onemocnění krku a patrových mandlí	133
Infekce nosu, vedlejších nosních dutin a středního ucha	137
Infekce měkkých tkání obličeje a krku	143
Sufokující infekce laryngu	147
Kašel a horečka: od bronchitidy po pneumonii	151
Infekční onemocnění dutiny ústní, jícnu a žaludku	175
Sřevní infekce	185
Dehydratace, iontová disbalance a poruchy acidobazické homeostázy	201
Průjmové onemocnění kojence: prostá a toxická dyspepsie	205
Sřevní parazitózy	211
Akutní virová hepatitida	221
Chronická hepatitida	233
Jiná onemocnění jater, žlučových cest a diferenciální diagnostika ikteru	239
Vybrané infekční nemoci dutiny břišní	249
Infekce močových cest	255
Sexuálně přenosné nemoci	265
Infekční nemoci s exantémem	269
Infekce kůže a podkoží	289
Infekce měkkých tkání	299
Infekční komplikace ran	307
Infekce kostí a kloubů	319

Neuroinfekce	331
Obryny provázející infekce	355
Prionové nemoci centrálního nervového systému	363
Infekční onemocnění oka	367
Lymfadenopatie	375
Infekce lidským virem imunodeficiencie (HIV): rozpoznání a počáteční posouzení	381
Infekce lidským virem imunodeficiencie (HIV): vedení léčby	389
Zdravotní komplikace infekce lidským virem imunodeficiencie (HIV)	393
Únava jako hlavní projev nemoci	403
Odchylky krevního obrazu u infekcí a infekce krvetvorných buněk	407
Sepse	411
Infekční endokarditida	423
Jiné infekce srdce a krevních cév	431
Febrilní neutropenie a infekční komplikace granulocytopenie	437
Břišní tyf a příbuzné nemoci	443
Přetrvávající horečka jako téměř jediný projev nemoci	447
Malárie a diferenciální diagnóza horečky cestovatele	451
Jiné zdravotní problémy cestovatele	463
Infekce v těhotenství	475
Vrozené infekce a infekční nemoci novorozenců	487
Infekce seniorů	495
Infekce osob s vrozenou imunodeficiencí	497
Infekce osob s cystickou fibrózou	499
Infekce při imunosupresi navozené kortikosteroidy	501
Infekce při imunosupresi navozené cílenou biologickou léčbou	503
Infekce osob po transplantaci krvetvorných buněk nebo solidního orgánu	505
Infekce pacientů po splenektomii a s hyposplenismem	509
Infekce toxikomanů	513
Infekce alkoholiků a cirhotiků	515
Infekce osob s chronickým onemocněním ledvin léčených dialýzou	517
Infekce diabetiků	519
Infekce paraplegiků	523
Infekce bezdomovců	525
Nozokomiální infekce včetně infekčních komplikací intenzivní péče	527
Biologické zbraně a bioterorismus	537
Výsoce nebezpečné nákazy	541
Seznam zkratk	549
Literatura	553
Rejstřík	555

PŘEDMLUVA

Bezprostředním podnětem pro napsání tohoto učebního textu bylo přesunutí výuky infekčního lékařství na 1. lékařské fakultě UK do čtvrtého ročníku. Studenti, kteří teprve vstupují do klinické fáze studia, a mnozí ještě ani nesložili zkoušku z farmakologie, radiologie a ani se neseznámili se základními klinickými obory, mají zvládnout obor s výrazně interdisciplinárními rysy.

Předkládaná učebnice je vedena snahou o ucelený výklad poznatků o infekčních nemocech v rozsahu požadovaném v pregraduální výuce lékařství. Informaci o infekcích student nalézá v literatuře a na internetu množství, ale získané údaje jsou často nevyvážené, akcentují různé teoretické, např. historické nebo mikrobiologické aspekty, přičemž klinické popisy jsou chudé, a někdy dokonce neodpovídají realitě. Snadno dostupné studentské přehledy na Síti jsou většinou nesčíslněkrát přepisované kompiláty, jejichž pisatelé samozřejmě postrádají konkrétní představu o sdělovaných skutečnostech. Dávno překonané pravdy jsou většinou nekriticky zakomponovány mezi nejnovější fakta. Z toho důvodu nabízíme učební pomůcku, která se pokouší krok za krokem vést od základních poznatků k složitějším úvahám, zdůrazňuje stále rozlišování podstatného od vedlejšího a ustavičně připomíná vazby mezi předkládanými fakty. Velká pozornost je věnována i tradičním vyšetřovacím metodám a fyzikálnímu nálezu. Diferenciální diagnóza je zařazena až za přehled nozologických jednotek. V tomto oddíle bývá začleněn i návod k posouzení tíže stavu. Text má podněcovat radost z detailního poznání i běžných a na první pohled nezajímavých diagnóz. Chce se vyvarovat obvyklé chybě výuky, kdy se v nepřiměřené proporcii věnuje čas vzácným diagnózám až vysloveným kuriozitám. Studentům musí být z textu jasné, které příznaky jsou skutečně typické, které sice nejsou tak časté, ale jsou přesto charakteristické, a také které laboratorní hodnoty jsou nejen pozitivní a negativní, ale i mírně, středně nebo velmi zvýšené či snižené. Učebnice je vydatným zdrojem informací, přesto počítá s tím, že velký podíl přípravy na diagnostiku, léčbu a prevenci infekčních nemocí zůstává v živém vyučování a jeho nezastupitelné praktické složce u lůžka pacienta. Učitelé musí zdůraznit vše podstatné, srozumitelně vysvětlit složité a uspokojivě interpretovat reálné.

Uspořádání učebnice není zcela konvenční. Na pracovišti jsme strávili řadu hodin diskusí nad uspořádáním i náplní jednotlivých kapitol. Rukopis užíval dlouhou dobu, byl mnohokrát upravován a zkracován. Podnětné připomínky jsem získal od spolupracovníků z infekční kliniky, jimž patří vřelý dík. Milou povinností je vyjádřit vděk recenzentům, kteří pečlivě přečetli celý text a opatřili cennými poznámkami. Významný vliv na kvalitu učebnice měli pracovníci nakladatelství, jimž rovněž patří mé upřímné poděkování.

Závěrem přeji studentům i ostatním zájemcům, aby v učebním textu našli spolehlivé poučení o infekčních chorobách a hlavně si osvojili realistický a úsporný způsob stanovení jejich diagnózy. Ať učebnice fundamentální a praktické infektologie poslouží nejen pro zkoušku z infekčního lékařství, ale ať po ní sáhnou i lékaři v praxi. Ve svém důsledku by se získané znalosti měly projevit v kvalitě péče o infekčně nemocné.

V Praze dne 12. ledna 2015

Hanuš Rozsypal

ÚVOD

Infekční lékařství (infektologie) je obor zabývající se diagnostikou, léčením a výzkumem nemocí, v jejichž patogenezi hraje rozhodující úlohu **infekční proces**. Tento proces je projevem a důsledkem vzájemného působení patogenního agens a vnímavého jedince, jeho krajním projevem je infekční nemoc. Infekce zasahuje celý organismus i jeho jednotlivé části a obor infektologie se tak prolíná s řadou dalších, nezřídka monoorgánově orientovaných oborů. **Původci infekčních nemocí** mohou být bakterie, viry, houby (mykotické mikroorganismy) a živočišní paraziti. Jsou živí a proměnliví, dokáží se množit a vyvolat ve vnímavém organismu soubor změn, které se mohou projevit jako infekční nemoc. Lékařsky významnými mikroorganismy se zabývá **lékařská mikrobiologie**.

Infekční nemoci provází člověka od nepaměti. Některým infekcím se člověku podařilo nevědomky bránit, např. již v pravěku používání ohně omezilo přenos bakterií a parazitů alimentární cestou. Později ke zlepšení ochrany před nemocemi přispělo dodržování hygienických zásad formulovaných v náboženských textech. Se vznikem městských aglomerací ve starověku se člověk stával snadnou kořistí šířících se infekčních nemocí. Výskyt epidemií byl často vázán na válečná tažení, kdy se vedle koncentrace lidí negativně uplatnily špina, hlad, stres a celkové strádání. Populace středověké Evropy byla decimována morovými ranami. Poznatky z medicíny byly velmi ubohé a hromadný výskyt nemocí byl zdůvodňován kosmickými (vesmírnými) a telurickými (zemskými) faktory. Výrazem křesťansky pojatého milosrdenství bylo zakládání nemocnic, latinsky hospitium a odtud i slovo „špitál“. Malomocní byli ze společnosti vyobcováni do leprosarií. Teprve konec 15. století přinesl nové objevy a revoluční teorie, nové přírodovědné poznatky a převratné vynálezy (mikroskop). Objevila se koncepce infekčnosti – kontagiozity (G. Fracastoro). Do medicíny byl vnesen důraz na pozorování nemocných a experiment. Pečlivým pozorováním infekčních nemocí vynikl anglický lékař T. Sydenham, který jasně vymezil řadu nozologických jednotek. Předpokladem pro chápání infekce jako působení mikroorganismů byly objevy v mikrobiologii. A. van Leeuwenhoek byl patrně první, kdo pod mikroskopem pozoroval mikroby (ze zubního plaku).

V potlačení infekčních nemocí se prosadila zejména všeobecná hygienická opatření. Jako průkopník dezinfekce proslul zejména I. F. Semmelweis. Jeho myšlenka dezinfekce chlóróvou vodou před lékařským vyšetřením k snížení rizika horečky omladnic (puerperální sepse) se těžko prosazovala přes neskryvaný odpor tehdejších lékařských autorit a obtížně se zaváděla i prevence chirurgických ranných infekcí rozprašováním roztoku kyseliny karbolové chirurga J. Listera. J. Snow rozpoznal souvislost mezi šířením cholery a zásobováním pitnou vodou. Specifickou ochranu před infekčními nemocemi představuje očkování. Ač myšlenka očkování

byla známa starověkým civilizacím Asie, pro západní medicínu bylo na konci 18. stol. znovuobjeveno E. Jennerem. Jeho objev předběhl dobu a další zásadní objevy v aktivní a pasivní imunizaci byly učiněny až po roce 1880. Proslulý L. Pasteur v roce 1885 očkováním ochránil před vzteklinou chlapce pokousaného vzteklým psem.

Pro chápání podstaty a diagnostiku infekčních nemocí měly rozhodující význam objevy bakterií v druhé polovině 19. století. R. Koch v roce 1876 potvrdil zárodečnou teorii a stal se jedním ze spoluzakladatelů lékařské bakteriologie. Od druhé poloviny 19. stol. byly objeveny hlavní patogenní bakterie: mezi nimi původce lepry (Hansen), kapavky (Neisser), břišního tyfu (Eberth, Gaffky), tuberkulózy (Koch), cholery (Koch), záškrtu (Klebs, Löffler), tetanu (Nicolai, Rosenbach, Kitasato), epidemické cerebrospinální meningitidy (Weichselbaum), brucelózy (Bruce), salmonelózy (Gärtner), moru (Yersin, Kitasato), botulismu (van Ermen-gem) a bacilární úplavice (Shiga, Kruse). Další objevy stály u zrodu imunologie: I. I. Mečnikov objevil fagocytózu, E. von Behring a S. Kitasato objevili sérum proti difterickému toxinu, a tím dali vzniknout séroterapii. V téže době P. Ehrlich rozpoznal význam protilátek.

Zlom v léčbě infekčních nemocí přinesl v 20. a 30. letech 20. století objev chemoterapeutik a antibiotik. Roku 1929 A. Fleming objevil první antibiotikum – penicilin (E. B. Chain a H. W. Florey jej připravili do klinicky použitelné formy). G. Domagk syntetizoval antimetabolit Prontosil, předchůdce sulfonamidů. S. A. Waksman objevil u půdních mikroorganismů – streptomycet – streptomycin, první antibiotikum proti tuberkulóze. Ve 2. polovině 20. století bylo objeveno množství antibiotik a syntetizována řada chemoterapeutik. Koncem 50. let zavládla optimistická představa, že problematika infekčních nemocí je díky antibiotikům ve spojení se zásadami veřejného zdravotnictví, zejména očkováním, navždy vyřešena. Ale v dalších dekádách se ukázalo, že představa úplného vítězství nad infekčními nemocemi je předčasná. Nejenže se mnohé potlačené infekce stále vyskytují, ale některé se znovu objevily.

V posledních dvou desetiletích 20. století byli dále odhaleni původci i dříve známých chorob: lymeské borreliózy (W. Burgdorfer) nebo určité části vředové gastroduodenální choroby (B. Marshall a R. Warren), v roce 1981 byl rozpoznán syndrom získané imunodeficiency (AIDS) a dva roky nato byl objeven původce – lidský virus imunodeficiency – HIV (L. Montagnier, F. Barré-Sinoussi). Ve stejné době se rozvíjí technologie molekulární biologie, včetně polymerázové řetězové reakce – PCR (K. Mullis), které zdokonalují diagnostiku infekcí.

U nás se infekčním nemocem zpočátku věnovali internisté (B. Eiselt, J. Thomayer, J. Pel-nář) a pediatri (B. Neureutter, J. Brdlík). Rozmach oboru nastal po druhé světové válce, k čemuž vedl poměrně vysoký výskyt infekčních nemocí a současně nevídané zdokonalení léčby (séroterapie, sulfonamidy, antibiotika). Za zakladatele infektologie jako samostatné disciplíny u nás je považován profesor J. Procházka. K oborové emancipaci přispělo posílení role státu a uplatňování modelu izolace infekčních nemocí. Zahájení rozsáhlých plošných očkovacích programů v 50. letech 20. století vedlo k vymýcení mnoha těžkých nakažlivých nemocí (záškrtu, obrny, pertuse); v 60. letech pak poklesla prevalence některých dalších infekcí (tuberkulózy, břišního tyfu, syfilidy). Využívání represivních opatření mělo blahodár-ný vliv na vývoj nemocnosti i postavení oboru infektologie a epidemiologie. Naši odborníci si tehdy vydobyli i mezinárodní uznání (eradikace pravých neštovic – I. Raška). Postupně se začaly objevovat i stinné stránky – nebral se ohled na jednotlivce, represivní přístup se uplatňoval i bez logického opodstatnění, pacienti byli vcelku bezdůvodně drženi v nemocnici do negativity laboratorních testů. Z tohoto postavení se musel obor transformovat do dnešní podoby, aby odrazil nároky moderní medicíny, výskyt nozokomiálních infekcí, infekcí imunosuprimovaných osob a problematiku importovaných nákaz.



Obr. 1 G. Fracastoro



Obr. 2 T. Sydenham



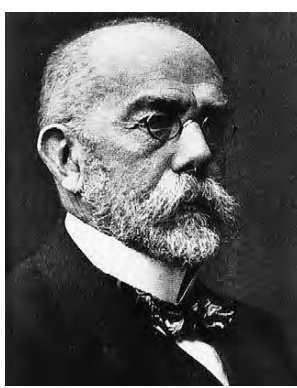
Obr. 3 I. F. Semmelweis



Obr. 4 E. Jenner



Obr. 5 L. Pasteur



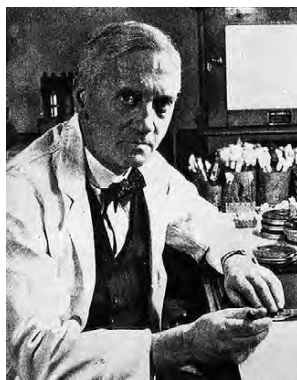
Obr. 6 R. Koch



Obr. 7 E. von Behring



Obr. 8 P. Ehrlich



Obr. 9 A. Fleming

Obr. 1–9 Tablo osobností

Infekční nemoci postihující kterýkoli orgán a všechny věkové skupiny jsou samozřejmě předmětem zájmu i většiny lékařských oborů. V základní podobě musí infekční nemoci léčit kterýkoli lékař a na kterémkoli oddělení, nicméně komplikované případy, diferenciální diagnostika, výběr a vedení složitější antibiotické léčby, infekce různě disponovaných jedinců, intenzivní péče s potřebou izolace pacienta jsou tématy, jejichž dominantní postavení infektoologii zůstává nebo by – ku prospěchu pacientů – mělo zůstat.

VÝSKYT A ŠÍŘENÍ INFEKČÍ

Infekční nemoci se vyskytují sporadicky, epidemicky nebo endemicky. **Epidemie** je forma výskytu infekční nemoci, kdy dojde k nahromadění případů v časových i místních souvislostech. Epidemie postihující rozsáhlé oblasti nebo celé kontinenty se označuje jako pandemie. **Endemický výskyt** je omezen na určité území bez časového omezení. Výskytem infekčních nemocí a procesem jejich šíření se zabývá **epidemiologie**. Vedle studia podmínek šíření nákaz a metod jejich předcházení, potlačení či eliminace tento vědní obor vyvinul nástroje pro popis hromadně se vyskytujících onemocnění a epidemiologie překročila rámec studia infekčních nemocí.

ŠÍŘENÍ NÁKAZY

Charakteristickou vlastností většiny původců infekčních nemocí je schopnost být přenesen z člověka na člověka, u zoonóz je původce přenesen ze zvířete na člověka. Nozokomiální infekce (nemocniční nákazy, NN) jsou přenosná onemocnění získaná v souvislosti s pobytem ve zdravotnickém zařízení (obvykle během hospitalizace). Jsou popsány na jiném místě.

