

**UNIVERZITA KARLOVA**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



**INTERAKCE ANTIBIOTIK S POTRAVINAMI**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Hradec Králové 2021

Veronika Nováková

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu“.

Na tomto místě bych moc ráda poděkovala vedoucí své diplomové práce PharmDr. Janě Pourové, Ph.D. za odborné vedení, milý přístup, a především za cenné a užitečné rady a připomínky, které mi pomohly při vypracování této diplomové práce.

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Veronika Nováková

Školitel: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Název diplomové práce: Interakce antibiotik s potravinami

Diplomová práce pojednává o klinicky významných interakcích mezi antibiotiky a potravinami. Definuje základní pojmy, jako jsou antibiotika, potraviny, lékové interakce a také interakce léčiv s potravinami. Hlavní část práce se zabývá charakteristikou jednotlivých skupin antibiotik, popisuje jejich mechanismus účinku včetně antimikrobiálního spektra, hlavní nežádoucí účinky a věnuje se již zmíněným interakcím s potravou či nápoji. Významnou roli v těchto interakcích hrají zejména třezalka tečkovaná, grapefruit, alkohol, nebo vícemocné ionty, které mohou mít podstatný vliv na průběh antibiotické terapie. Další část této práce se věnuje vlivu probiotik na přirozenou střevní mikroflóru, která je působením antibiotik narušena. Poslední část práce se zabývá problematikou antibiotické rezistence a zásadami správného a vhodného užívání antibiotik, které mají vliv nejen na minimalizaci vzniku a rozvoje rezistence bakterií, ale také napomáhají předcházet vzniku interakcí, včetně interakcí typu lék – potrava. Těmto interakcím není často věnována taková pozornost, jako je tomu u lékových interakcí, jejich důsledky však mohou mít podobný charakter. Prevence, případně včasné odhalení potravinových interakcí, by tak měly být podstatnou a nezbytnou součástí terapie každého pacienta, ať už se jedná o antibiotika, nebo o jakákoliv jiná léčiva.

## **Abstract**

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Veronika Nováková

Supervisor: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Title of diploma thesis: Food interactions of antibiotics

Diploma thesis deals with clinically significant interactions between antibiotics and food. It defines basic concepts such as antibiotics, food, drug interactions and also drug-food interactions. The main part of the work deals with the characteristics of individual groups of antibiotics, describes their mechanism of action, including the antimicrobial spectrum, the main side effects and deals with the already mentioned interactions with food and beverages. St. John's wort, grapefruit, alcohol, or polyvalent ions in particular play an important role in these interactions, which can have a significant effect on the course of antibiotic therapy. The next part of this work deals with the effect of probiotics on the natural intestinal microflora, which is disrupted by antibiotics. The last part of the thesis deals with the issue of antibiotic resistance and the principles of correct and appropriate use of antibiotics, which have an impact not only on minimizing the emergence and development of bacterial resistance, but also help to prevent interactions, including drug-food interactions. These interactions are often not given the same attention as drug interactions, but their consequences may be similar. Prevention, or early detection of food interactions, should therefore be an essential and necessary part of the therapy of every patient, whether they are antibiotics or any other drugs.

## Obsah

1	Úvod a cíl.....	1
2	Důležité pojmy .....	2
2.1	Antibiotika .....	2
2.2	Potraviny .....	5
2.3	Interakce léčiv a jejich význam.....	6
2.3.1	Interakce léčiv s potravinami .....	8
3	Antibiotika a jejich významné interakce s potravinami.....	14
3.1	Peniciliny a cefalosporiny .....	14
3.1.1	Mechanismus účinku .....	14
3.1.2	Spektrum účinku.....	14
3.1.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	15
3.1.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	16
3.2	Aminoglykosidy .....	19
3.2.1	Mechanismus účinku .....	19
3.2.2	Spektrum účinku.....	20
3.2.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	20
3.2.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	20
3.3	Metronidazol .....	22
3.3.1	Mechanismus účinku a spektrum účinku .....	22
3.3.2	Hlavní nežádoucí účinky.....	22
3.3.3	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	22
3.4	Chinolony .....	24
3.4.1	Mechanismus účinku .....	24
3.4.2	Spektrum účinku.....	24
3.4.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	25
3.4.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	25
3.5	Rifampicin .....	30
3.5.1	Mechanismus účinku .....	30
3.5.2	Spektrum účinku.....	30
3.5.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	30
3.5.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	30
3.6	Makrolidy.....	32
3.6.1	Mechanismus účinku .....	32

