

Antibiotika v dermatologii z pohledu mikrobiologa

MUDr. Yvona Lovečková, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Antimikrobní přípravky tvoří významnou součást terapie v oblasti kožních a pohlavních onemocnění. Umožňují kauzální léčebný zásah v souvislosti s diagnózou a výsledky mikrobiologických vyšetření. V případě dodržení všech potřebných kautel má léčba většinou významný klinický efekt. V článku je shrnuta problematika antimikrobní léčby z pohledu mikrobiologa.

Klíčová slova: kožní a pohlavně přenosné infekce, antibiotika, antimykotika.

Antibiotics in dermatology from the perspective of microbiologist

Antimicrobial agents represent an important part of therapy for skin and sexually transmitted diseases. They allow us to treat the cause as determined by diagnosis and results of microbiological testing. If all necessary conditions are met, the therapy mostly results in significant clinical effects. The article summarizes aspects of antimicrobial therapy as viewed by a microbiologist.

Key words: skin and sexually transmitted diseases, antibiotics, antifungals.

Dermatol. praxi 2012; 6(2): 73–75

Antimikrobní přípravky mají obecně v dermatologii svoje nezastupitelné místo. Jedná se o látky s prokázaným antimikrobiálním účinkem a minimem vedlejších negativních vlivů na makroorganismus. Účinek na mikroby může být cidní nebo statický (1, 2). Klinický efekt baktericidních přípravků nastupuje rychleji, většinou do 48 hodin, u bakteriostatických je tomu o něco později (3–4 dny). Na tuto skutečnost je třeba pomýšlet při hodnocení výsledků léčby. Baktericidním látkám je dávana jednoznačně přednost u závažných klinických stavů a při snížené obranyschopnosti pacienta (1–4). Do této skupiny patří zejména betalaktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy), aminoglykosidy (z celkově běžně podávaných gentamicin, amikacin, netilmicin) nebo glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin) a cyklické lipopeptidy (daptomycin). Rovněž hojně užívaný co-trimoxazol nebo chinolony působí cidně. Příkladem bakteriostatických léčiv, kdy s potlačeními mikroby se musí vypořádat imunitní systém, jsou tetracykliny nebo makrolidy (tabulka 1).

Antimikrobní léčiva se liší rovněž svým mechanismem účinku a antimikrobiálním spektrem. Některé z nich se vyznačují úzkým spektrem (např. antituberkulotika), jiné ho mají střední – např. klasický penicilin, který působí na grampozitivní mikroby s výjimkou kmenů produkujících penicilinázu, na gramnegativní koky a spirochety (např. borrelie, treponemy), ale na gramnegativní tyčinky je prakticky neúčinný (1–4). Mezi antimikrobní látky se širokým spektrem účinku patří např. novější makrolidy, tetracykliny nebo kombinované peniciliny, včetně inhibitorů betalaktamáz (tabulka 2).

V některých případech je nezbytné použít kombinací antimikrobních přípravků pro zajištění optimálního léčebného efektu (rozšíření

antibakteriálního spektra, oddálení vzniku rezistence, dosažení synergického účinku).

Přes veškerý přínos nelze opomenout nežádoucí účinky antimikrobních látek na lidský organizmus (1, 2). Mohou být toxického charakteru (např. při neredukování dávek u pacienta s poškozením jater nebo ledvin), alergické (exantém až anafylaktický šok) nebo biologické (redukce přirozené mikroflóry s možným vznikem dyspepsie, pseudomembranózní enterokolitidy nebo vulvovaginitidy či sooru, obávaná je Jarisch-Herxheimerova reakce související s mohutným rozpadem, např. salmonel nebo treponemat).

Značným současným problémem je možnost vzniku rezistence mikrobů k antimikrobním látkám, zejména ve zdravotnických zařízeních. Příčinou šíření rezistence je selekční tlak používaných antibiotik, vzniká buď mutací nebo přenesením genu pro rezistenci (nebo genu kódujícího produkci betalaktamázy) pomocí plasmidu nebo transpo-

zónu. V nemocničním prostředí pak takové kmeny snadno kolonizují i ostatní pacienty (2).

Základní zásady racionální antibiotické léčby je nutné v každodenní praxi dodržovat. Antimikrobní léčba by měla být zahájena jen tehdy, jedná-li se o infekční stav vyvolaný mikroby, které mohou být léčivem skutečně postihnuty. Nejčastější chyby spočívají v podání antibiotika u neinfekčních stavů, u virových onemocnění nebo před odběrem materiálu (pak nelze prokázat etiologické agens). Dále je to předčasná změna přípravku (předtím, než preparát může začít účinkovat), chybná výměna (za látku téže skupiny), zbytečné prodlužování terapie, poddávkování, podání dle výsledku citlivosti bez ohledu na farmakokinetiku léku, použití širokospektrého antibiotika tam, kde by stačil preparát s užším spektrem, dávkování bez ohledu na sníženou funkci ledvin a jater a konečně neznalost místní situace v oblasti rezistencí (1–3).