Proces šíření nákazy (infekční proces, v populačním měřítku epidemický proces) se skládá ze tří článků:

- (1) *zdroje původce* – člověka nebo zvířete – nemocného nebo nosiče, výjimečně prostředí, v nichž přežívají nebo se rozmnožují původci a od nich se mohou nakazit jiní jedinci,
- (2) *přenosu původce* – cesty od zdroje k vnímavému jedinci,
- (3) *vnímavého organismu*, resp. vnímavé populace.

Cesty přenosu: U řady infekcí je více cest možného přenosu, většina však má některý z přenosů typický a převažující. To je určeno lokalizací původce ve zdroji, vlastnostmi původce, zejména odolností k zevním vlivům, a vstupní branou infekce. Přenos se děje přímo (kontaktem – dotykem, polibkem, sexuálním stykem, kousnutím, též kontaminovanými rukama – např. fekálně-orální přenos) nebo nepřímo (prostřednictvím faktorů přenosu). Nepřímý přenos se může uskutečnit

- a) *ingescí* – polknutím vehikula, tj. kontaminované vody nebo potravin (alimentární nákazy),
- b) *inhalací* – vdechnutím původce v aerosolu (kapének) či prachu (vzdušné čili volatilní a kapénkové nákazy),

- c) *inokulací* – prostřednictvím (krevsajících) členovců čili vektorem (transmisivní nákazy) nebo zraněním či zdravotnickou manipulací kontaminovanými předměty, zvláště jehlami (krevní nákazy),
- d) *kontaminací* – z kontaminovaných předmětů přicházejících do styku s povrchem těla (např. rané infekce).

Vnímavý organismus je jedinec, jehož okamžitý stav povrchových struktur, imunitního systému i různých fyziologických funkcí dovolí infekčnímu agens vyvolat onemocnění. Vstupní branou jsou sliznice dýchacích cest, gastrointestinální trakt, kůže a sliznice genitálu, spojivka apod. Intaktní kůže představuje pro většinu mikroorganismů nepřekonatelnou bariéru a mikrobi pronikají do těla po porušení její integrity.

EPIDEMIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA ZONÓZ

Zoonózy (z řečtiny zóon = zvíře) jsou nemoci přenosné z živočichů na člověka.

Výskyt: Z 250 známých zoonóz je běžných asi 80. Většina zoonóz se u lidí vyskytuje sporadicky, jen vzácně vzplanou epidemie, např. salmonelóza, Q horečky, žluté zimnice, japonské encefalitidy, západonilské horečky, horečky údolí Rift, americké koňské encefalomyelitidy, ale i tularemie nebo klíšťové encefalitidy.

Zdrojem infekce je zvíře. Podle ekosystému, ve kterém zoonózy cirkulují, se rozlišují zoonózy

- *synantropní* (urbánní, domestiké) – u nichž jsou nejčastějším zdrojem nákazy domácí zvířata nebo živočichové vázaní na lidská obydlí a
- *exoantropní* (sylvatické, ferální, přírodně ohniskové) – jejichž rezervoár se nachází ve volné přírodě (přírodním ohnisku) nezávisle na člověku.

Přenos se uskutečňuje přímo nebo nepřímo, typicky prostřednictvím vektoru – krevsajících (hematofágního) členovce (tzv. „transmisivní“ zoonózy).

Vnímavý jedinec: Přenosem na člověka infekční proces obvykle končí, člověk představuje slepou uličku epidemického řetězce. Je logickým pravidlem, že obligátní paraziti, neusmrcují svého specifického zvířecího hostitele, na kterého jsou evolučně adaptováni, ale naopak člověka, který je nahodilým hostitelem, mohou vážně ohrozit nebo dokonce usmrtit. Nepřekvapuje tedy vysoká letalita některých zoonóz (u vztekliny 100%). Některé zoonózy, zvláště synantropní, jsou typickými nemocemi z povolání u zemědělců, řezníků, veterinářů apod. Mezilidský přenos je výjimečný, výjimkou jsou některé hemoragické horečky (horečky ebola, lassa, krymsko-konžská). Některé infekce se mohou přenášet vertikálně – z matky na plod, resp. novorozence (toxoplazmóza, listerióza).

Prevence: Preventivní opatření jsou velmi různorodá a závisí na cestách přenosu původce. Týkají se nejen zdravotnictví, ale i hygieny výživy, veterinárního lékařství apod.

EPIDEMIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA SAPRONÓZ

Sapronózy (z řečtiny sapos = ztrouchnivělý, shnilý) jsou nemoci přenosné na člověka z vnějšího neživého prostředí – půdy, vody, tlejících rostlin, exkrementů či rozkládajících se

mrtvol zvířat. Původce se v těchto substrátech množí, nejedná se tedy o pouhou perzistenci agens ve vnějším prostředí či sekundární kontaminaci předmětů či hmot. Agens sapronóz jsou schopna reprodukce jak v živočišném organismu (parazitická fáze), tak v prostředí (saprofytická fáze).

K sapronózám patří infekce

- a) bakteriální: legionelóza;
- b) mykotické: kryptokokóza, histoplasmóza, kokcidiodomykóza a
- c) protozoární: primární amébová meningoencefalitida.

Srovnání s antroponózami a zoonózami je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1 Kategorie nález podle biotopu původce

Typ nákazy	Zdroj nákazy	Mezilidský přenos
antroponóza	člověk	běžný
zoonóza	živočich	vzácný
sapronóza	neživý substrát	vzácný

PATOGENEZE INFEKČNÍCH NEMOCÍ A IMUNOLOGIE INFEKCE

Jen některé z mikroorganismů jsou **patogenní** (zkráceně patogeny), a tedy schopny proniknout do makroorganismu a vyvolat změny – **infekci** – a dokonce zjevné poškození – **infekční nemoc**. Infekce tedy neznamená za všech okolností nemoc. O tom, zda se projeví a v jaké tíži, rozhoduje mnoho okolností, zejména infekční dávka, virulence mikroba a obranné a ochranné mechanismy hostitele. Infekce, při níž se parazit v těle hostitele nemnoží, se označuje jako **infestace** (zamoření). Před infekcí je organismus (pasivně) chráněn a (aktivně) bráněn

- fyziologickými ochrannými bariérami – vlastnostmi a funkcemi kůže a sliznic
- imunitní odpovědí a
- (v poslední linii) zánětem.

Od infekce může být obtížné odlišit **kolonizaci**, což je osídlení tělesných povrchů nebo ran infekčním agens, které však nevyvolává ani poškození, ani zánětlivou odpověď.

VZTAH MEZI MIKROORGANISMEM A HOSTITELEM

Mezi bakteriemi i jinými mikroorganismy a hostitelem (makroorganismem) mohou nastat různé formy vztahů:

- a) **sympióza** (soužití), z které mají obě strany prospěch,
- b) **komensalismus** – bez většího prospěchu či vážnějšího poškození – a
- c) **parazitismus** (cizopasnictví), při kterém je hostitel poškozován.

Speciálním případem je saprofytismus, kdy se mikroorganismus živí látkami z odumřelých těl živočichů a rostlin. Z evolučního pohledu úspěšné druhy usilují o přežití, množení a zanechání potomstva, proto dobře adaptované mikroorganismy způsobují minimální škody a zachovávají hostitele v aktivním stavu pro další generace parazita. Určitý stupeň tkáňového poškození však může být nezbytný pro efektivní šíření do zevního prostředí – sekrety dýchacích cest, průjmem apod. Infekční nemoc je obecně výsledkem narušení rovnováhy mezi infekčním agens a hostitelem, kdy množství a virulence mikrobů zdolají ochranné a obranné mechanismy makroorganismu. Tato situace může vzniknout

- na jedné straně přílišným množstvím dostatečně virulentních mikrobů
- na druhé straně porušením fyziologických bariér a oslabením obranných mechanismů.

Reakce makroorganismu v nejlepším případě zajistí eliminaci mikroba, což vede k úzdravě, často i s úplnou odolností vůči reinfekci. V horším případě nastává rovnováha mezi

mikrobiálními faktory a hostitelovou odpovědí, čímž vzniká perzistence mikroba a chronická infekce. V dalším životě pak může v důsledku oslabení obranných mechanismů různými vlivy (včetně imunosupresivních léčebných postupů) dojít k aktivaci infekce a vzniku onemocnění.

Patogenita čili schopnost vyvolat onemocnění je vlastnost celého druhu mikroorganismu, kterou umožňuje splnění čtyř podmínek: Mikrob musí

- a) přežít na povrchových strukturách, vniknout do hostitele a případně penetrovat do tkání,
- b) pomnožit se,
- c) odolat obranným mechanismům hostitele nebo zabraňovat podnětům k obraně a
- d) množením, produkcí toxinů nebo navozením imunopatologických stavů poškodit hostitele.

V rámci bakteriálního i jiného mikrobiálního druhu se jednotlivé kmeny liší svou schopností vyvolat onemocnění – tzv. **virulencí**. Rozdíly jsou dány mnoha okolnostmi, mimo jiné i přítomností faktorů (determinant) virulence, což jsou určité rozpoznatelné struktury a vlastnosti mikroba.

KŮŽE A SLIZNICE

Intaktní kůže je pro většinu mikroorganismů neprostupná. Proniknutí mikrobů brání

- rohová vrstva tvořená buňkami s keratinem, které se neustále odlučují,
- povrchový film z kožního mazu o slabě kyselém pH (4,5–5,5),
- přirozená kožní mikroflóra.

K narušení dochází nejspíše mechanickým poškozením a poraněním, k snížení odolnosti kůže přispívá ztráta její pružnosti a vláčnosti. Rozhodující cestou vniknutí infekce jsou invazivní zásahy, které prolomují integritu kůže (kanyly, katétry). Kůží pronikají bodací a savé ústní orgány krevsajících (hematofágních) členovců.

Sliznice jsou chráněny

- rychlým nahrazováním buněk (mikrobi nemají dost času k adherenci a množení),
- sekrecí a omýváním (hlenem, slinami, tekutinami v trávicím traktu, slzami, močí atd.),
- agresivně kyselým prostředím (v žaludku),
- mukociliárním transportem (v dýchacích cestách),
- protimikrobiálními působky v sekretech – např. lysozymem,
- sekrečními imunoglobuliny třídy A (sIgA),
- vycestovanými buňkami imunitního systému,
- přirozenou mikroflórou – která inhibuje růst patogenních bakterií a hub tím, že spotřebovává přirozené substráty a produkuje látky škodící patogenním mikrobům.

IMUNITNÍ SYSTÉM

Základní funkce: Základní funkcí imunitního systému je rozlišení vlastních složek od cizorodých látek, mikroorganismů a abnormálních vlastních struktur, které by se mohly stát škodlivé, a tato nebezpečí eliminovat. Konečným cílem je zachování integrity organismu.

Složky imunitního systému: Imunitní systém je tvořen

- primárními lymfatickými orgány (kostní dřevě a thymus),
- sekundárními lymfatickými orgány (lymfatické uzliny, slezina, slizniční imunitní systém),
- rozptýlenými buňkami imunitního systému a
- molekulami v tělních tekutinách.

V primárních lymfatických orgánech buňky imunitního systému vznikají a diferencují se, v sekundárních lymfatických orgánech dochází k interakcím mezi buňkami imunitního systému a cizorodými podněty a imunokompetentní buňky se zde pomnožují a terminálně diferencují. Lymfatické orgány vzájemně propojují krevní a lymfatické cévy, prostřednictvím nich buňky migrují a jejich pomocí se dostávají do orgánů a tkání.

Hlavní větve imunitního systému: Imunitní systém je vybaven mechanizmy přirozené (nespecifické) a získané (specifické, adaptivní) imunity.

1. *Přirozená (nespecifická) imunita* reaguje na přítomnost určitých povrchových a nitro-buněčných molekul patogenních mikroorganismů – signálů nebezpečí (alarminů) – nezávisle na jim předchozí expozici. Nástroji nespecifické imunity jsou

- proteiny rozeznávající obecné mikrobiální struktury (sacharidy, lipopolysacharidy, peptidové fragmenty), zejména Toll-like receptory,
- fagocytóza,
- určité baktericidní látky, např. komplement,
- protivirové proteiny, zejména interferony.

2. *Získaná (specifická) imunita* reaguje na přítomnost určitých polysacharidových a bílkovinných struktur (antigenů) stimulací určitého buněčného klonu, jeho proliferací a tvorbou protilátek nebo likvidací postižených buněk (cytotoxicitou). Mimoto vytváří paměťové buňky poskytující pozdější pohotovější odpověď.

Přirozená imunita představuje první protiinfekční linii, která je fylogeneticky starší a evolučně vysoce konzervována. Získaná imunita je mladší, je schopna vytvořit paměť a poskytnout pozdější pohotovější ochranu proti opakované infekci stejným patogenem. Mechanismy přirozené a získané imunity jsou vzájemně provázány a úzce spolupracují.

Vlastnosti: Imunitní systém je pro svou funkci vybaven jedinečnými vlastnostmi: rozptýlením v těle, schopností předávat informaci na dálku, zesilováním signálu kaskádami, regulovatelností a nakonec pamětí, která dovoluje účinnější obranu při opakované infekci.

ÚNIK MIKROBŮ OBRANNÝM MECHANISMŮM

Mikroorganismy, které vniknou do tkání, jsou většinou pohlceny a stráveny fagocytujícími buňkami. Přesto existuje řada bakterií, které úspěšně čelí fagocytóze (vyhnutím se pohlcení, přežitím ve fagocytech nebo zničením fagocytů). Některé bakterie se chrání před komplemen-tem, jiné unikají před mechanismy získané (specifické) imunity.

ZÁNĚT

Zánět je odpověď organismu na poškození tkáně. Má primárně obranný význam, ale může přerůst do sebepoškozujícího procesu. Zánět je vyvolán infekcí (vitálními patogeny i pouhými

signálními molekulami z rozpadlých mikrobů), ale také chemickými či fyzikálními vlivy nebo tkáňovou ischemií. Zánětlivá odpověď probíhá stupňovitě – od lokální po systémovou. Zesílení odpovědi je umožněno aktivací kaskád. Působky aktivují buňky, vedou k vazodilataci a lákají některé (např. fagocytyující) buňky do ložiska zánětu. Vazodilatace a zvýšení propustnosti kapilár mají za účel imigraci buněk a pronikání biologicky aktivních látek do zánětlivého ložiska, ale na systémové úrovni mohou mít negativní dopad – hypotenzi a únik tekutiny z cévního řečiště. Na vazodilataci organismus reaguje aktivací sympatiku, zvyšuje se srdeční výdej, zrychluje se dýchání a mobilizují se energetické rezervy (zvýšení katabolismu).

Klinické projevy zánětu zahrnují příznaky na úrovni

- (1) lokální (Celsovy znaky uvedené v historických názvech): bolest („dolor“), zčervenání („rubor“), otok („tumor“), zteplání („calor“) a poruchu funkce („functio laesa“),
- (2) celkové (syndrom systémové zánětlivé odpovědi, *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS): horečku, tachypnoii a tachykardii.

Lokální a celkové příznaky jsou provázeny buněčnou odpovědí v krevním obrazu (hlavně leukocytózou, popř. leukopenií, posunem doleva), hormonální odpovědí (hl. produkce stresových hormonů) a vzestupem reaktantů akutní fáze zánětu (hl. CRP a prokalcitoninu).

Šíření a deregulace by směřovala k letálnímu konci. K zabránění dalšího sebezničujícího šíření zánětlivé odpovědi je proto organismus vybaven i protizánětlivými mechanismy (protizánětlivými cytokiny, inhibitory proteináz, antikoagulačními faktory), které se snaží ohraničit ložisko a tlumí zánětlivé děje. Na systémový zánět tak navazuje kompenzační protizánětlivá odpověď (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*, CARS), čímž vzniká smíšená antagonistická odpověď (*mixed antagonistic response syndrome*, MARS). Vývoj infekce závisí nejen na škodlivém působení mikroorganismu, ale i na navození rovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými ději.

V důsledku hypoperfúze tkání nastává porucha funkce orgánů – polyorgánová dysfunkce (*multiple organ dysfunction syndrome*, MODS) přerůstající až v polyorgánové selhání (*multiple organ failure syndrome*, MOFS). Postiženy jsou některé, popř. všechny uvedené orgány: plíce, ledviny, srdce, mozek, játra, střevo a mimoto dochází k poruše hemokoagulace (za vzniku diseminované intravaskulární koagulopatie, DIC), případně k selhání nadledvin.

PŘÍZNAKY A PRŮBĚH INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Nemoc se projevuje

- (1) subjektivními příznaky, které udává pacient,
- (2) objektivními příznaky, které zjišťuje lékař při fyzikálním vyšetření, a
- (3) laboratorními nálezy a výsledky pomocných vyšetření, které se stanovují laboratorními a instrumentálními metodami.