3.6.2	Spektrum účinku.....	32
3.6.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	32
3.6.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	33
3.7	Tetracykliny.....	36
3.7.1	Mechanismus účinku .....	36
3.7.2	Spektrum účinku.....	36
3.7.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	36
3.7.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	37
3.8	Chloramfenikol .....	39
3.8.1	Mechanismus účinku .....	39
3.8.2	Spektrum účinku.....	39
3.8.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	39
3.8.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	40
3.9	Kotrimoxazol .....	41
3.9.1	Mechanismus účinku .....	41
3.9.2	Spektrum účinku.....	42
3.9.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	42
3.9.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	43
3.10	Klindamycin.....	44
3.10.1	Mechanismus účinku .....	44
3.10.2	Spektrum účinku.....	44
3.10.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	44
3.10.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	45
3.11	Nitrofurany .....	46
3.11.1	Mechanismus účinku .....	46
3.11.2	Spektrum účinku.....	46
3.11.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	47
3.11.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	47
3.12	Linezolid.....	48
3.12.1	Mechanismus účinku .....	48
3.12.2	Spektrum účinku.....	48
3.12.3	Hlavní nežádoucí účinky.....	48
3.12.4	Ovlivnění účinku léčiva potravou .....	48
4	Probiotika a antibiotická terapie.....	50
4.1	Střevní mikroflóra a její složení .....	50

4.1.1	Faktory ovlivňující složení střevní mikroflóry .....	50
4.1.2	Význam střevní mikroflóry .....	51
4.2	Vliv antibiotik na přirozenou střevní mikroflóru .....	52
4.3	Probiotika .....	53
4.3.1	Mechanismus účinku probiotik.....	55
4.3.2	Užívání probiotik během antibiotické terapie .....	55
4.4	Prebiotika, synbiotika a eubiotika.....	56
5	Antibiotická rezistence .....	57
5.1	Podstata vzniku antibiotické rezistence.....	58
5.2	Mechanismy vzniku antibiotické rezistence.....	59
5.3	Příklady rezistentních kmenů bakterií .....	61
6	Zásady uvážlivého používání antibiotik .....	62
6.1	Antibiotická politika .....	62
6.2	Racionální antibiotická terapie .....	62
6.3	Nejčastější chyby při užívání antibiotik.....	63
7	Diskuse.....	64
8	Závěr .....	67
9	Seznam použité literatury .....	68



## 1 Úvod a cíl

Tématem této diplomové práce jsou klinicky významné interakce mezi antibiotickou terapií a potravinami. Toto téma jsem si vybrala, jelikož potravinovým interakcím není věnována až taková pozornost v porovnání s lékovými interakcemi. Interakce typu lék – potrava však mohou být velice závažným problémem, který může vést například ke snížení nebo úplnému vyrušení účinku léčiv, popřípadě ke vzniku více či méně významných nežádoucích účinků. Tyto interakce jsou vcelku podceňované, ať už ze strany odborníků (lékařů nebo zdravotních sester), tak i ze strany samotných pacientů a měla by jim být věnována mnohem větší pozornost. Tato problematika nabízí prostor zejména pro lékárníky, kteří tak mohou při dispenzaci léčiv uplatnit svoje doposud získané znalosti a zaměřit se na co nejefektivnější terapii pacienta. Mohou tedy přispět k minimalizaci rizik a maximalizaci účinku léčby při poskytování lékárenské péče. Oblast antibiotické terapie jsem zvolila z toho důvodu, že jsou to léčiva nesmírně důležitá, často až život zachraňující a v lékárně se s nimi lékárníci setkávají dennodenně. Proto je velmi důležité dbát na jejich správné užívání, ať už mluvíme o délce terapie, dávce léčiva či jeho užívání ve vztahu k dalším lékům, případně již zmíněné potravě. Práce se mimo jiné zabývá i tím, jak antibiotika narušují a destruuji přirozenou střevní mikroflóru člověka a jaké jsou možnosti jejího obnovení a normalizace.