Tabulka 1. Nejčastěji používaná baktericidní a bakteriostatická antibiotika a chemoterapeutika (2, 3)

Baktericidní přípravky	Bakteriostatické přípravky
■ betalaktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy atd.) ■ aminoglykosidy (např. gentamicin, amikacin, netilmicin) ■ polypeptidy (polymyxin B, kolistin) ■ glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin) ■ cyklické lipopeptidy (daptomycin) ■ co-trimoxazol ■ fluorochinolony (např. ofloxacin)	■ tetracykliny (doxycyklin) ■ glycylycykliny (tigecyklin) ■ makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin, azithromycin) ■ linkosamidy (linkomycin, klindamycin)

Tabulka 2. Rozdělení nejčastěji používaných antimikrobních přípravků podle účinku na grampozitivní a gramnegativní mikroby

Účinek převážně na grampozitivní mikroby	Účinek převážně na gramnegativní mikroby	Širokospektré přípravky
■ penicilin, oxacilin ■ erythromycin ■ linkosamidy ■ glykopeptidy ■ oxazolidinony (linezolid)	■ cefalosporiny 3. generace ■ polypeptidy ■ aminoglykosidy ■ fluorochinolony	■ tetracykliny ■ cefalosporiny 2. generace ■ karbapenemy ■ kombinované peniciliny, včetně inhibitorů betalaktamáz ■ novější makrolidy

Z uvedených důvodů je nutné používání antimikrobních přípravků podle zásad antibiotické politiky realizované prostřednictvím antibiotických středisek. Jejím cílem je zabezpečení vysoké odborné úrovně antimikrobiální léčby, omezení vzniku a šíření rezistentních mikrobů a zachování co nejdelší možné účinnosti antibiotik. Volné přípravky mohou bez omezení předepisovat všichni lékaři, u tzv. vázaných je pro jejich vydání v lékárně nezbytné schválení antibiotickým střediskem. Mezi volné jsou zařazeny prakticky všechny perorální preparáty s výjimkou fluorochinolonů, rifampicinu a systémových antimykotik. Naopak vázané jsou všechny parenterální přípravky, i když v různých zdravotnických zařízeních mohou být v tomto rozdělení drobné odchylky.

Z pohledu mikrobiologa jsou v tomto článku zmíněny pouze antimikrobní látky pro celkové použití, lokální preparáty jsou aplikovány v dílci dermatologů a mimo spektrum činnosti antibiotického střediska.

Antibiotika ovlivňují terapeuticky průběh mnoha významných stavů vyvolaných bakteriálními patogeny. Za etiologické agens pyodermií (bakteriálních infekcí kůže – folliculitis, furunculus, carbunculus, hidradenitis, paronychia, impetigo, erysipelas, flegmóna, nekrotizující fasciitis, syndromy vyvolané toxiny) jsou považovány grampozitivní koky – nejčastěji *Staphylococcus aureus* a betahemolytické streptokoky skupiny A – *Streptococcus pyogenes*. Jsou příčinou primárních a sekundárních infekcí, mohou pronikat i do krevního oběhu a vyvolávat diseminované projevy, některé jsou i významnými producenty exotoxinů (např. stafylokokové epidermolytické toxiny). Lékem volby je v případě těchto stavů betalaktamové antibiotikum (peniciliny, cefalosporiny). Jeho aplikace je vhodná až po stanovení citlivosti vykultivovaných kmenů. Naštěstí v našich podmínkách se vyskytuje např. methicilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA) jen v malém procentu (např. ve FN Olomouc je to 3,8% v roce 2011). V případě jeho izolace není možno betalaktamové antibiotikum použít a je třeba dle výsledků antibiogramu zvolit alternativní preparát (např. clindamycin, doxycyklin). Nekrotizující fasciitida (*S. pyogenes*) je příkladem, kdy jde o souběžné působení bakteriálních patogenů a jejich exoproduktů. Vzhledem k závažnosti stavu je nezbytné včasné zahájení cílené parenterální antibiotické terapie (megadávky penicilinu, event. klindamycinu v kombinacích s dalšími antibiotiky podle výsledků kultivace). Mnohdy se totiž současně vypěstují i další bakterie (*S. aureus*, enterobakterie nebo anaeroby), pak je nezbytné antibiotické přípravky vhodně

kombinovat k dosažení dobrého terapeutického efektu (4, 5).