U infekčních nemocí se příznaky rozvíjí od okamžiku přenosu původce po uplynutí *inkubační doby*. Nejprve se objevují necharakteristické projevy choroby – *prodromy*, později se dostaví příznaky *plného rozvoje nemoci*. Některé příznaky jsou celkové a obecné (např. horečka nebo únava), jiné více či méně svědčí pro poškození určitého systému, resp. orgánu (např. kašel nebo průjem). Některé příznaky mohou být pro danou diagnózu dokonce velmi charakteristické až patognomické (např. trismus u tetanu, tenesmus u dyzentérie, exantém u neštovic). O průběhu rozhoduje řada okolností, v nejobecnější rovině poměr infekčního agens a obranných mechanismů organismu. Průběh infekce může být

- a) bezpříznakový (asymptomatický) neboli inaparentní,
- b) lehký a krátký (abortivní, resp. frustní),
- c) typický, většinou středně těžký nebo
- d) velmi těžký (perakutní, fulminantní, fudroyantní, maligní či [hyper]toxický).

Typický průběh infekčního onemocnění je známkou překonání bariér mikroorganismem, dochází k celkovým příznakům a poruše funkce napadeného orgánu či orgánového systému. V dalším vývoji pak intenzita příznaků klesá a onemocnění většinou končí uzdravením. Většina infekčních nemocí je samoúdravných. V nejhorším případě dojde k diseminaci infekce; úzdrava vlastními silami je nepravděpodobná, bez léčby končí většinou smrtí.

Mikrob je po prodělaném onemocnění z organismu obrannými mechanismy buď zcela eliminován, nebo přetrvává (perzistuje) – skrytý a bezpříznakově nebo s projevy chronického onemocnění. Chronickým průběhem se označuje trvání nemoci delší než 6 týdnů, resp. 6 měsíců u chronické hepatitidy a 2 roky u chronické bronchitidy.

Relaps je nové vzplanutí (exacerbace) příznaků ve stadiu ústupu onemocnění nebo v časně rekonvalescenci, obvykle vyvolané původním infekčním agens; *recidiva* je opakované onemocnění (nová ataka) po úzdravě, spíše vyvolané odlišným kmenem (antigenní variantou) téhož druhu infekčního agens.

HOREČKA

Horečka je častým nespecifickým příznakem infekčních i jiných nemocí.

Definice: Horečkou se rozumí zvýšení tělesné teploty vyvolané řadou patogenních podnětů prostřednictvím termoregulačních mechanismů.

Patogeneze: Tělesná teplota je regulována termostatem v hypothalamu. Termoregulační centrum vyhodnocuje informace o teplotě protékající krve. Při nižší teplotě krve aktivuje mechanismy zabraňující tepelným ztrátám (periferní vazokonstrikce), popř. navozující zvýšenou produkci tepla (svalový třes). Při vyšší teplotě krve spustí reakce směřující ke zvýšení tepelných ztrát (periferní vazodilatace, zvýšené pocení). Změna tělesné teploty souvisí s nastavením termoregulačního centra. Zvýšení úrovně nastavení vedoucí ke vzniku horečky se dosahuje účinkem endogenních pyrogenů, které byly identifikovány jako cytokiny (např. TNF- α , IL-1 a IL-6). Tyto cytokiny se uvolňují z různých buněk a impulzem pro výdej cytokinů je infekce, ale i zánět, imunitní reakce, nádor, trauma, účinek toxinů či léků. Zvýšení tělesné teploty (hypertermie) se může dostavit i selháním fyziologických regulačních mechanismů nebo porušením odvádění tepla (úpal, úžeh).

Příznaky: Jako horečka se označuje zvýšení tělesné teploty nad 38,0 °C změřené axilárně, nad 38,2 °C změřené orálně nebo nad 38,5 °C změřené rektálně. Kůže je překrvená, na omak teplá. Tělesná teplota v rozmezí 37–38 °C se nazývá subfebrilní teplota a nad 40 °C hyperpyrexie. Horečku provází zvýšení tepové frekvence – obvykle o 10 pulsů na 1 ° zvýšení tělesné teploty. U některých onemocnění (např. břišního tyfu, neuroinfekcí s mozkovým edémem, ornitózy) může být při horečce normální nebo dokonce pomalejší srdeční akce (relativní i absolutní bradykardie).

Průběh a trvání: Podle výšky a rytmu teploty se rozlišují různé klinické typy horečky:

- (1) setrvalá horečka (*febris continua*) – s minimálním kolísáním (<1 °C),
- (2) střídavá čili septická horečka (*febris intermittens seu septica*) – kolísá od normálních hodnot do vysokých hodnot,
- (3) rytmická horečka (*febris rhythmica*) – se pravidelně opakuje,
- (4) opadávající čili skákavá horečka (*febris remittens*) – kolísá (>1 °C), ale ne k normálním hodnotám,
- (5) vlnivá horečka (*febris undulans*) – zvolna stoupá a pak klesá,
- (6) návratná horečka (*febris recurrens*) – se střídáním horečnatých a afebrilních období,
- (7) dvojvláňná horečka (*febris biphasica*) – s dvěma horečnatými obdobími oddělenými jedno- až několikadenním afebrilním intervalem,
- (8) subfebrilní teplota (*subfebris*) – zvýšení tělesné teploty do 38 °C,
- (9) hyperpyrexie – horečka nad 40 °C.

Horečka může stoupnout náhle, přičemž je provázena zimnicí a třesavkou, nebo stoupá postupně – schodovitě. Pokles horečky (defervescence) může být rychlý – kritický nebo pomalý – lytický.

Prakticky důležitější než klinický typ je trvání horečky. Z *jednodenní* či *dvoudenní* horečky nelze činit významnější diagnostické závěry. Většinou nevyžaduje podrobnější vyšetření, pokud nejsou přítomny některé varovné příznaky (petechie, hypotenze) nebo nápadná letargie. Při chudém fyzikálním nálezů se spokojíme s pracovní diagnózou infekce horních cest dýchacích virové etiologie.

Tři dny vysoké horečky charakteru kontinuy jsou většinou provázeny vysvětlující lokalizační symptomatologií:

- bolest v krku svědčí pro faryngitidu či angínu,
- kašel a poslechový nález na hrudníku ukáže na bronchitidu nebo pneumonii,
- bolest břicha ukáže na cholecystitidu, divertikulitidu, adnexitidu či jinou nitrobrříšní infekci,
- průjem nechybí u gastroenteritidy nebo enterokolitidy,
- dysurie, změněný vzhled moči, popř. lumbalgie bývají při uroinfekci, resp. pyelonefritidě,
- lokalizovaná bolest, popř. se zarudnutím kůže provází erysipel, flegmónu či jinou infekci podkoží, měkkých tkání, kloubů či kostí,
- lokalizovaná bolest hlavy při rýmě event. s hnisavou sekrecí z nosu bývá u sinusitidy,
- bolest hlavy, někdy se světloplachostí, třesem, závratí nebo dokonce s poruchou vědomí nebezpečně upomíná na neuroinfekci.

Katarální příznaky event. s kašlem ukazují spíše na méně závažné akutní respirační onemocnění, ale je nutné zvážit i počínající spalničky (podle přítomnosti Koplikových skvrn na bukálních sliznicích). U kojenců a batolat horečka trvající tři dny nutí myslet na šestou nemoc a čtvrtý den obvykle objasní situaci (kritický pokles horečky provázený výsevem rubeoliformního exantému). Rovněž herpetická gingivostomatitida může začínat 2–3 dny trvajícím horečnatým prodromálním stadiem.

Pokud zůstane příčina horečky při dalším chybění specifictějších projevů neodhalena, přistoupí se k základním laboratorním a pomocným vyšetřením, pomocí nichž se zjistí nejspíše (1) při současné elevaci ukazatelů akutní fáze zánětu, popř. i leukocytóze

- pneumonie,
- sinusitida a u dětí mesotitida,
- pyelonefritida,
- klostridiová kolitida (u pacientů nedávno léčených antibiotiky),
- bakteriální komplikace disponujícího onemocnění – např. infekce centrálního žilního katétru, endoprotézy,

(2) při negativních nebo lehce zvýšených ukazatelích akutní fáze zánětu

- některé druhy atypické pneumonie,
- meningoencefalitida,
- infekční mononukleóza,
- primoinfekce HIV,
- u navrátilců z exotických oblastí i vzácná importovaná infekce – malárie nebo bříšní tyf,
- u pacientů s imunodeficitem i specifická komplikace – oportunní infekce apod.

Až delší trvání horečky, negativita či mnohoznačně nespécifické nálezy základních laboratorních vyšetření, chudé nálezy zobrazovacích vyšetření otvírají prostor k úvahám o dalších diagnózách, o nichž bude podrobně pojednáno v kapitole Horečka nejasného původu. U krátce trvající horečky a chybění silnějších argumentů jsou úvahy nad infekční endokarditidou, tuberkulózu nebo autoimunitním onemocněním předčasně.

Průvodní příznaky a komplikace horečky: Prudké změny tělesné teploty vedou k *zimnici* = intenzivnímu pocitu chladu – a *třesavce* = rytmickým záškubům příčně pruhovaných svalů produkujícím teplo. *Zchvácenost* (těžká únava s dušností) odráží zvýšení metabolického obrátu (podobně jako u tělesné práce), tkáň přitom zvyšují své nároky na kyslík: musí se zvyšovat ventilace – klinicky *tachypnoe* – a navozuje se hyperkinetická cirkulace – *tachykardie*. Periferní vazodilatace a profuzní pocení je výraz snahy organismu o zvýšení tepelných ztrát. Může dojít k poklesu krevního tlaku z periferní vazodilatace. Hypoxie v centrálním nervovém systému a produkce cytokinů a další mechanismy vedou k různému stupni poruch

vědomí – od spavosti k agitovanosti, neklidu a zmatenosti. Horečka vede ke snížení prahu pro křeče. U kojenců a batolat se při vzestupu horečky může dostavit záchvat křečí s poruchou vědomí – *febrilní křeče*. Neadekvátní reakcí na infekci je hypotermie a bradykardie, jež zřejmě souvisí s funkčním postižením mozkového kmene. U dětí (vyjma novorozenců) vzniká horečka snáze.

Jiné příznaky jsou popsány v dalších kapitolách: kašel a dušnost mezi respiračními infekcemi, průjem u enteroinfekcí, ikterus u hepatitid, bolest hlavy nebo obrny u neuroinfekcí.

KOMPLIKACE A NÁSLEDKY INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Komplikace jsou dočasná poškození zdraví, která se vyvíjejí u malé části případů. Vznikají různými pochody. U některých se více uplatňuje aktivita infekce, u jiných sebepoškozující vliv protiinfekčních obranných mechanismů. Mezi typické postinfekční komplikace vznikající imunopatologickými mechanismy patří určitá onemocnění postihující kůži a krevní cévy (erythema multiforme, Henochova-Schönleinova purpura, trombotická trombocytopenická purpura), klouby (revmatická horečka, Reiterův syndrom), ledviny (poststreptokoková glomerulonefritida), játra (hepatocerebrální [Reyův] syndrom) nebo nervový systém (akutní polyradikuloneuritida). Za nepříznivých okolností, kdy dochází k destrukci významnějších tkáňových celků, mohou vzniknout trvalé ztráty tkání, anatomické a funkční následky. Jsou to obrny, hluchota, oslepnutí, chlopní vada, ledvinná nedostatečnost nebo jaterní cirhóza. Vznikají v důsledku neuroinfekcí, onemocnění oka, infekční endokarditidy, postinfekční glomerulonefritidy, rozsáhlých infekčních onemocnění měkkých tkání apod.

NOSIČSTVÍ

Nosičství je specifickým výrazem přežívání (perzistence) infekčního agens v organismu po prodělané infekci – buď zcela latentně nebo s minimálními klinickými či laboratorními příznaky. Může být buď krátkodobé (rekonvalescentní), nebo dlouhodobé až celoživotní. Ke vzniku nosičství přispívá chronický zánět postiženého orgánu (žlučové nosičství salmonel u chronické kalkulózní cholecystitidy nebo močové nosičství u chronického zánětu v močových cestách). Nebezpečí nosičství spočívá v poškození postiženého orgánu, reaktivaci infekce za vzniku klinického onemocnění a vylučování infekčního agens do prostředí. Specifický význam má nosičství:

- meningokoka (*Neisseria meningitidis*),
- lidského viru imunodeficiencie (HIV),
- viru hepatitidy B a C,
- salmonel břišního tyfu (*Salmonella enterica* Typhi) a paratyfů A, B a C (*Salmonella enterica* Paratyphi A, B, C),
- původce bacilární úplavice (*Shigella sp.*),
- korynebakteria záškrtu (*Corynebacterium diphtheriae*),
- meticilin-rezistentního stafylokoka (MRSA),
- listerií nebo streptokoka skupiny B (ve vagině před porodem – ohrožuje novorozence),
- mykobakteria tuberkulózy (*Mycobacterium tuberculosis*) a
- původce syfilidy (*Treponema pallidum*).

DIAGNÓZA

Diagnostická úvaha je základem myšlení lékaře. Vychází z vyšetření pacienta a je předpokladem racionální léčby. U konkrétního pacienta se hodnotí příznaky a uvažuje se, ke kterým nemocem patří. Po stanovení pracovní (předběžné) diagnózy následují další vyšetření, sledování stavu, popř. terapeutický pokus, aby se diagnóza upřesnila. Diferenciální diagnóza zahrnuje určité eventuality, které při tvorbě diagnózy musí být brány v úvahu a vylučovány na základě některých rozlišovacích znaků. Postupně se stanoví definitivní diagnóza. Diagnostický postup může být velmi rozmanitý, nicméně vychází z jednotného schématu.

ANAMNÉZA

Základem diagnózy je anamnéza. Má rozměr informační i společenský. Vychází z pečlivého vyslechnutí stesků pacienta a odpovědí na srozumitelné, zpočátku obecné, pak konkrétní, ale ne sugestivní otázky. Zahrnuje

- (1) navázání kontaktu s pacientem (představení), orientaci v situaci (obecná otázka „Z jakého důvodu přicházíte?“, „Co vás přivádí?“), první zhodnocení naléhavosti (situace je naléhavá, jde o život ohrožující stav?),
- (2) shromáždění prvních údajů (konkrétnější a cílené otázky), posouzení jejich významu a správnosti, výběr relevantních údajů,
- (3) doplnění dalších souvisejících příznaků a údajů o fyziologických funkcích, tzv. systémového přehledu (stolice, močení, chuť k jídlu, vývoj tělesné hmotnosti).

Údaje v anamnéze **nyňjšího onemocnění** musí být upřesněny. Jako mnemotechnická pomůcka poslouží otázky (policejního vyšetřovatele nebo tiskového zpravodaje, kteří je ještě doplňují otázkou „komu?“):

CO? = Jaká obtíž? Jaký příznak?

KDE? = Lokalizace např. bolesti, zduřelých uzlin, kožních projevů.

KDY? = Odkdy? Délka obtíží a vývoj v čase.

JAK? = Charakter a doplňující údaje o příznaku.

KOLIK? = Jak silně? Jak často? Kolikrát?

PROČ? = Vyvolávající okolnosti. Potlačení léčbou.

Anamnéza se doplňuje o „nepřímou anamnézu“ – informace podané doprovázejícími osobami, a údaje v poskytnuté zdravotnické dokumentaci, např. parere. **Osobní anamnéza** zahrnuje informaci o prodělaných infekčních nemocech, očkováních, nemocech, které mohou imitovat nebo modifikovat zvažované onemocnění, užívání léčiv, konzumaci alkoholu, drog a kouření. Nesmí chybět údaj o lékové alergii. Zápis musí být přehledný, v časovém sledu, musí být zdůrazněny podstatné údaje a potlačeny nevýznamné detaily. Extrahovat podstatné vyžaduje zkušenosti i kritické uvažování lékaře. Je samozřejmé, že se nevyhneme otázkám, které se ukáží zbytečnými, naopak otázky na jiné příznaky se postupně vynoří.

EPIDEMIOLOGICKÁ ANAMNÉZA

Epidemiologická anamnéza je specifickou stránkou anamnézy u přenosných nemocí. Má upozornit na možnost infekce, odhalit možný zdroj a objasnit cesty přenosu nákazy. Přispívá k rozhodnutí o etiologii dané infekční nemoci. Zpočátku se formuluje velmi obecně:

- Byl(a) jste v kontaktu s infekčně nemocným člověkem?
- Nejedl(a) jste neobvyklý (podezřelý) pokrm?

Až podle pracovní diagnózy se ptáme na konkrétní okolnosti, které by mohly podpořit diagnózu nebo pomoci rozhodnout o etiologii.

Dotazy v epidemiologické anamnéze se dotýkají

- výskytu nakažlivých onemocnění v okolí,
- pobytu v nemocnici,
- cestování, pobytu v přírodě a koupání v přírodě,
- stravování – dietní chyby, pití vody z nespolehlivého zdroje,
- poštípání hmyzem, přisátí klíštěte,
- parenterálních výkonů, zejména nelékařských, jako piercing, tetováž,
- kontaktu se zvířaty a
- sexuálních styků a praktik.

Údaje v epidemiologické anamnéze nabývají významu až v kontextu, např. přisáté klíště samo o sobě nic neznamená, ale v případě, že má pacient horečnaté onemocnění, posiluje suspekci na klíšťovou meningoencefalitidu. Některé údaje v epidemiologické anamnéze samy o sobě jsou pro diagnózu velmi sugestivní:

- poranění ruky při porcování zajíce: tularemie,
 - kontakt s nemocným s neštovicemi: plané neštovice,
 - poštípání komáry v tropických oblastech: malárie,
 - exkurze v netopýří jeskyni latinské Ameriky: histoplasmóza,
 - koupání v jezeře Malawi: horečka katayama (akutní schistosomóza).
- Cestovatelská anamnéza bude diskutována samostatně.