Velmi závažné jsou rovněž další stavy způsobené bakteriálními exoprodukty typu superantigenů, např. stafylokokový syndrom opařené kůže (kmeny *S. aureus* produkující exfoliatiny neboli epidermolytické toxiny), dále stafylokokový a streptokokový syndrom toxického šoku (*S. aureus* s produkcí TSST-1 nebo enterotoxinů a *S. pyogenes* s pyrogenními exotoxiny), které vyžadují razantní aplikaci protistafylokokových nebo betalaktamových antibiotik ve vysokých dávkách. Pyrogenní exotoxiny *S. pyogenes* se uplatňují i u spály, která vzácně může být komplikovaná zmíněným syndromem streptokokového toxického šoku (2, 6).

Zvláštní kapitolou jsou mykobakteriózy v kožní lokalitě. Buď se jedná přímo o kožní formu tuberkulózy (v etiologii se uplatňuje *Mycobacterium tuberculosis* komplex) nebo mykobakteriózy (etiologickým agens jsou atypická mykobakterie – např. *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*). Po stanovení diagnózy pak terapie patří do rukou specialistů, neboť je nutná správná volba kombinací antituberkulotik související s délkou terapie (7).

Velmi častým celkovým onemocněním, které začíná v první fázi kožními projevy, je lymská borrelióza. Etiologickým agens je *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* nebo *Borrelia garinii*. Léčba spočívá v celkové aplikaci perorálních antibiotik (doxycyklin, clarithromycin, azitromycin, amoxicilin, cefuroxim axetil) po dostatečně dlouhou dobu 14–21 dní (dle klinických projevů). V závažnějších případech je vhodná parenterální aplikace cefalosporinů 3. generace rovněž po dobu 3 týdnů (3, 5).

Velmi specifické klinické projevy má onemocnění způsobené nejčastěji anaerobním druhem *Actinomyces israelii* (aktinomykóza), kde po ověření etiologie kultivačním vyšetřením následuje parenterální terapie penicilinem G po dobu několika týdnů až měsíců (1, 2, 5).

Častým kožním onemocněním, zejména v období dospívání, je akné, na jehož vzniku se spolupodílí *Propionibacterium acnes* a stafylokoky, zejména *Staphylococcus epidermidis*. V závislosti na formě onemocnění lze úspěšně zasáhnout mimo jiné i použitím antibiotik (8–11). Lze je podávat lokálně i celkově (z celkových doxycyklin, event. makrolidy). Aplikují se dlouhodobě po dobu měsíců a mnohdy v nižším dávkování než je běžné.

Antibiotická terapie infekcí ran a ulcus cruris závisí na bakteriálním (event. mykotickém) osíd-

lení defektu. Kultivační vyšetření před zahájením terapie je naprosto nezbytné. Většinou jsou izolovány různé bakterie ve směsi a následná antibioterapie pak zahrnuje buď širokospektré antimikrobiální přípravky, nebo jsou nutné jejich kombinace. Volba vždy záleží na klinickém stavu pacienta, lokálním nálezu a přítomnosti celkových známek infekce.

V první linii jsou s dobrým efektem používána betalaktamová antibiotika (amoxicilin/klavulanát, ampicilin/sulbactam, cefuroxim axetil), event. v kombinaci s fluorochinolony nebo aminoglykosidy v případě nálezu i gramnegativních tyčinek. U hospitalizovaných pacientů se mnohdy nelze vyhnout použití širokospektrých antibiotik (např. piperacilin/tazobactamu), případně i karbapenemů, pokud jsou zachyceny multirezistentní nozokomiální kmeny (3–5).

Při rozhodování, zda celkové antibiotikum podat či nikoliv, hraje významnou roli i základní onemocnění pacienta. Příkladem je diabetes mellitus, kde je celková aplikace doporučena i tam, kde by jinak klinický obraz umožnil pouze lokální léčbu.

Do oblasti dermatologie patří i onemocnění pohlavně přenosná (STD – Sexually Transmitted Diseases). Přes léta používání nebyla dosud zaznamenána rezistence *Treponema pallidum* k penicilinu, takže u syfilisu zůstává lékem volby v parenterální aplikaci (10, 12). Vhodná antibiotika jsou kauzální terapií i u kapavky, kde je ale nutné počítat s možnou rezistencí neisserií, takže je vhodné zahájení terapie až po ověření citlivosti izolovaného kmene (terapie je možná cefalosporiny – cefiximem, ceftriaxonem, dále ciprofloxacinem, spektinomycinem, doxycyklinem nebo azitromycinem).

Častou příčinou uretritidy jsou kromě *Neisseria gonorrhoeae* i tzv. atypická agens: chlamydie nebo urogenitální mykoplazmata. Zde je vhodná terapie doxycyklinem nebo makrolidy (3, 5). U žen se dále mohou vyskytnout vulvovaginitidy různé etiologie (trichomonádové, kandidové a bakteriální vaginóza). Podle výsledků mikrobiologického vyšetření je možné zahájení antimikrobiální terapie, u trichomonádové etiologie a při bakteriální vaginóze je používán metronidazol, u kandidové příčiny pak vhodná antimykotika (flukonazol).

Celková antimykotika se používají rovněž u dalších stavů způsobených mykotickými agens (dermatofytózy, kandidózy, systémových mykóz). V případě dermatofytóz jsou aplikovány antimykotické přípravky jak lokálně, tak i celkově (tabulka 3).

U kandidózy se celkové podání antimykotika řídí lokalizací, rozsahem postižení a celkovým stavem pacienta (5, 13, 14). Při pityriáze lze většinou vystačit s lokální aplikací antimykotika. Závažné

Tabulka 3. Přehled systémových antimykotik (generický/obchodní název) (13)

Polyenová	Triazolová	Echino-kandiny
amfotericin B (Fungizone, Abelcet, Amphocil)	ketokonazol (Nizoral) flukonazol (Mycamax, Diflucan, Fluconazol aj.) itraconazol (Itrakonazol, Sporanox) posakonazol (Noxafil) vorikonazol (Vfend)	kaspofungin (Cancidas) mikafungin (Mycamine) anidulafungin (Ecalta)

systémové mykózy léčbu systémovými přípravky nezbytně vyžadují. Vždy je výhodou kultivační záchyt patogena a stanovení jeho citlivosti na antimykotika s možností volby účinného léku.

Závěrem je vhodné zdůraznit nutnost racionálního použití antimikrobních přípravků i v dermatovenerologii, stejně jako v ostatních medicínských oborech, s cílem efektivního terapeutického zásahu a minimalizací nežádoucích účinků jak pro pacienta, tak i v širším měřítku pro oddálení vzniku a šíření rezistence mikrobů.

Práce je finančně podpořena výzkumným záměrem MSM6198959223.

Literatura

1. Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Vávra J. Lékařská mikrobiologie. Marvil, 1996.

2. Votava M. Lékařská mikrobiologie, vyšetřovací metody. Neptun, 2010.
3. Jedličková A. Antimikrobiální terapie v každodenní praxi. Maxdorf, 2009.
4. Kolář M. Antibiotická léčba v praxi. Solen, 2000.
5. Gilbert DN, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Sanford Guide, 2010.
6. Machová I, Petráš P. První potvrzení přítomnosti genů kódujících Pantonův-Valentinův leukocidin u českých kmenů Staphylococcus aureus. Zprávy CEM, 2004; 13(9): 387–388.
7. Lovečková Y, Viktorinová M, Svobodová J, Mezenský L, Tichý M. Kožní infekce vyvolaná Mycobacterium marinum. Klin Mikrobiol Inf Léč, 2004; 10(1): 30–32.
8. Lovečková Y, Havlíková I. A microbiological approach to acne vulgaris. Biomed Papers, 2002; 146(2): 29–32.
9. Lovečková Y, Koukalová D, Viktorinová M, Sauer P, Síla J. Porovnávací studie výsledků léčby akné vakcínami a systémovými antibiotiky. 2. Charakteristika bakteriálních kmenů izolovaných z ložisek akné a jejich rezistence na antibiotika. Čes-slov Derm, 2007; 82(2): 82–86.
10. Štork J. Dermatovenerologie. Galén, 2008.

11. Webster GF. Acne vulgaris – state of the science. Arch Dermatol, 1999; 135: 1101–1102.
12. Havlíková I, Tichý M, Tichá V, Lovečková Y. Terciární syfilida s pokročilým orgánovým postižením. Čes-slov Derm, 2002; 77(3): 121–124.
13. Hamal P, Svobodová L. Mykózy a antimykotika. Interní Med, 2011; 13(11): 445–449.
14. Karlová I, Tichý M, Petrželová J, Viktorinová M, Lovečková Y, Koukalová D, Tichý M. Závažný případ importované dermatomykózy. Čes-slov Derm, 2005; 80(2): 92–96.
15. Fitzpatrick TB, et al. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. McGraw-Hill Companies, 1997.

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2012
Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2012

MUDr. Yvona Lovečková, Ph.D.
Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
yvona.loveckova@fnol.cz