VZHLED NEMOCNÉHO

Nejvýraznější na člověku je obličej – facies – a také z obličeje lze vyčíst mnoho důležitých informací o celkovém stavu a povaze nemoci. Z obličeje je patrné, jestli je pacient zchvácený,

rozpálený, bledý, promodralý (cyanotický), prošedlý (subcyanotický), ikterický nebo posetý vyrážkou. Bez nároku na úplnost jsou uvedeny příklady:

- facies febrilis – pokleslá víčka, planoucí tváře, okoralé rty, někdy s oparem na rtech,
- facies Hippocratica – halonované oči, propadlé tváře, špičatý nos a oschlé rty,
- facies pertussorica – odulý obličej, periokulární hematom, subkonjunktivální hemoragie,
- facies morbillosa – uplakaný vzhled, nastříklé spojivky, rýma, okoralé rty, vyrážka.

Exantém v obličejí má mnohdy typický vzhled: cirkumorální výbled (Filatovův příznak) u spály, motýlovitý erytém u páte nemoci apod. Zarudnutí a otok na čele může být projevem erysipelu. Papuly, posléze puchýřky na erytematózním podkladě v dermatomu některé z větví trojklaného nervu jsou obrazem pásového oparu. Otoky mohou být lokalizovány na víčkách: oboustranný – Bassův příznak u infekční mononukleózy – nebo jednostranný – u frontální sinusitidy; preaurikulárně nebo při úhlu mandibuly u epidemické parotitidy; tváře u maxilární sinusitidy nebo odontogenního zánětu apod. Porucha mimiky, obvykle jednostranná, je způsobena lézí lícního nervu.

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Fyzikální vyšetření zahrnuje měřené ukazatele: tělesnou teplotu, frekvenci dýchání, puls, krevní tlak, podle možností a potřeby i změření saturace kyslíkem pulsním oxymetrem. Vyšetření se zásadně neliší od vyšetření internistou, resp. pediatrem. Po všeobecné inspekci, zahrnující posouzení stavu vědomí, výživy, dýchání, hlasu, motoriky a vzhledu kůže se prohlédnou jednotlivé části těla „od hlavy k patě“. Zvláštní pozornost se věnuje exantému, vyšetření dutiny ústní a hrdla, zvětšení lymfatických uzlin, poklepu a poslechu plic, pohmatu břicha s posouzením případné hepato- a splenomegalie, inspekci genitálu, meningeálním příznakům (jejich vyšetření nesmí chybět u febrilního pacienta), posoudí se stav hydratace (zejména u pacienta s průjemem a zvracením), vyšetří se orientační neurologický status (při bolestech hlavy, alteraci chování a vědomí nebo určitých uváděných příznacích ukazujících na postižení nervového systému).

STANOVENÍ DIAGNÓZY

Za příznaky se skrývá konkrétní nemoc. Pokud přichází v úvahu více diagnóz, je třeba rozhodnout mezi nimi posouzením dodatečných znaků a provedením testů (**diferenciální diagnostika**). Povšechné a nepříliš naléhavé příznaky se někdy pouze sledují, zda se vyvine skutečně významné onemocnění hodné další diagnostiky a léčby (**sledování – observe**). **Pracovní (předběžná) diagnóza** se stanovuje ještě s vědomím, že musí následovat další vyšetření nebo sledování stavu, aby diagnóza mohla být upřesněna. Praktické důvody (např. naléhavost určité možné diagnózy, nebezpečí komplikací, nakažlivost, léčitelnost, obvyklý výskyt) nutí zvažovat i jiné než nejpravděpodobnější diagnózy. Po ověření doplňujících vyšetření, vyloučení jiných onemocnění a sledováním průběhu se pak stanoví **definitivní diagnóza**. Léčba může být zahájena i na základě pracovní diagnózy. Hrozí-li nebezpečí z prodlení, zahájí se léčba a diagnóza se pak upřesní podle efektu nasazené terapie (**terapeutický pokus**).

Při stanovení diagnózy se mají zohlednit všechny příznaky, interpretovat nejednoznačné údaje a příznaky se mají sdružit (agregovat) do skupin. Současně se má logicky vysvětlit přítomnost chorobných projevů, které nejsou součástí diagnózy, nebo dokonce výskyt příznaků považovaných za vylučující. Pravidlo úspornosti (Occamova břitva) nabádá k hledání co nejmenšího počtu diagnóz, ačkoli i polymorbidita je obvyklá a kombinace nemocí možné. Realistické stanovení diagnózy vyžaduje přesnost a skromnost. Ty umožní rozlišit přijatelné a nepřijatelné závěry. Chyby v diagnóze pramení nejen z nedostatečné znalosti, ale i z ukvapenosti a ztráty kritičnosti. O **chybné diagnóze** mluvíme tehdy, pokud je diagnóza stanovena nesprávně a na základě ní je zavedena nesprávná terapie, což ve svém důsledku zhoršuje prognózu pacienta. Rozpozná-li se chybná diagnóza ještě v průběhu nemoci, jsou změny v terapii možné. Jindy je chyba odhalena dodatečně, někdy až po vzniku komplikací a následků, v nejhorším případě přinese odhalení pitva. Vedle chybných diagnóz existují i **nestanovené diagnózy**, bez možnosti ovlivnění terapie a prognózy, které někdy ani nelze principiálně stanovit.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Laboratorní vyšetření informují o probíhajících procesech v organismu a jejich změnách – jak fyziologických, tak patologických. Některá vyšetření jsou základní, jiná speciální až vysoce specializovaná. Základní vyšetření jsou dostupná v každé hematologické, biochemické, mikrobiologické a imunologické laboratoři. Některá vyšetření se provádí přímo u lůžka, resp. na oddělení (*bed-side tests*, *POC [point-of-care] tests*, *POCT*). Základní hematologická a biochemická vyšetření jsou pro diagnostiku a sledování infekčně nemocných pacientů nezbytná a u jednotlivých infekčních chorob poskytují i charakteristické nálezy. Pro infektologii mají zvláštní význam metody mikrobiologické, včetně sérologických, které jsou zaměřené na přímý nebo nepřímý průkaz původce.

OBEČNĚ O LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍCH

Laboratorní testy přináší informace z vyšetření vzorků biologického materiálu.

Nespecifické laboratorní testy mají diagnostickou hodnotu většinou až v kontextu s klinickým obrazem a dalšími testy. Patří sem

- sedimentace erytrocytů (zkratka FW podle Fahreus-Westergreenovy metody),
- reaktanty akutní fáze zánětu, zejména CRP, popř. prokalcitonin,
- krevní obraz s diferencíálem leukocytů,
- hemokoagulační vyšetření,
- chemické vyšetření moči a
- řada biochemických testů séra, resp. plazmy a další.

Mezi specifickými testy mají rozhodující význam přímý a nepřímý průkaz původce:

- (1) *Přímá diagnostika* prokazuje přítomnost mikroorganismu nebo jeho složek (části genu, antigenu, typické chemické látky), popř. exoproduktů (např. toxinů). Přímý průkaz má svá úskalí: Umožní dokázat přítomnost v makroorganismu, resp. v biologickém materiálu, neříká však o roli mikroba v etiopatogenezi. Identifikovaný mikroorganismus představuje
 - původce infekčního onemocnění, ale jindy také
 - kolonizaci (osídlení příslušné lokality bez vyvolání infekce) nebo
 - kontaminaci (dodatečně zanesení mikroba do odebraného biologického materiálu).
- (2) *Nepřímý průkaz* se zakládá na prokazování reakce imunitního systému na přítomnost původce infekční nemoci. Na principech nepřímého průkazu původce fungují

- sérologické testy,
- zjištění aktivace specifických Th1 lymfocytů detekcí jimi produkovaného interferonu *in vitro* (např. QuantiFeron pro diagnostiku tuberkulózy) a
- kožní testy (např. Mantoux II rovněž k diagnostice tuberkulózy).

Indikace: Laboratorní vyšetření zpravidla indikuje klinický lékař. O indikaci rozhoduje především potřeba vyšetření, ale i jeho dostupnost, rychlost provedení a náklady (cena). Potřeba odráží zejména dopad výsledku (i negativního) na další postup vyšetření a léčby.

SEDIMENTACE ERYTROCYTŮ

Sedimentace erytrocytů je rychlost klesání erytrocytů v nesrážlivé plazmě.

Indikace: Spíše než jako akutní zánětlivý parametr lze sedimentaci využít pro screening chronických zánětlivých stavů i nádorových onemocnění. V diagnostice akutních infekcí má omezený význam. Obecně se sedimentace považuje za obsoletní metodu, ale vzhledem k jednoduchosti a dobré výpovědní hodnotě se stále používá.

Výsledek a hodnocení: Normální hodnoty jsou u mužů 2–10 mm/hod, u žen 3–21 mm/hod, za 2 hodiny jsou zhruba dvojnásobné. Zvýšené, středně vysoké a velmi vysoké hodnoty sedimentace (tab. 2) mohou mít diagnostický význam. Vysoké hodnoty sedimentace erytrocytů jsou u bakteriálních onemocnění, naopak u virových zůstává hodnota nízká. Zrychlení sedimentace erytrocytů se dostavuje poněkud pozdě od začátku akutního zánětlivého onemocnění. Výše sedimentace do jisté míry koreluje s tíží i chronicitou infekce, u některých virových infekcí může být také vysoká – např. u infekce HIV, herpetické gingivostomatitidy, parotitické orchitidy apod. Vysoké hodnoty mohou u některých stavů kontrastovat s normální hodnotou CRP – např. někdy u autoimunních onemocnění nebo u infekce HIV. Sedimentace může být zvýšená i ve stáří a v těhotenství. Vysoká sedimentace při negativitě dalších laboratorních vyšetření budí oprávněnou obavu, že se nemoc v blízké budoucnosti projeví.

Tab. 2 Sedimentace erytrocytů

Hodnota	Označení sedimentace
2–10(–20) mm/hod	normální
(10–)20–30 mm/hod	zvýšená
30–60(–80) mm/hod	středně vysoká
>60(–80) mm/hod	velmi vysoká

LABORATORNÍ ZNÁMKY AKUTNÍ FÁZE ZÁNĚTU

Reaktanty akutní fáze zánětu jsou významným laboratorním nástrojem v diagnostice infekčních nemocí, zejména bakteriální, protozoární a mykotické etiologie.

Princip: Reakce akutní fáze je fyziologický děj, který se vyvíjí při lokálním nebo systémovém zánětu, a to jak při infekci, tak traumatickém, nádorovém nebo metabolickém poškození tkáně. Z poškozených, rozpadlých, popř. jen aktivovaných buněk se do okolí uvolňují

mediátory a signální molekuly, které vedou v játrech i jiných tkáních k významné změně (zvýšení, popř. snížení) syntézy některých bílkovin.

Účel: Reaktanty akutní fáze zánětu odkrývají systémovou a významnější lokalizovanou bakteriální, vzácně jinou infekci.

Indikace: Vyšetření reaktantů akutního zánětu je třeba provést tehdy, aby se

- odkryla bakteriální infekce a odlišila od virové,
- rozlišila případná infekční komplikace operačního výkonu,
- odhadla tíže infekční nemoci,
- přiznal význam přímého záchytu infekčního agens (dovolují rozlišit infekci od kolonizace),
- posoudil ústup nemoci, a tím účinek léčby.

Hodnocení: Největší síla spočívá v rozlišení bakteriální a virové infekce, jsou spolehlivější u imunokompetentních a méně spolehlivé u imunodeficientních pacientů. Elevace ukazatelů zánětu je nevýrazná nebo nespolehlivá u infekcí bakteriemi intracelulárně parazitujícími (listeriemi) a atypickými bakteriemi (chlamydiemi), spirochetami a mykobakterií. Nespecifická pozitivita se objevuje u traumat, nádorů, ischemie, porodu a dalších stavů.

C reaktivní protein (CRP): C reaktivní protein je diagnosticky nejdůležitější protein akutní fáze zánětu. Název je odvozen od jeho schopnosti precipitovat C-polysacharid pneumokoků, usnadňuje adhezi komplementu a fagocytů k mikrobům (opsonizaci mikrobů). Po stimulaci interleukinem-6 (IL-6) je produkován zejména hepatocyty. Syntéza začíná prudce narůstat 6–9 hodin po začátku zánětlivého onemocnění, vrcholu dosahuje za 1–3 dny.

Indikace: Slouží k

- diagnostice a sledování bakteriální infekce (tj. její tíže a úzdravy),
- včasnému záchytu hnisavých komplikací po operaci, v intenzivní péči apod.,
- sledování průběhu a aktivity revmatických chorob a maligních onemocnění.

Provedení: Vyšetřuje se ze srážlivé krve (séra), existují i verze k rychlému orientačnímu vyšetření CRP z kapilární krve (POCT).

Výsledek a hodnocení: Normální hodnoty CRP jsou do 8 mg/l, u virových infekcí zůstává normální nebo zvýšená koncentrace do 40 mg/l, u bakteriálních infekcí stoupá podle tíže stavu až na několik set mg/l (tab. 3). Hodnoty mezi 20–40 mg/l samy o sobě obtížně rozliší virovou a bakteriální infekci.

Tab. 3 C reaktivní protein

Koncentrace	Interpretace
<8 mg/l	bez bakteriální infekce
0–40 mg/l	virová infekce
>40–60 mg/l	bakteriální infekce

U atypických pneumonií (např. mykoplasmové) bývají hodnoty středně vysoké, přičemž leukocyty a prokalcitonin bývají v mezích normy. Pokles CRP o více než čtvrtinu výchozí hodnoty během 24 hodin lze považovat za dobrý efekt léčby. Falešně negativní výsledek není obvyklý, je výsledkem nejspíše příliš časného odběru. Falešně pozitivní výsledek přichází u stavů s destrukcí tkáně – po operacích, při nekróze (infarktu) či tumoru. Třetí den po operaci má klesat k normě. Odráží i aktivitu revmatických a autoimunitních nemocí nebo lymfomů.

Prokalcitonin (PCT): Polypeptid, jehož funkce v patogenezi zánětu není zcela jasná. Za fyziologických okolností je produkován C buňkami štítné žlázy jako prekurzor hormonu

kalcitoninu, ale při systémové, zejména bakteriální infekci ho produkují další buňky, aniž by následně docházelo k jeho konverzi na kalcitonin.

Indikace: Slouží jako doplňkový zánětlivý ukazatel, v kombinaci s CRP zvyšuje senzitivitu průkazu akutního zánětu, oproti CRP nastupuje časněji. Opakovaně negativní výsledek (v odstupu 6–24 hodin) prakticky vylučuje těžkou bakteriální infekci (sepsi).

Provedení: Vyšetřuje se ze srážlivé krve (séra).

Výsledek a hodnocení: Normální hodnota je <0,1 ng/ml, při akutním zánětu stoupá za 3–6 hodin po inzultu, vrcholových koncentrací (až 20násobku normy) dosahuje za 14 hodin, poločas normalizace je 20–24 hod. Hodnoty <0,05 ng/ml vylučují bakteriální infekci, 0,05–0,5 ng/ml připouští lokalizovanou infekci, 0,5–2 ng/ml jsou u systémové infekce (sepsy), vyšší hodnoty korelují s tíží systémové zánětlivé odpovědi i prognózou některých stavů (tab. 4).

Tab. 4 Prokalcitonin

Koncentrace	Interpretace
<0,05 ng/ml	bez bakteriální infekce
0,05–0,5 ng/ml	lokalizovaná infekce
0,5–2 ng/ml	systémová infekce (sepsy)
2–10 ng/ml	těžká sepse
>10 ng/ml	septický šok

Sérová koncentrace významně ovlivňuje rozhodování o antibiotické terapii: PCT >0,25 ng/ml opravňuje k zahájení antibiotické terapie, výsledek v pásmu 0,1–0,25 ng/ml vyžaduje zopakování testu za 6–24 hodin a druhý negativní výsledek (<0,25 ng/ml) s vysokou spolehlivostí vylučuje bakteriální infekci a mluví proti zahájení antibiotické léčby. Pokles PCT po účinné léčbě lze zaznamenat za 3 dny. Falešně negativní výsledek bývá zaznamenán u chlamydiové, mykoplasmové a mykotické infekce, tuberkulózy, abscesů i bakteriální meningitidy („uzavřených“ infekcí). Oproti CRP produkce nekoreluje s jaterními či renálními parametry. Falešně pozitivní výsledek může být po velkých operačních výkonech, polytraumatech, popáleninách a při pankreatitidě. U novorozenců prvních 48 hodin života jsou hodnoty okolo 2 ng/ml normální.

Srovnání ukazatelů akutního zánětu: Jednotlivé markery mají odlišnou rychlost nástupu od patogenního podnětu. Časová sekvence po inzultu je přibližně následující:

- za 1 hodinu nastupuje třesavka a horečka,
- za 3 hodiny stoupá leukocytóza,
- za 6 hodin se dá prokázat prokalcitonin,
- za 24(–36) hodin je pozitivní CRP,
- za 48–72 hodin naroste sedimentace erytrocytů.

Obecně lze konstatovat, že

- neexistuje jediný spolehlivý marker akutního zánětu,
- je nutno posuzovat více parametrů najednou,
- je nutno hodnotit jejich vývoj (trendy),
- je nutno pamatovat na úskalí (falešná negativita, např. u „uzavřených“ ložiskových infekcí).

ODBĚR VZORKU K MIKROBIOLOGICKÉMU VYŠETŘENÍ

Přímý průkaz mikroba spočívá v nálezů mikroba nebo jeho složek ve vyšetřovaném vzorku. Výtěry se odebírají z nosu, tonzil, nosohltanu, laryngu, zevního zvukovodu, spojivky, vaginy, konečníku, ulcerací, píštělí apod. K odhalení nosičství např. meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) se provádí odběr i z intaktní kůže a sliznic (kůže čela, perinea, z krku, nosu). Posílají se na sterilních vatových tampónech, jimiž je ovinut konec dřevěné špejle, umělohmotné tyčinky nebo chromnikmolybdenového (nerezavějícího) drátu. Nátěry na podložní sklíčko jsou obvykle orientační, ale mají svůj význam pro průkaz mykobakterií, neisserií, klostridií, aktinomycet, parazitů apod. Biologický materiál se nanese na očištěné a odmaštěné podložní sklíčko, aby se v laboratoři fixoval (např. plamenem) a příslušnou metodou obarvil. Hnis získaný incizí nebo punkcí se odebírá do sterilní zkumavky, pro anaerobní kultivaci je nutno zamezit přístupu vzduchu (např. do stříkačky se zátkou).

Zásady odběru: Při odběru materiálu k mikrobiologickému vyšetření je třeba dodržet jistá pravidla. Materiál se odebírá

- (odkud) z míst nejpravděpodobnější přítomnosti původce
- (kam) do nádobek nebo na tampony obsahující transportní médium, které zabrání vyschnutí a hynutí bakterií během transportu, při předpokladu anaerobních bakterií za nepřístupu vzduchu, u zvláště citlivých bakterií i přímo na kultivační plotnu
- (jak) za přísně sterilních kautel k vyloučení kontaminace (z okolí či z rukou)
- (kolik) v množství, které obsahuje dostatečné množství zárodků nebo indikátoru infekce,
- (kdy) před zahájením antibiotické léčby a při proměnné koncentraci původce ve správné fázi nemoci a při vzestupu teploty.

Odběr má být spolupracujícím pacientovi vysvětlen, v některých případech musí být vyžádán jeho souhlas (pozitivní revers). Odeslaný materiál je třeba nevystavovat nepříznivým vlivům prostředí, řádně zabalit a označit, pečlivě vyplnit žádanku (průvodku). Transport vzorku do laboratoře má být co nejrychlejší. Pro běžné kultivační vyšetření nesmí být zchlazen, materiál k mykobakteriologické kultivaci je možné přechovat 24 hodin v lednici. Vzorky k virologické diagnostice se hluboko zmrazují.

SÉROLOGICKÉ TESTY

Princip: Sérologická diagnostika spočívá v průkazu protilátek v séru, popř. jiném biologickém materiálu (likvoru, komorové vodě apod.), popř. průkazu antigenu pomocí protilátek. V typickém případě se pomocí známého antigenu hledá protilátka v pacientově séru. Sérologickou reakcí se rozumí interakce antigenu a protilátky v podmínkách laboratoře (*in vitro*). V první fázi proběhne vazba antigenu a protilátky a ve druhé fázi se takto vzniklý komplex zviditelní.

Účel a indikace: Sérologická vyšetření slouží pro tyto situace:

- a) *identifikace infekce* – protilátky anti-HIV určují diagnózu infekce HIV, přítomnost protilátek proti toxoplasmě ukazuje na infekci v minulosti, a tím připouští možnost reaktivace u imunodeficitu a možnost vzniku mozkové toxoplasmózy u HIV pozitivního pacienta atd.;

- b) *diagnóza akutní infekce* – na základě přítomnosti protilátek třídy IgM (z jednoho odběru), nízkavidních protilátek třídy IgG (rovněž z jednoho odběru) nebo dynamiky (vzestupu) protilátek třídy IgG (z dvojice odběrů s odstupem 1–2 týdnů);
- c) *sledování průběhu nemoci* – z objevení se nebo vyhasnutí některých protilátek se dá usoudit na příznivý nebo nepříznivý vývoj nemoci (např. syfilidy);
- d) *diagnóza relapsu choroby* – opětný vzestup titru protilátek, znovuobjevení se protilátek třídy IgM apod. může svědčit pro reaktivaci infekce, u syfilidy i reinfekci;
- e) *posouzení vnímavosti k infekci a účinnosti vakcinace* – nepřítomnost protilátek ukazuje na skutečnost, že pacient neprodělal infekci, možnost vzniku onemocnění po expozici a podněcuje k provedení vakcinace, resp. revakcinace (přeočkování).

Odběr materiálu: K sérologickému vyšetření se zasílá sražená krev odebraná venepunkcí, popř. sérum v množství asi 2–5 ml. Materiál k vyšetření lze uchovat po dobu několika dní při ledničkové teplotě (+4 °C). Odběr se provádí v akutní fázi a často ve fázi rekonvalescentní, tj. za 1–3 týdny od prvního odběru.

Výsledky a jejich interpretace: Výsledky sérologických vyšetření se vyjadřují kvalitativně (pozitivní/negativní) a kvantitativně (titrem čili nejvyšším ředěním séra, které ještě vyvolá sérologickou reakci a dalšími měřítky – indexy, procenty, extinkcí apod.). Zjednodušeně řečeno pro akutní (čerstvou) infekci svědčí

- přítomnost protilátek třídy IgM,
- nízká avidita protilátek třídy IgG,
- sérokonverze (z negativního nálezu protilátek na pozitivní) nebo
- signifikantní vzestup titru protilátek třídy IgG (4× a více).

S pozdním nástupem pozitivity specifických protilátek (více než 2 týdny po začátku nemoci) je nutné počítat zejména u lymeské borreliózy, leptospirózy, syfilidy, tularemie a virové hepatitidy C. Sérologické testy často poskytují falešně negativní i falešně pozitivní výsledky.

PROTIMIKROBIÁLNÍ CHEMOTERAPIE

Antibiotika jsou nejdůležitějším léčebným nástrojem proti infekčním nemocem. Představují hlavní složku kauzální terapie infekcí. Podávání antibiotik však nepůsobí jen na léčené, ale ovlivňuje mikroby v celé lidské populaci i prostředí, čímž je limitován budoucí účinek antibiotik. V současnosti se tak stávají velmi ohroženými léky a je nutné je podávat nanejvýš uvážlivě.

DEFINICE A ROZDĚLENÍ ANTIBIOTIK

Antimikrobiální chemoterapií se rozumí léčebné použití přípravků, které mají schopnost zastavit množení nebo usmrtit převážnou část populace patologicky působících mikroorganismů uvnitř nebo na povrchu těla hostitele. Jako jsou antibiotika přípravky proti bakteriím, antivirotika jsou léky proti virům, antimykotika proti mikrohoubám a antiparazitika proti živočišným parazitům. Rozdělení antimikrobiálních látek (antiinfektiv) na antibiotika jako přírodní produkty a chemoterapeutika jako výsledek chemické syntézy ztratilo s rozvojem umělé přípravy většiny léků svůj smysl a oba pojmy se uvádí ze setrvačnosti.

Hlavní skupiny **antibiotik** jsou přirozené peniciliny, peniciliny rezistentní k β -laktamase (protistafylokokové peniciliny), aminopeniciliny, karboxypeniciliny a (acyl)ureidopeniciliny, monobaktamy, karbapenemy, cefalosporiny, aminoglykosidy, amfenikoly, tetracykliny a glycylycykliny, makrolidy, azalidy a ketolidy, linkosamidy, ansamyciny, polypeptidy, glykopeptidy, lipopeptidy, pristinamyciny, oxazolidinony, makrocykly a fosfonáty. Mezi **protibakteriální chemoterapeutika** se počítají sulfonamidy a sulfony, pyrimidiny, nitrofurany, nitroimidazoly, chinolony a protituberkulózní chemoterapeutika. Nejdůležitější **systémová antimykotika** zahrnují polyeny, azoly a echinokandiny. **Antivirotika** se rozdělují na léčiva proti herpetickým virům, chřipce, virům hepatitidy B a C a HIV (antiretrovirotika). **Antiparazitika** jsou pestrá skupina léčiv, která se rozdělují na léky účinné proti prvokům (anti-protozoika), červům (anthelmintika) a členovcům, významné postavení mezi nimi zaujímají antimalarika, metronidazol, mebendazol a albendazol.

MECHANISMUS ÚČINKU

Pro účinek antibiotik je rozhodující selektivní toxicita daná odlišnostmi bakteriální a lidské buňky. Jednoduše řečeno: antibiotika jsou jedy jedovatější pro bakterie než pro člověka. Antibiotika působí na mikrobiální buňku na čtyřech možných úrovních:

- (1) poškozují buněčnou stěnu – obvykle potlačením syntézy peptidoglykanu,
- (2) poškozují cytoplazmatickou membránu,
- (3) inhibují proteosyntézu zásahem do funkce bakteriálního ribozomu,
- (4) narušují syntézu nukleových kyselin přímo nebo zprostředkovaně (konkrétně tak, že brání zabudování kyseliny listové do koenzymu).

Účinek antibiotik je v podstatě baktericidní – usmrcují bakterie – nebo bakteriostatický – brání růstu bakterií. Zda antibiotikum působí bakteriostaticky nebo baktericidně, závisí na mechanismu účinku, ale i na bakterii a dávce antimikrobiální látky.

REZISTENCE BAKTERIÍ K ANTIBIOTIKŮM

Definice: Rezistence k antibiotiku je schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace daného antibiotika. Ta je podmíněna buď přirozenou odolností (primární rezistence), nebo odolností získanou působením antibiotika na bakteriální populaci (sekundární rezistence).

Vznik a šíření rezistence: V bakteriální populaci jsou geny pro rezistenci k antibiotikům, velmi pomalu vzniklé mutacemi, přítomny v přirozeně nízké koncentraci. Působením antibiotik se vyselektuje relativně velká populace odolných bakterií, která pak slouží jako zásobárna genů rezistence. Zvláště škodlivé je dlouhodobé působení nízkých dávek antibiotik, které nezlikvidují všechny bakterie, ale dovolí přežít právě rezistentním mutantům. Geny rezistence se předávají

- vertikálně na dceřiné bakterie, tj. dědí se, nebo
- horizontálně na ostatní bakterie v ekosystému.

Význam: Hlavní nebezpečí rezistence je vznik patogenních bakterií z původně medicínsky nevýznamných druhů. Uplatňují se zejména jako nemocniční (nozokomiální) infekce u oslabených jedinců. Vzhledem k multirezistenci jsou obtížně léčitelné a tím život ohrožující. Panují oprávněné obavy z obecné ztráty účinnosti antibiotik a prokazatelného nárůstu nákladů na léčbu rezistentních infekcí. Problém bakteriální rezistence byl rozpoznán v globálním měřítku jako tak závažný, že konec 20. století byl nazván postantibiotickou érou. K překonání hrozby rezistence je zapotřebí celosvětového úsilí, v rámci něhož se vytváří prostor pro některé lokální aktivity, které mohou vznik a šíření rezistence snížit.

Rezistentní mikrobi: Problematika rezistence se rozpadá do dvou okruhů: rezistence

- (1) komunitních mikrobů – obvykle původců akutních infekcí dýchacích cest a infekcí močových cest – a
- (2) nozokomiálních patogenů, zejména grampozitivních koků a nefermentujících gramnegativních tyčinek.

Z hlediska rezistence se k problémovým komunitním bakteriím řadí:

- polyrezistentní pneumokok (drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, DRSP),
- pyogenní streptokok necitlivý k makrolidům,
- *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* a další bakterie necitlivé k chinolonům.

Problémy s rezistencí se týkají především těchto nozokomiálních mikrobů:

- meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA),
- vankomycin-rezistentních enterokoků (VRE),
- glykopeptid-rezistentního *Staphylococcus aureus* (GISA),
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Acinetobacter baumannii*,
- *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* a jiných gramnegativních tyčinek produkujících širokospektré β -laktamasy (*extended-spectrum β -lactamase* [ESBL]) a
- multirezistentní nefermentující gramnegativní tyčinky jako *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Serratia marcescens*.

Rezistentní mykobakteria tuberkulózy zahrnují:

- MDR-TB (multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*) – rezistence k aspoň dvěma nejúčinnějším antituberkulotikům (tj. rifampicinu a isoniazidu) a
- XDR-TB (extensive-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*) – extrémní rezistence, i k záložním antituberkulotikům (2. řady).

Opatření: Boj s mikrobiální rezistencí je obtížný, protože se střetávají

- zájem léčit pacienta a
- snaha nepodat antibiotikum kvůli zachování účinnosti pro budoucnost.

Možnosti boje s rezistencí spočívají v

- (1) omezení celkové spotřeby antibiotik,
- (2) vhodném výběru léku,
- (3) izolaci, pokud hrozí riziko šíření rezistentních bakterií, a
- (4) promyšlené antibiotické politiky (surveillance, tj. sledování a průběžné vyhodnocování citlivosti bakterií, mezioborová spolupráce nejlépe antibiotického týmu, edukace lékařů i ovlivňování laické veřejnosti).

KONCEPT FARMAKOKINETIKY-FARMAKODYNAMIKY

Koncept farmakokinetiky a farmakodynamiky (P_k/P_d), který zohledňuje farmakokinetické i farmakodynamické parametry, dává do vztahu koncentraci antibiotika a citlivost mikroba. K dosažení spolehlivého antimikrobiálního efektu léčiva je důležité, aby koncentrace antibiotika překračovala minimální baktericidní, popř. inhibiční koncentraci v dostatečné míře nebo po nezbytnou dobu. Podle toho se rozlišují antibiotika

- (1) *s účinkem závislým na koncentraci* (aminoglykosidy, chinolony, ketolidy),
- (2) *s účinkem závislým na čase* (β -laktamy, makrolidy, oxazolidinony) a
- (3) *s účinkem závislým na čase s prolongovaným účinkem*, tj. významným postantibiotickým efektem, PAE (linkosamidy, tetracyklíny, vankomycin, azitromycin, dalfopristin).

STRATEGIE ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

- Ve vztahu k stupni diagnostické jistoty se někdy rozlišují tyto kategorie použití antiinfektiv:
- profylaxe – při riziku infekce,
 - iniciální empirická léčba – při klinickém podezření na bakteriální infekci,
 - preemptivní (včasná) léčba – při infekci pravděpodobně na základě laboratorních a zobrazovacích nálezů (výraz je používán v souvislosti se systémovou antifungální léčbou),
 - cílená léčba – při mikrobiologicky prokázané infekci,
 - řízená (kontrolovaná) léčba – upravená podle výsledků kvantitativní citlivosti, popř. vyšetření baktericidie séra.

U většiny infekčních nemocí se léčba zahajuje empirickou léčbou (po odběru materiálu na mikrobiologické vyšetření). Další pokračování se řídí vývojem klinického stavu a výsledky vyšetření kultivací a citlivosti izolátů k antibiotikům. V lepším případě se přechází na léčbu celkově šetrnější (deeskalace [= zmírnění] léčby). Cílená terapie je uzpůsobená validnímu výsledku mikrobiologického vyšetření, mohou být podána antibiotika s užším spektrem. Řízená léčba se hodí pro těžké systémové infekce (např. sepsi, infekční endokarditidu, osteomyelitidu apod.).

ZÁSADY PODÁNÍ ANTIBIOTIK

Indikace antibiotické léčby: První otázka zní, zda je skutečně antibiotická léčba nutná. Nesmí se uvažovat o použití antibiotik na horečku, na kašel, na bolest v krku, na „virózu“ apod. Antibiotikum je indikováno u zřejmé nebo alespoň pravděpodobné bakteriální infekce, a také u život ohrožujícího stavu i v případě, že bakteriální infekce není tak jistá (např. u febrilní neutropenie, horečnatého onemocnění s alterací stavu atd.). U zvláště nebezpečných infekcí je třeba antibiotickou léčbu nasadit neprodleně. Mezi tyto infekce patří zejména hnisavá meningitida, septický šok, bakteriální endokarditida, akutní nekrotizující celulitida a febrilní stav u pacienta s imunodeficiencí.

Odběr materiálu na mikrobiologické vyšetření před léčbou: Antibiotická léčba nemá zkomplikovat nebo dokonce znemožnit cestu k etiologické diagnóze. Před nasazením antibiotika musí být zváženo, zda jsou provedeny všechny důležité odběry materiálu k mikrobiologickému vyšetření (zvláště hemokultury).

Odhad etiologie onemocnění: V mnoha případech lze původce odhadnout z lokalizace chorobných změn a klinického syndromu. V této úvaze je nutné přihlédnout k věku, tíži onemocnění, disponujícím faktorům, epidemiologickým souvislostem (zda nemoc vznikla v terénu nebo nemocnicí) a předchozí antibiotické léčbě (selektce rezistentních kmenů).

Výběr konkrétního antibiotika: Při výběru konkrétního léku se bere v úvahu farmakodynamika (účinek) a farmakokinetika (osud léčiva v organismu). Důležitým kritériem je průnik léčiva do infekčního ložiska, přihlíží se k nežádoucím účinkům (toxicitě, alergenicitě), mechanismu účinku a nákladům na léčbu. Řeší se dilema, zda použít širokospektré či úzkospektré antibiotikum: Výhody úzkospektrých antibiotik spočívají v omezení výskytu dysmikrobií a snížení nárůstu rezistentních kmenů.

Kombinace antibiotik: Při volbě léčebného režimu se musí rozhodnout, zda se vystačí s monoterapií nebo je nutná kombinace k rozšíření spektra, pojištění účinku, využití vzájemného posilování účinku (synergismu) a zasažení mikrobů v různých kompartmentech. Některá antibiotika obsahují i složku zabraňující inaktivaci antibiotika mikrobiálními enzymy (např. inhibitory β -laktamasy: kyselina klavulanová v co-amoxycilinu a tazobaktam v co-piperacilinu).

Speciální omezení: Při volbě konkrétního léku je nutné respektovat určitá speciální omezení, zejména graviditu a laktaci nebo renální či hepatální insuficienci. Samozřejmostí je nepodat antibiotikum při známé přecitlivělosti. Podávání antibiotik v těhotenství obecně vyžaduje opatrnost a indikace se stávají přísnějšími. V graviditě jsou relativně bezpečná β -laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy), makrolidy a linkosamidy.

Volba aplikační cesty: Parenterální podání: Parenterálně se podávají antibiotika při těžkých infekcích, zejména v situacích, kdy je potřeba dosáhnout vysokých hladin (u sepsí, endokarditid, meningitid). Pro aplikaci formou krátkých intravenózních infuzí je antibiotikum buď připraveno v infuzních láhvích od výrobce, nebo je nutné obsah naředit vhodným infuzním roztokem na oddělení za přísně sterilních podmínek. Většina antibiotik a chemoterapeutik se ředí do fyziologického roztoku, méně obvyklé je ředění do roztoku 5% glukózy. Parenterálně podávaný lék se ředí v rukavicích těsně před aplikací. Při podání antibiotik se přísně dodržují časové intervaly mezi dávkami i délka podání (30 minut až 4 hodiny). Pomalá aplikace infuzního roztoku se doporučuje zejména u vankomycinu, metronidazolu, co-trimoxazolu, acykloviru a amfotericinu B, a to kvůli nebezpečí časných reakcí, poklesu krevního tlaku nebo vzniku flebitidy z rychlé aplikace. Ve výjimečných případech se podává kontinuální infuze kvůli udržení stálé sérové koncentrace antibiotika.

Orální podání: Perorálně se podávají antibiotika

- u lehčích infekcí,
- jako pokračování parenterální léčby,
- při předpokladu dlouhodobé léčby,
- pro režim ambulantní léčby.

Některá perorální antibiotika se podávají nalačno, např. peniciliny (kromě amoxycilinu) a erytromycin, jiné se podávají raději po jídle, např. doxycyklin (který se však nesmí dávat s mléčnými pokrmy). Většinu ostatních lze podávat nezávisle na jídle. Pro děti je řada antibiotik připravena ve formě sirupu.

Optimální dávkování a délka léčby: Po zvolení antibiotika a jeho lékové formy se určí optimální dávkování. Základní výše dávky vychází z druhu a tíže onemocnění, u dětí se dávka vypočítává podle váhy, resp. tělesného povrchu. Zcela specifické je dávkování u novorozenců. U pacientů s renální insuficiencí je mnohdy třeba dávky redukovat úměrně renálnímu poškození. Příliš nízké dávky (poddávkování) snižují spolehlivost léčby a zvyšují pravděpodobnost selekce rezistentních kmenů, naopak vysoké dávky (předávkování) ohrožují toxicitou léků. U některých nefrotických antibiotik (např. vankomycinu, gentamicinu) se pacientům (zejména s nedostatečností ledvin) kontrolují sérové hladiny.

Hodnocení efektu léčby: Správnost zvoleného postupu je možno posoudit za 2–4 dny podle zhodnocení klinického stavu, zánětlivých ukazatelů a výsledku kultivace. Úprava léčby se sváží po obdržení antibiogramu z materiálu odebraného před zahájením terapie.

PŘIROZENÉ PENICILINY

Penicilin G, prokain-benzylpenicilin, benzathinpenicilin, fenoxymetylpenicilin (V-PNC)

Přirozené peniciliny jsou základní β -laktamová antibiotika. Účinek penicilinu na stafylokoky *in vitro* byl objeven Flemingem v roce 1928 u plísně *Penicillium notatum*, v roce 1940 Florey a Chain dovedli objev k přípravě léčiva (z *Penicillium chrysogenum*). Přirozené peniciliny jsou málo toxické s poněkud vysokým alergenním potenciálem, v řadě indikací upřednostňované.

Chemická povaha: Bicyklická β -laktamová antibiotika.

Mechanismus účinku: Baktericidní, inhibují tvorbu stěny (blokádu enzymu PBP), ničí bakterie ve fázi množení, působí rychle (!).

Spektrum účinku: Hlavně grampozitivní mikrobi (hl. streptokoky, pneumokoky), dále speciálně meningokok, spirochety (*Treponema, Borrelia*).

Farmakokinetika: Vysokých koncentrací dosahují v ECT a dobře prokrvených tkáních (např. sepse), účinek úměrný době působení.

Indikace: Přirozené peniciliny se využívají zejména pro léčbu těchto nemocí:

- (1) tonzilitidy,
- (2) lobární pneumonie,
- (3) erysipelu a některých infekcí měkkých tkání (obvykle v kombinaci),
- (4) infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi (koky) a meningokokové sepse,
- (5) syfilidy.

Nežádoucí účinky: Toxicita nízká, alergenní potenciál vysoký, pseudoalergické jevy: Hoigného [čti uaňe-ho] syndrom, Nicolausův syndrom; nepřímé bioalterační projevy: Jarischova-Herxheimerova reakce (u luetiků). Jsou bezpečné v graviditě.

Dávkování a způsob podání: Pro infekce:

- těžké: krystalický penicilin, benzylpenicilin G (20–40 MIU/d [4 \times /d])
- středně závažné: prokain-(benzyl)penicilin (1,5 MIU/d [1 \times /d])
- lehké: fenoxymetylpenicilin, V-penicilin (3 \times 1–1,5 MIU/d)

Zástupci: Parenterální:

penicilin G – i.v.

prokain-benzylpenicilin (depotní) – i.m.

benzathinpenicilin (superdepotní) – i.m. (Pendepon comp., Retarpen).

Orální:

fenoxymetylpenicilin (V-penicilin) – p.o. (Oспен, Pencid, V-Penicilin).

PENICILINY REZISTENTNÍ K PENICILINASE

Meticilin a isoxazolylpeniciliny: oxacilin

Peniciliny rezistentní k stafylokokové penicilinase jsou základními antibiotiky pro léčbu stafylokokových infekcí.

Spektrum účinku: *Staphylococcus aureus*. Meticilin-rezistentní kmeny *S. aureus* (MRSA) jsou necitlivé k meticilinu i oxacilinu.

Indikace: Stafylokokové infekce: infekční endokarditida, osteomyelitida, flegmóna, mastitida, abscesy různé lokalizace.

Dávkování a způsob podání: p.o./i.v. 2–20 g/d (podle druhu a závažnosti).

Zástupce: Parenterální oxacilin (Prostaphlin), perorální oxacilin je dlouhodobě nedostupný.

AMINOPENICILINY

Ampicilin, amoxycilin

Aminopeniciliny jsou deriváty penicilinů se spektrem účinku rozšířeným zejména o gram-negativní bakterie. Perorální amoxycilin a parenterální ampicilin jsou jedny z nejpoužívanějších antibiotik v léčbě komunitních respiračních, močových a biliárních infekcí.

Chemická povaha: Aminopeniciliny jsou odvozeny od přirozených penicilinů substitucí radikálu aminoskupinami na laktamovém kruhu.

Spektrum účinku: Zahrnuje grampozitivní, ale zejména gramnegativní bakterie.

Farmakokinetika: Amoxycilin je výbornou biologickou dostupností předurčen k perorální aplikaci, oba aminopeniciliny mají výbornou distribuci a jsou převážně vylučovány močí.

Indikace: Jsou preferované léky komunitních infekcí

(1) horních i dolních dýchacích cest,

(2) močových cest a

(3) žlučových cest (zde spíše s inhibitory β -laktamas).

Specifickou indikací je lymeská borrelióza.

Nežádoucí účinky: Toxicita je stejně jako u ostatních β -laktamových antibiotik nízká, časté jsou kožní alergické reakce a podobně toxoalergický exantém u infekční mononukleózy (z imunokomplexů heterofilních protilátek a léku), střevní dysmikrobie až klostridiová kolitida.

Dávkování a způsob podání: p.o./i.v. 2–20 g/d (podle druhu a závažnosti), obvyklé dávkování amoxycilinu činí $3 \times 0,5$ g/d p.o., u dětí 60–90 mg/kg.d ($3 \times$ /d) p.o.

Zástupci: Běžně používanými léčivy jsou parenterální ampicilin (Ampicilin) a orální amoxycilin (Amoclen, Amoxihexal, Duomox, Ospamox).

KARBOXYPENICILINY A (ACYL)UREIDOPENICILINY

Tikarcilin, azlocilin, piperacilin

Karboxypeniciliny a (acyl)ureidopeniciliny jsou β -laktamová antibiotika s velmi širokým spektrem proti řadě problémových grampozitivních i gramnegativních bakterií.

Spektrum účinku: Různé grampozitivní i gramnegativní bakterie (včetně *Pseudomonas aeruginosa* a dalších). Výhodou je účinek na enterokoky.

Indikace: Nozokomiální infekce vyvolané problémovými patogeny.

Zástupci: Parenterální: tikarcilin, azlocilin a piperacilin, v kombinaci s tazobaktamem co-piperacilin (Tazocin, Tazopet, Tazip, Piperacillin/Tazobactam).

INHIBITORY β -LAKTAMAS

Kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam

Inhibitory β -laktamas jsou důležitým prostředkem k zachování účinku některých β -laktamových antibiotik v léčbě infekcí vyvolaných komunitními patogeny.

Mechanismus účinku: Inhibují určité druhy bakteriálních β -laktamas přenosných plazmidy a tvořených komunitními patogeny (stafylokoky, *Escherichia coli*, enterobakteriemi). Až na výjimky nemají vlastní antibiotický účinek. Naváží se na aktivní místo enzymu, čímž zabrání odbourávání protibakteriálně působících β -laktamových antibiotik.

Indikace: Vhodné zejména při recidivách onemocnění (kde je předpoklad rezistence na základní β -laktamy). Blokáda stafylokokové β -laktamasy je nespolehlivá a účinek na stafylokoky je okrajový.

Nežádoucí účinky: Nausea, zvracení, kyselina klavulanová ve vyšších dávkách je hepatotoxická.

Dávkování a způsob podání: Jednotlivá dávka klavulanátu je max. 125 mg, takže obvyklé dávkování co-amoxycilinu činí $3 \times 1,2$ g/d p.o.

Zástupci: Mezi chráněné čili potencované β -laktamy patří orální:

co-amoxycilin = amoxycilin + klavulanát (Augmentin, Amoksiklav, Curam, Megamox)

sultamicilin (Unasyn);

parenterální:

co-ampicilin = sultamicilin (Unasyn)

co-amoxycilin = amoxycilin + klavulanát (Augmentin, Amoksiklav)

co-piperacilin = piperacilin + tazobaktam (Tazocin)

co-cefoperazon = cefoperazon + sulbaktam (Sulperazon).

CEFALOSPORINY

Cefalotin, cefazolin, cefalexin, cefadroxil, cefuroxim, cefuroxim-axetil, cefaklor, cefoxitin, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, cefixim, cefpodoxim, cefepim, ceftiprom

Cefalosporiny jsou široce používanou, ale současně vývojem rezistence ohroženou skupinou β -laktamových parenterálních i orálních antibiotik. Množství zástupců se řadí do pěti generací.

Chemická povaha: Bicyklická β -laktamová antibiotika.

Mechanismus účinku: Cidní, inhibují tvorbu stěny, jako ostatní β -laktamová antibiotika.

Spektrum účinku: Podle tzv. generací:

I. g.: grampozitivní koky;

II. g.: grampozitivní koky (nižší účinnost, než I. g.), gramnegativní bakterie: *E. coli*, enterobakterie, hemofily, cefamyciny – anaeroby; oproti aminopenicilinům jsou účinnější na gramnegativní, ale méně účinné na grampozitivní bakterie;

III. g.: výborný účinek na gramnegativní bakterie, ale jen vybrané grampozitivní bakterie (streptokoky, pneumokoky);

IV. g.: dobře grampozitivní koky, gramnegativní i problémové patogeny;

V. g.: dobře grampozitivní koky, včetně problémových, gramnegativní i problémové patogeny, anaeroby.

Rezistence: Všechny cefalosporiny nepůsobí na enterokoky a listerie. Jsou silné induktory β -laktamas! Snadno znehodnotí účinek i jiných β -laktamových antibiotik, proto mají být podávány střídavě.

Farmakokinetika: Orální cefalosporiny se vstřebávají nejlépe s jídly (v esterifikované formě, naopak při užívání nalačno se vlivem střevních esteraz sníží jejich biologická dostupnost). Jako u ostatních β -laktamů je vysoký obsah v ECT a dobře prokrvených tkáních, účinek je úměrný době působení. Cefalosporiny III. g. dobře pronikají hematoencefalickou bariérou, cefoperazon má výborný průnik do žluči.

Indikace: I. g.: ranné infekce, pyodermie, profylaxe v chirurgii;

II. g.: respirační, močové, žlučové a jiné komunitní infekce (obvykle 2. volba po aminopenicilínech);

III. g.: hnisavá meningitida, neuroborrelióza, gramnegativní, spíše komunitní sepe, některé nozokomiální infekce;

IV. g.: smíšené nozokomiální infekce, empirická terapie sepe u imunodeficientních pacientů (např. neutropenie);

V. g.: nozokomiální infekce vyvolané MRSA.

Nežádoucí účinky: Málo toxická, alergie méně častá než u penicilinů, ale někdy je zkřížená. Jsou bezpečné v graviditě.

Dávkování a způsob podání: cefalotin 4×250 mg/d i.v., cefuroxim 3×1 g/d i.v., cefuroxim-axetil 2×500 mg/d p.o., cefprozil $1-2 \times 500$ mg/d p.o., cefotaxim 4×2 g/d i.v. (u hnisavé meningitidy 4×3 g/d i.v.), ceftriaxon 1×2 g/d i.v. (u hnisavé meningitidy 2×3 g/d i.v.).

Zástupci: I. g.: i.v.: cefalotin (Cefalotin), cefazolin (Cefazolin, Vulmizolin), p.o.: cefalexin (Sporidex), cefadroxil (Duracef, Biodroxil);
II. g.: i.v.: cefuroxim (Zinacef, Axetine), p.o.: cefuroxim-axetil (Zinnat, Xorimax, Zinoxime, Cefuroxim), cefprozil (Cefzil), cefaklor (Ceclor, Vercef);
cefamyciny: i.v.: cefoxitin (Mefoxin);
III. g.: i.v.: cefotaxim (Cefotaxime, Sefotak, Ceftax), ceftriaxon (Rocephin, Ceftriaxon, Lendacin, Megion, Samixon), ceftazidim (Fortum, Ceftazidim), cefoperazon (Cefobid), cefoperazon + sulbaktam (Sulperazon), p.o.: cefixim (Suprax), cefpodoxim (Forexo);
IV. g.: i.v.: cefepim (Maxipime), cefpirom (Cefrom);
V. g.: i.v.: ceftarolin fosamil (Teflaro), ceftobiprol (Zeftera).

KARBAPENEMY

Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem

Karbapenemy jsou β -laktamová antibiotika s extrémně širokým spektrem účinku a vysokou odolností vůči β -laktamasám.

Chemická povaha: Karbapenemy jsou bicycklá β -laktamová antibiotika.

Spektrum účinku: Grampozitivní a gramnegativní bakterie. Ertapenem nepůsobí na *Pseudomonas aeruginosa*. Karbapenemy patří k posledním antibiotikům (vedle colistinu a amikacinu), která lze použít u gramnegativních tyčinek produkujících širokospektré β -laktamasy, ESBL (*Extended-spectrum β -lactamase*). Rezistence na karbapenemy je raritní díky vysoké stabilitě vůči různým mechanismům rezistence, včetně β -laktamas: primárně rezistentní je *Stenotrophomonas maltophilia*; sekundární rezistence se objevuje v důsledku produkce enzymu NDM-1 (= *New Delhi Metallo- β -lactamase*, tj. karbapenemasy).

Farmakokinetika: S imipenem se podává cilastatin, protože inhibuje v ledvinách enzym dehydropeptidasu I, která odbourává imipenem. Karbapenemy (meropenem) vykazují přijatelný průnik přes hematoencefalickou bariéru. Ertapenem má delší poločas vylučování.

Indikace: Velmi rezistentní nozokomiální infekce. Meropenem je antibiotikem druhé volby u hnisavé meningitidy.

Nežádoucí účinky: Imipenem může způsobit křeče, proto se nepoužívá v léčbě neuroinfekcí.

Dávkování a způsob podání: Imipenem $4 \times 0,5\text{--}1$ g/d i.v., meropenem $3 \times 1\text{--}2$ g/d i.v.

Zástupci: Všechny karbapenemy jsou parenterální: imipenem [+ cilastatin] (Tienam), meropenem (Meronem), ertapenem (Invanz) a doripenem (Doribax).

MONOBAKTAMY

Aztreonam

Monobaktamy reprezentuje aztreonam, který lze použít jako záložní antibiotikum pro léčbu infekcí způsobených problémovými gramnegativními bakteriemi.

Chemická povaha: Aztreonam je monocyklické β -laktamové antibiotikum

Spektrum účinku: Gramnegativní bakterie.

Indikace: Problémové infekce vyvolané gramnegativními bakteriemi (kde nelze použít aminoglykosidy [renální selhání] a chinolony [rezistence, gravidita]).

Způsob podání: Výhradně i.v.

Zástupci: Parenterální aztreonam (Azactam).

AMINOGLYKOSIDY

Streptomycin, gentamicin, netilmicin, amikacin, tobramycin, isepamicin

Aminoglykosidy zahrnují důležitá antibiotika k parenterálnímu použití. Nejstarší streptomycin se používá v léčbě tuberkulózy, ostatní se používají v léčbě těžkých infekcí vyvolaných gramnegativními bakteriemi, přičemž je nutné mít na paměti jejich nefrotoxicitu a ototoxicitu.

Mechanismus účinku: Baktericidní – působí na ribozomy i stěnu, účinek úměrný vrcholové koncentraci.

Spektrum účinku: Gramnegativní bakterie (u gram pozitivních jako součást kombinace, nepůsobí na anaeroby), dosahují významného postantibiotického efektu (PAE).

Farmakokinetika: Nevstřebávají se z trávicího traktu, vysoký obsah v ECT, jsou vylučovány ledvinami.

Indikace: Podávají se u

- (1) gramnegativní sepse,
- (2) intraabdominálních infekcí (v kombinaci),
- (3) obtížně léčitelných infekcí (v kombinaci), např. u infekční endokarditidy.

Orálně se podává na střevní infekce a k selektivní dekontaminaci. Výhradní indikací streptomycinu je tuberkulóza, spektinomycinu kapavka.

Kontraindikace: Těžké onemocnění ledvin. U gravidních s omezením.

Nežádoucí účinky: Nefrotoxicita (zpočátku reverzibilní), ototoxicita (ireverzibilní) a neuromuskulární blokáda. Nefrotoxicita závisí na době působení, lze ji omezit vydatnou hydratací, udržováním eukalemie, monitorací kreatininemie, podáváním vysokých dávek po omezenou dobu (2 týdny, pak pauza 4 týdny), upřednostňuje se režim o jedné denní dávce.

Dávkování a způsob podání: Gentamicin a příbuzné léky (netilmicin, tobramycin) 5 (3–7) mg/kg.d, obvykle 240 mg/d (u gramnegativních bakterií: 1×/d, u grampozitivních bakterií do kombinace: 3×/d) i.v./i.m., amikacin a příbuzné léky (isebamycin, streptomycin) 15 (10–20) mg/kg.d. Individuální úpravy zohledňují větší objem ECT (gravidní, edémy, velký obrat tekutin) a omezení funkce ledvin, je výhodné měření hladin (při léčbě >5–7 dní).

Zástupci: Všechny aminoglykosidy jsou parenterální: streptomycin (Strepto-Fatol), gentamicin (Gentamicin), amikacin (Amikin), netilmicin (Netromycine), tobramycin (Bramitob, Tobi).

POLYPEPTIDY

Colistin

Polypeptidy jsou skupina antibiotik představovaná colistinem (tj. polymyxinem E) a některými topickými přípravky. Pro systémové použití jsou poněkud toxické, ale zachovaná citlivost u některých extrémně rezistentních gramnegativních bakterií opravňuje jejich celkovou aplikaci.

Mechanismus účinku: Cidní, poškozují membránu – kationické detergenty.

Spektrum účinku: Gramnegativní, rezistence raritní (bakterie ji může jen obtížně vyvinout).

Farmakokinetika: Nevstřebává se z GIT, dobře proniká do tkání a sekretů vyjma CNS, část se biotransformuje v tkáních, část se v nezměněné formě vyloučí močí.

Indikace: Často poslední účinné antibiotikum na multirezistentní gramnegativní tyčinky, např. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*

Kontraindikace: Těžké onemocnění ledvin.

Nežádoucí účinky: Jsou významné: nefrotoxicita, ototoxicita, neurotoxicita.

Dávkování a způsob podání: 3× 1(–3) mil. j./d i.v., redukce dávky při renální insuficienci, podává se i inhalačně.

Zástupci: Injekční colistin (Colomycin).

Poznámka: Mezi topické polypeptidy patří

- **bacitracin** (s neomycinem je součástí Framykoinu – masti i zásypu) – účinný zejména na grampozitivní koky, speciálně na pyogenní streptokoky a
- **polymyxinu B** (v Otosporinu – ušních kapkách) – účinný zejména na gramnegativní bakterie, speciálně na pseudomonády.

AMFENIKOLY

Chloramfenikol

Amfenikoly s jediným zástupcem chloramfenikolem jsou antibiotika s dobrými farmakokinetickými vlastnostmi a širokým spektrem účinku, avšak dnes omezeně používaná pro vzácnou, ale závažnou hematotoxicitu.

Chemická povaha: Jednoduchá struktura umožnila první umělou syntézu antibiotika.

Mechanismus účinku: Statický, při vysokém dávkování cidní; blokuje proteosyntézu.

Spektrum účinku: Grampozitivní i gramnegativní bakterie, i anaerobní, zahrnuje široké spektrum patogenů komunitních infekcí.

Farmakokinetika: Výborné vstřebávání z GIT, průnik bariérami, výborný průnik do mozkomíšního moku (díky malé molekule).

Indikace: Absces mozku, jako záložní lze použít u hnisavé meningitidy a smíšených anaerobně aerobních infekcí. Dnes nelze odůvodnit podání u břišního tyfu (chinolony), pertuse (makrolidy), epiglottitidy (cefalosporiny III. g.) apod.

Kontraindikace: Nelze u novorozence (*grey baby syndrome*).

Nežádoucí účinky: Hematotoxicita časná (reverzibilní) a pozdní (ireverzibilní).

Dávkování a způsob podání: Uplatňuje se prakticky jen v megadávkách 3×4 g/d i.v.

Zástupce: Injekční chloramfenikol (Chloramphenicol) a substance k orálnímu užití.

TETRACYKLINY

Doxycyklin

Tetracykliny jsou širokospektrá antibiotika významná zejména pro léčbu infekcí vyvolaných intracelulárními patogeny.

Chemická povaha: Základem je čtyřčlenný hydronaftacenový kruh.

Mechanismus účinku: Statický, blokuje proteosyntézu na úrovni ribozomů.

Spektrum účinku: Grampozitivní i gramnegativní bakterie, i anaerobní, zahrnuje široké spektrum patogenů komunitních infekcí, zoonóz, speciálně i atypické patogeny (mykoplasmata), spirochety (*Treponema pallidum*, *Borrelia*), intracelulární patogeny (chlamydie, některá mykobakteria, okrajově i na prvoky (*Entamoeba*, *Plasmodium*)).

Farmakokinetika: Resorpce dobrá (pokud se nepodávají mléčné výrobky), průnik do tkání (i kostí) dobrý, průnik do buněk (intrace) výborná, obsah ve slizničních sekretech je vysoký, doxycyklin je vylučován žlučí (jiné tetracykliny močí).

Indikace: Pestré indikace zahrnují

- (1) atypické pneumonie,
- (2) určité zoonózy (divoce žijící zvířata nejsou exponována antibiotikům): tularemie, lymeská borrelióza,
- (3) lehčí komunitní infekce s možným podílem anaerobů (sinusitida, adnexitida atd.),
- (4) urogenitální a pánevní infekce včetně syfilis,
- (5) některá specifická systémová onemocnění.

Kontraindikace: Nelze podávat těhotným ženám a dětem do 8(–12) let.

Nežádoucí účinky: Dyspepsie, hepatální léze, jaterní dystrofie gravidních, fototoxická, diskolorace zubů (tetracyklinové zuby), retardace růstu kostí.

Lékové interakce: Mléko nebo antacida brání vstřebávání, protože tetracykliny tvoří chelátové komplexy s Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} .

Dávkování a způsob podání: Doxycyklin 2×100 mg/d p.o. (po jídle), popř. 1×200 mg/d p.o., event. i.v..

Zástupci: K dispozici je orální doxycyklin (Deoxyomykoin, Doxybene, Doxycyclin, Vibramycin), existují i injekční přípravky.

Poznámka: Glycylykliny je nově vyvinutá skupina antibiotik, která spojuje vlastnosti tetracyklinů a glykopeptidů. Působí na grampozitivní koky, gramnegativní tyčinky i anaerobní (nevýhodou je přirozená rezistence pseudomonád). Jsou záložními léky na komplikované infekce měkkých tkání a intra-abdominální infekce. Zástupcem je injekční tigecyklin (Tygacil).

MAKROLIDY A AZALIDY

Erytromycin, spiramycin, klaritromycin, roxitromycin, azitromycin

Makrolidy a azalidy jsou antibiotika používaná zejména v ambulantní praxi. Farmakokinetické vlastnosti a dobrá tolerance jsou výhodné zejména pro léčbu komunitních respiračních infekcí, v některých indikacích jsou téměř nezastupitelné. Představují významný podíl na předepisovaných antibioticích, k čemuž přispívá jejich dobrá cenová dostupnost, na druhé straně však z toho důvodu narůstá rezistence mikroobů proti lékům z této skupiny.

Chemická povaha: Makrolidy a příbuzná antibiotika: obsahují laktonový kruh

- 14členný: erytromycin, roxitromycin, klaritromycin,
- 16členný: spiramycin,
- 15členný [s dusíkem – azalidy]: azitromycin,
- 14členný [s ketoskupinou místo sacharidového zbytku v poloze 3 – ketolidy]: telitromycin.

Mechanismus účinku: Statický, blokuje proteosyntézu na úrovni ribozomů.

Spektrum účinku: Grampozitivní i gramnegativní bakterie, speciálně legionely, mykoplasmata a chlamydie, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium avium* a některá protozoa (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*). Spektrum původně široké je limitováno nyní častou rezistencí (navíc zkříženou s linkosamidy).

Farmakokinetika: Neúplné vstřebávání (lépe nalačno, alespoň u spiramycinu, roxitromycinu), výborný průnik do tkání, buněk, sekretů, biodegradace cytochromem P450. Azitromycin má unikátní farmakokinetický profil: Nízké sérové koncentrace (tkáňově orientované), vysoké koncentrace v ložisku zánětu („inteligentní“ antibiotikum), $T_{1/2}$ 2–4 dny (extrémní!).

Indikace: Používají se jako léky první, event. druhé volby pro

- (1) lehké a středně těžké respirační infekce,
- (2) urogenitální infekce (chlamydie),
- (3) streptokokové infekce alergiků k penicilinu,
- (4) mykobakteriózu (profylaxe u HIV+ osob, léčba v kombinaci s dalšími antituberkulotiky),
- (5) vředovou chorobu gastroduodenální nebo gastritidu k eradikaci *Helicobacter pylori* (v kombinaci s dalším antibiotikem a inhibitorem protonové pumpy).

Kontraindikace: Jsou bezpečné v graviditě, jen klaritromycin nemá být předepisován (může interferovat s angiogenezí u plodu).

Nežádoucí účinky: Makrolidy jsou obecně minimálně toxické, u nových makrolidů je i překonána gastrointestinální intolerance (motilinový účinek) erytromycinu. Vzácně je zaznamenáno prodloužení QT intervalu (hl. v kombinaci s podobně působícími léky) a tím hrozí vznikem komorové tachykardie typu torsade de pointes.

Lékové interakce: U klaritromycinu četné – na úrovni cytochromových enzymů.

Dávkování a způsob podání: Klaritromycin 2× (250–)500 mg/d p.o., klaritromycin jako Klacid SR 1× 500 mg/d p.o., azitromycin se podává 1× 500 mg/d p.o. 3 dny, azitromycin jako Zentamac 2 g jednorázově p.o. nalačno.

Zástupci: Makrolidy a azalidy zahrnují orální přípravky:

erytromycin (současně není k dispozici)

spiramycin (Rovamycine)

roxitromycin (Rulid)

klaritromycin (Klacid, Fromilid, Lekoklar, Clarexid, Clarithromycin)

azitromycin (Sumamed, Azitrox, Zitrocin, Azitromycin, Azibiot, Zentamac susp., granule pro přípravu suspenze s prodlouženým účinkem).

K dispozici je také parenterální azitromycin (Sumamed, Zitrocin).

Poznámka: Ketolidy představuje telitromycin (přípravek Ketek) – nově vyvinuté antibiotikum, příbuzné makrolidům, použitelné pro léčbu komunitní pneumonie a sinusitidy. Dlouhý poločas eliminace umožňuje podávání v jedné denní dávce. Četné lékové interakce (na úrovni cytochromových enzymů) a nebezpečí komorové tachykardie typu torsade de pointes (z prodloužení intervalu QT) jej odsouvají mezi záložní antibiotika.

LINKOSAMIDY

Linkomycin, klindamycin

Linkosamidy jsou skupinou antibiotik na infekce vyvolané grampozitivními koky a anaerobními bakteriemi. Jsou relativně dobře tolerované s možností perorálního podání.

Mechanismus účinku: Statický, blokuje proteosyntézu na úrovni ribozomů.

Spektrum účinku: Užší než makrolidy, zahrnuje grampozitivní koky a anaeroby (ne gramnegativní bakterie), některá protozoa (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium sp.*), hřaničně jiné mikroorganismy (*Pneumocystis jiroveci*).

Farmakokinetika: Vstřebávání a průnik do tkání velmi dobré, vstup do buněk lepší u klindamycinu, metabolizují se v játrech a vylučují žlučí.

Indikace: Důležitými důvody použití linkosamidů jsou

- (1) infekce kůže, podkoží a měkkých tkání (erysipel [při kontraindikaci penicilinu nebo recidivujícím onemocnění], diabetická noha, ranné infekce, odontogenní infekce,
- (2) tonzilitida a peritonzilární absces (vedle penicilinu),
- (3) aspirační pneumonie (druhá volba po penicilinu),
- (4) osteomyelitida,
- (5) některé vzácné systémové infekce (syndrom toxického šoku apod.) a
- (6) mozková toxoplasmóza u HIV+ osob (v kombinaci s pyrimethaminem).

Vzhledem k bakteriostatickému účinku se více hodí pro subakutní a chronické infekce.

Kontraindikace: Nejsou významné (pseudomembranózní kolitida v anamnéze, myasthenia gravis), jsou relativně bezpečné i v graviditě.

Nežádoucí účinky: Linkosamidy jsou málo toxické, mohou způsobit postantibiotickou kolitidu, mají periferní myorelaxační účinek.

Lékové interakce: Před celkovou anestézií je nutné upozornit anesteziologa na riziko srdeční zástavy.

Dávkování a způsob podání: Linkomycin má slabší účinek, který lze kompenzovat vysokými dávkami, klindamycin je lépe absorbován a obvykle stačí dávky 4× 300 mg/d p.o.

Zástupci: Linkosamidy zahrnují orální a parenterální léčiva: linkomycin (Neloren, Lincocin) a klindamycin (Dalacin C, Klimicin, Clindamycin).

ANSAMYCINY (RIFAMYCINY)

Rifampicin, rifabutin

Ansamyciny jsou důležitou součástí léčby tuberkulózy a doplňkovým lékem grampozitivních infekcí a legionelózy.

Mechanismus účinku: Baktericidní, inhibuje DNA dependentní RNA polymerasu.
Spektrum účinku: Grampozitivní koky, *Mycobacterium tuberculosis*, některé další bakterie. Problémem je rychlý vznik rezistence (i během léčby, proto se vždy podává v kombinaci s jiným antibiotikem), rifabutin má silnější efekt na *Mycobacterium avium* a rifaximin působí na enterotoxické kmeny *Escherichia coli* (ETEC).

Farmakokinetika: Dobrá absorpce (nalačno!), vylučování žlučí i močí (oranžové zbarvení sekretů a moči).

Indikace: Rifampicin se podává v kombinacích v léčbě

(1) tuberkulózy (v kombinaci s ostatními antituberkulotiky),

(2) infekční endokarditidy vyvolané grampozitivními koky (v kombinaci s dalším antibiotikem),

(3) legionelové pneumonie (v kombinaci s makrolidem).

Rifabutin je vhodnější pro léčbu a profylaxi infekcí způsobených *Mycobacterium avium* (u HIV pozitivních pacientů).

Nežádoucí účinky: Hepatotoxicity: cholestatický ikterus, chřipkové příznaky (flu-like syndrom), alergické kožní reakce.

Lékové interakce: Jsou četné na úrovni cytochromu CYP 3A4, protože rifampicin je silný enzymový induktor. Rifabutin má tento efekt slabší a má nižší interakční potenciál.

Dávkování a způsob podání: Rifampicin se podává 1× 600 mg/d p.o., případně (po indukování jaterních enzymů předchozí léčbou) lze navýšit na 2× 450 mg/d p.o.

Zástupci: Jsou k dispozici přípravky orální:

rifampicin, RFM (Benemycin, Arficin)

rifabutin, RFB (Mycobutin)

a parenterální (i.v.):

rifampicin, RFM (Eramfat).

Poznámka: Rifaximin (přípravek Normix) je rovněž ansamycin, avšak zcela odlišným farmakokinetickým profilem – je nevstřebatelným střevním dezinficiem a lze jej použít k léčbě cestovatelského průjmu, jako podpůrný lék jaterní encefalopatie a profylaxe infekce u chirurgických výkonů na tlustém střevě. Obvyklá dávka je 3× 200 mg/d p.o.

GLYKOPEPTIDY

Vankomycin, teikoplanin

Glykopeptidy, zejména vankomycin, jsou nepostradatelná antibiotika pro léčbu těžkých, obvykle nozokomiálních infekcí vyvolaných grampozitivními koky. Rezistence je zatím výjimečná, problémem podávání jsou výrazné projevy toxicity.

Chemická povaha: Vankomycin je směsí blízké příbuzných látek, tím je dán jeho poněkud nevyzpytatelný účinek na makroorganismus.

Mechanismus účinku: Baktericidní, inhibují syntézu stěny blokadou esenciálního substrátu (jiným mechanismem než β -laktamy).

Spektrum účinku: Grampozitivní koky (hlavně MRSA, enterokoky), nepůsobí na gramnegativní mikroby a intracelulární bakterie. Rezistence je výjimečná (VRE = Vancomycin-resistant Enterococci, GISA = Glycopeptide-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*).

Farmakokinetika: Nevstřebávají se z trávicího traktu, dosahují vysokých koncentrací v ECT a dobře prokrvených tkáních (což má výhodu např. u sepse).

Indikace: Slouží jako záložní antibiotikum těžkých grampozitivních infekcí, sepsi (infekční endokarditidy, katérové sepse), nozokomiálních infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními bakteriemi. Specifickou indikací je postantibiotická kolitida.

Kontraindikace: Závažné onemocnění ledvin. Lze podat v graviditě.

Nežádoucí účinky: Nefrotoxicita, ototoxicita, dále spojené s vyplavením histaminu: tzv. *red man syndrome* charakterizovaný erytémem, hypotenzí. Opatření proti nefrotoxicitě jsou podobná jako u aminoglykosidů, teikoplanin má nižší nefrotoxicitu (ale nižší účinnost).

Lékové interakce: Méně vhodná kombinace s jinými nefrotoxickými léky.

Dávkování a způsob podání: Vankomycin: $4 \times 0,5$ g/d nebo 2×1 g/d (pomalu) i.v., teikoplanin se první dva dny aplikuje v dvojnásobné nasycovací dávce, lze měřit hladiny.

Zástupci: K dispozici jsou dva parenterální glykopeptidy: vankomycin (Vancocin, Edicin) a teikoplanin (Targocid).

OXAZOLIDINONY

Linezolid

Oxazolidinony jsou relativně novou skupinou antibiotik účinných proti grampozitivním kokům, včetně problémových (MRSA, GISA, VRE). Výhodou ve srovnání s glykopeptidy je nevýznamná nefrotoxicita a možnost perorálního podání.

Mechanismus účinku: Bakteriostatický, blokáda ribozomu 50S.

Spektrum účinku: Grampozitivní koky, včetně problémových (MRSA, GISA, VRE).

Farmakokinetika: Dobře se vstřebávají a distribuují v těle, dochází k úplné biotransformaci v játrech, jsou eliminovány močí ve formě neúčinných metabolitů.

Indikace: Těžké nozokomiální infekce (pneumonie, infekce měkkých tkání) vyvolané problémovými grampozitivními koky, použitelný pro MDR-TB.

Kontraindikace: Nelze dětem (málo zkušeností), opatrnost u hypertenze, bipolární poruchy a pacientů léčených řadou léků.

Nežádoucí účinky: Objevují se bolesti hlavy, průjem, inhibice monoaminoxidasy (MAO), hematotoxicita (po 2–4 týdnech), alergické kožní reakce.

Lékové interakce: Oxazolidinony potencují účinek vazoaktivních aminů, antidepresiv ze skupiny inhibitorů MAO, serotoninergních léků. Opatrnost vyžaduje požívání potravin bohatých na tyramin (sýry). Pozor na poruchy oběhu, dýchání a vědomí při současném užívání metadonu (změny krevního tlaku, útlum dýchání, epileptické paroxysmy, kóma).

Dávkování a způsob podání: Linezolid se podává 2× 600 mg/d i.v. nebo p.o.

Zástupci: Parenterální i orální přípravek je linezolid (Zyvoxid, Dilizolen, Gramposimide).

DALŠÍ ANTIBIOTIKA ÚČINNÁ PROTI GRAMPOZITIVNÍM KOKŮM

Lipopeptidy: daptomycin; pristinamyciny (streptograminy): chinupristin/dalfopristin

Lipopeptidy – daptomycin (Cubicin) – jsou nově vyvinutou skupinou antibiotik indikované k léčbě těžkých nozokomiálních infekcí vyvolaných grampozitivními koky a klostridii. Jako vedlejší účinek se může objevit myopatie (proto je nutné pravidelně kontrolovat kreatin-fosfokinasu, CK). Dlouhý poločas eliminace dovoluje podávání v jedné denní dávce.

Pristinamyciny (streptograminy) jsou relativně nová antibiotika proti grampozitivním kokům. Ač byly objeveny už v roce 1960, k léčbě byly připraveny mnohem později. Využívá se synergistického působení dvojice látek do proteosyntézy. Lze je použít v léčbě infekcí grampozitivními koky, včetně MRSA, VRE, GISA (lepší účinek na *Enterococcus faecium* než *E. faecalis*). K nežádoucím účinkům patří flebitida (proto se upřednostňuje podávání centrálním žilním katétre), jaterní léze, závratě, zmatenost. Jediným přípravkem je kombinace streptograminu A a B (chinupristin/dalfopristin, Synercid).

JINÁ NEZAŘAZENÁ ANTIBIOTIKA

Makrocykly: fidaxomicin; fosfonáty: fosfomycin

Makrocykly – představované zatím jediným antibiotikem fidaxomicinem (Diflicir) – účinným proti klostridiím tím, že blokuje bakteriální RNA polymerasu, působí lokálně ve střevě a používá se v léčbě recidivující klostridiové kolitidy (v dávce 2× 200 mg/d p.o. 10 dní).

Fosfonáty – představuje fosfomycin. Inhibuje biosyntézu peptidoglykanu, čímž brání tvorbě buněčné stěny řady gramnegativních a některých grampozitivních bakterií. Je možnou alternativou léčby infekcí, zejména močových cest, vyvolaných multirezistentními bakteriemi.

SULFONAMIDY

Co-trimoxazol, sulfadiazin

Již roku 1935 Domagk syntetizoval antimetabolit prontosil, z něhož byly později odvozeny sulfonamidy. Až do zavedení antibiotik představovaly nevýznamnější skupinu protimikrobiálních léčiv. Mají široké spektrum účinku a určité specifické indikace si udržely dosud. Je třeba počítat zejména s hematotoxicitou a alergickými kožními reakcemi.

Chemická povaha: Sulfonamidy jsou amidy sulfonových kyselin vzorce RSO_2NH_2 .

Mechanismus účinku: Statický až cidní, kompetitivní inhibice kyseliny listové.

Spektrum účinku: Zahrnuje různé grampozitivní a gramnegativní (aerobní) bakterie: pneumokoky, stafylokoky, hemofily, enterobakterie, prvoky (*Toxoplasma gondii*), jiné mikroorganismy (*Pneumocystis jiroveci*). Primárně rezistentní jsou anaeroby, streptokoky, enterokoky, pseudomonády, u řady mikrobu se může vyvinout sekundární rezistence.

Farmakokinetika: Používané sulfonamidy se výborně vstřebávají, výborně pronikají do tkání i buněk, sulfametoxazol se metabolizuje v játrech a vylučuje se do moči.

Indikace: Sulfonamidy se používají v léčbě

- (1) těžších průjmových infekcí,
- (2) infekcí močových cest,
- (3) některých respiračních infekcí: pneumonií, sinusitid – jako lék druhé a vyšší volby,
- (4) pneumocystové pneumonie – i profylakticky,
- (5) toxoplasmózy, zejména mozkové (v kombinaci s pyrimetaminem a spíše sulfadiazin).

Kontraindikace: Přecitlivělost k sulfonamidům je relativně častá. Nelze podávat gravidním (hlavně v prvním a třetím trimestru) a dětem do 2 měsíců věku (pro narušení metabolismu kyseliny listové).

Nežádoucí účinky: Zahrnují

- gastrointestinální obtíže,
- fotosenzibilizaci a alergické kožní projevy (až Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom),
- poruchy krvetvorby, ikterus u hemolytické anémie (při deficienci G-6-P-dehydrogenasy),
- vzácnou hepatitidu a
- vzácnou intersticiální nefritidu (z krystalů).

Lékové interakce: Současné podávání s antikoagulancii hrozí krvácením, s deriváty sulfonylurey hrozí prohloubení hypoglykemie, s metotrexatem se zvyšuje jeho účinek.

Dávkování a způsob podání: Co-trimoxazol: $2 \times 960 (=800+120)$ mg/d p.o. [po jídle a vhodné zapít alkalickou minerálkou] (i.v.), pneumocystóza megadávky ($4 \times$ vyšší než obvyklé).

Zástupci: K dispozici je orální i parenterální co-trimoxazol, tj. sulfametoxazol s trimetoprimem (Biseptol, Cotrimoxazol, Sumetrolim a další).

Poznámka: Sulfony jsou sloučeniny obecného vzorce R_2SO_2 . V mnoha vlastnostech jsou podobné sulfonamidům. Byly vyvinuty pro léčbu lepry, nyní se používají jako alternativa profylaxe pneumocystové pneumonie (u HIV pozitivních) a v léčbě dermatitis herpetiformis. Dostupný je dapson (Disulone). **Pyrimetamin** je pyrimidinový derivát zasahující do metabolismu kyseliny listové některých protozoí (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium sp.*). V léčbě malárie se již nepoužívá, ale je základním členem protitoxoplasmových kombinací. Pyrimetamin je k dispozici ve formě orálních tablet (Daraprim). **Trimetoprim** je pyrimidinový derivát, který se samostatně (Triprim) nebo jako součást co-trimoxazolu (např. Biseptol, Sumetrolim) používá v terapii infekcí močových cest.

NITROIMIDAZOLY

Metronidazol, ornidazol

Nitroimidazoly jsou chemoterapeutika hojně používaná k léčbě anaerobních a některých protozoárních infekcí.

Chemická povaha: Nitroderiváty dusíkaté heterocyklické sloučeniny – imidazolu.

Mechanismus účinku: Mikrobicidní účinek spočívá v toxickém působení svých metabolitů.

Spektrum účinku: Anaerobní bakterie (ne aktinomycety) a protozoa (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*), na jiné mikroorganismy nepůsobí.

Farmakokinetika: Výborně se vstřebává a proniká do tkání i buněk.

Indikace: Podává se u řady anaerobních a protozoárních infekcí (obvykle v kombinacích):

- (1) gingivitidy a odontogenních infekcí (jako paratonzilárního abscesu, osteomyelitidy),
- (2) aspirační pneumonie, plicního abscesu a hrudního empyému,
- (3) pseudomembranózní (klostridiové) kolitidy,
- (4) amébového abscesu jater (obvykle s chloroxinem),
- (5) abscesu mozku (obvykle v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky),
- (6) intraabdominálních a pánevních infekcí a sepse, bakteriální vaginózy, trichomonózy.

Kontraindikace: Těhotným se nedoporučuje pro teratogenitu u myši, ale reálné nebezpečí pro lidský plod je nízké.

Nežádoucí účinky: Nejsou příliš výrazné: trávicí obtíže, alergie, leukopenie, polyneuropatie (parestézie, kovová chuť v ústech).

Lékové interakce: Disulfiramový („antabusový“) efekt se projeví psychotickými příznaky po požití alkoholu.

Dávkování a způsob podání: Metronidazol se podle indikací podává v dávce $3 \times 250\text{--}500$ mg/d p.o. (i.v.) i více (až $4 \times 7,5$ mg/kg.d i.v.).

Zástupci: K dispozici jsou orální i parenterální metronidazol (Efloran, Metronidazol, Metronidazole) a ornidazol (Avrazor).

NITROFURANY

Nitrofurantoin, furazolidon, nifuratel, nifuroxazid

Nitrofurany jsou chemoterapeutika používaná pro lokální efekt v terapii močových, genitálních a střevních infekcí.

Chemická povaha: Nitroderiváty kyslíkaté heterocyklické sloučeniny.

Mechanismus účinku: K mikrobicidnímu účinku dochází nespecifickou inhibicí bakteriálních enzymů. K tomuto mechanismu mikrobi nejsou schopni vyvinout rezistenci.

Spektrum účinku: Nitrofurantoin a furazolidon působí na většinu vyvolavatelů uroinfekcí, vyjma *Proteus mirabilis*, získaná rezistence je vzácná. Spektrum účinku nifuratelu zahrnuje vedle grampozitivních a gramnegativních bakterií i protozoa, např. *Trichomonas vaginalis*.

Farmakokinetika: U nitrofurantoinu se využívá vylučování močí, ostatní se nevstřebávají a působí lokálně (ve střevě nebo pochvě).

Indikace: Nitrofurany se používají k léčbě

- (1) infekcí dolního segmentu močových cest, lze je použít i pro jejich sekundární profylaxi,
- (2) genitálních (gynekologických) infekcí, včetně trichomonózy (nifuratel) a
- (3) střevních infekcí (nifuroxazid).

Nežádoucí účinky: Nausea a zvracení relativně časté, hemolytická anémie je vzácná.

Dávkování a způsob podání: Nitrofurantoin: 3×100 mg/d p.o.

Zástupci: Skupina zahrnuje tato orální léčiva:

nitrofurantoin (Furantoin)
nifuratel (Macmisor)
furazolidon (Furoxone)
nifuroxazid (Ercefuryl).

CHINOLONY

Norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, pefloxacin, moxifloxacin, prulifloxacin

Původní chinolony – kyselina oxolinová a nalidixová – sloužily jen k léčbě močových infekcí, ale v 80. letech 20. stol. byly vyvinuty fluorované chinolony, které se uplatnily jako širokospektrá antiinfektiva pro těžké systémové infekce.

Chemická povaha: Fluorochinolony jsou ketony odvozené z dusíkaté heterocyklické sloučeniny – chinolinu ve dvou polohách substituované fluorem.

Mechanismus účinku: Cidní, na metabolismus DNA bakteriální buňky.

Spektrum účinku: Primárně gramnegativní bakterie, rozšiřuje se na grampozitivní koky i anaeroby, spektrum velmi široké, ale snadný vývoj rezistence (nutné omezení preskripce).

I. g.: gramnegativní bakterie;

II. g.: široké spektrum gramnegativních bakterií, speciálně *Mycobacterium avium*;

III. g.: rozšíření spektra o streptokoky a pneumokoky (odtud „respirační chinolony“);

IV. g.: navíc anaeroby.

Farmakokinetika: I. g.: špatná absorpce; II. g.: výborné vstřebávání z GIT (ofloxacin > ciprofloxacin), průnik přes bariéry, výborný průnik do tkání i buněk, obsah v sekretech, metabolizují se v játrech (cytochrom P450), vylučují se do moči (ofloxacin > ciprofloxacin), resp. žluči (pefloxacin). Účinek je závislý na koncentraci.

Indikace:

I. g.: infekce dolních močových cest;

II. g.: infekce střevní, žlučové, močové, kostí a kloubů, zoonózy (raději 2. volby);

III. g.: záložní antibiotikum pro respirační infekce;

IV. g.: infekce smíšené etiologie kdekoli lokalizované.

Pro snadný vznik rezistence bakterií se mají podávat až jako léky druhé volby.

Kontraindikace: Nelze gravidním a dětem.

Nežádoucí účinky: Dyspepsie, průjem (dysmikrobie – hl. u ciprofloxacinu, jehož nevstřebaná frakce je vyšší), fotosenzibilizace, alergické kožní projevy, CNS – podrážděnost, závratě, živé sny, poškození chrupavek u zvířat, ruptura Achillovy šlachy, u IV. generace: různorodé a mnohdy závažné, pro které byla distribuce léčiv pozastavena (např. hepatotoxicita trovafloxacinu).

Lékové interakce: Zvyšují plazmatické hladiny aminofylinu, warfarinu (krvácení), sulfonyleurey (prohloubení hypoglykemie).

Dávkování a způsob podání: Ciprofloxacin: 2× 500 mg/d p.o., resp. 2(–3)× 400 mg/d i.v. (ekvivalence 500 mg p.o. = 200 mg i.v.), ofloxacin: 2× (200–)400 mg/d p.o. (i.v.), levofloxacin 1× 250–500 mg/d p.o./i.v., moxifloxacin 1× 500 mg/d p.o.

Zástupci: Nejvíce používanými chinolony (II.g) jsou ofloxacin a ciprofloxacin, které jsou v orálních i parenterálních lékových formách: ofloxacin (Ofloxin, Taroflox, Zanocin) a ciprofloxacin (Cifloxinal, Ciphin, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin), dále se používají norfloxacin (Gyrablock, Nolicin), levofloxacin (Levofloxacin, Tavanic), pefloxacin (Abaktal), moxifloxacin (Avelox) a prulifloxacin (Unidrox).