Hlavním cílem této práce je zvýšit povědomí o dané problematice a o možnostech, kterými lze interakcím předcházet. Jedním z dalších podstatných cílů práce je zdůraznit a připomenout nejdůležitější zásady, které je nutné v rámci antibiotické terapie dodržovat, tak, aby byla léčba účinná a předcházelo se vzniku antibiotické rezistence.

## 2 Důležité pojmy

### 2.1 Antibiotika

„Antibiotika jsou látky produkované různými mikroorganismy se schopností inhibovat růst a množení jiných mikroorganismů. Většina zvláště starších antibiotik má přirozený původ, novější antibiotika jsou stále více vyvíjena polosyntetickou či čistě syntetickou cestou (někdy bývají označována jako chemoterapeutika). Pod pojmem antibiotika můžeme tedy chápat všechny látky s antimikrobním účinkem uplatňujícím se systémově, bez ohledu na to, zda jsou to látky přirozené nebo syntetické.“ [1]

Podle způsobu účinku lze antibiotika rozdělit na baktericidní a bakteriostatická. „Pokud antibiotika mikroorganismy přímo usmrcují, působí baktericidně. Jako bakteriostatický efekt označujeme takový, jestliže uvedené látky inhibují růst bakterií a umožňují, aby imunitní systém organismu mikroby usmrtil. Základním principem působení antibiotik je selektivní ovlivnění specifických procesů mikroorganismů nezbytných pro jejich život, bez vážného ovlivnění makroorganismu. Nejnižší koncentraci antibiotika, která vyvolává zástavu růstu a množení mikroba, nazýváme minimální inhibiční koncentrace. Antibiotikum je účinné pouze v tom případě, když je schopné dosáhnout inhibiční koncentrace v místě infekce.“ [2]

Antibiotika můžeme rozdělit také na základě jejich mechanismu účinku. Existuje pět základních mechanismů, kterými antibiotika působí na původce bakteriálních infekcí. Řadíme mezi ně narušení syntézy buněčné stěny (beta-laktamová antibiotika, glykopeptidy), narušení funkce buněčné membrány (polymyxiny), inhibici bakteriální proteosyntézy (aminoglykosidy, tetracykliny, chloramfenikol, makrolidy, oxazolidinony, linkosamidy), inhibici syntézy nukleových kyselin (fluorochinolony, ansamyciny), či blokádu metabolismu kyseliny listové (sulfonamidy, trimetoprim). [3] Podrobný popis těchto mechanismů bude rozebrán u jednotlivých skupin antibiotik v následující kapitole.

Dalším kritériem, podle kterého lze antibiotika rozdělit, jsou jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. První skupinou jsou antibiotika, jejichž účinek závisí na čase. Jedná se o beta-laktamová, makrolidová

a linkosamidová antibiotika a oxazolidinony. „U těchto antibiotik je účinnost závislá na časovém intervalu v % ( $T > MIC$ ), kdy sérová koncentrace volného antibiotika převyšuje hodnotu MIC pro daný bakteriální kmen.“ Druhou skupinu představují antibiotika, jejichž účinek závisí na koncentraci a „vychází z hodnoty maximální sérové hladiny, která souvisí s intenzitou a délkou baktericidního účinku. Krátkodobá maximální koncentrace prohlubuje intenzitu baktericidního působení a prodlužuje postantibiotický efekt až na několik hodin, zejména u gramnegativních bakterií.“ To platí pro aminoglykosidová a fluorochinolonová antibiotika, nebo pro metronidazol. [4] Postantibiotický efekt označuje „situaci, kdy růst mikrobů je zastaven i v době, kdy již nejsou v prostředí prokazatelné koncentrace antimikrobních látek. Tento fenomén je závislý na mechanismu působení protinfekční látky a vyskytuje se u látek, které ireverzibilně inhibují cílové struktury mikroorganismů. Je různě silně vyznačen u jednotlivých protinfekčních látek a také u jednotlivých ovlivňovaných druhů mikrobů. Velmi silný postantibiotický účinek nalezneme u aminoglykosidů.“ [5]

Antibiotická léčba se dělí do tří základních skupin na základě indikace a laboratorní diagnostiky. Jedná se o terapii empirickou, iniciální a cílenou. Empirická terapie znamená, že se před nasazením léčby neprovádí žádné mikrobiologické vyšetření za účelem stanovení původce onemocnění a jeho citlivosti. Při tomto způsobu léčby se využívají obecná kritéria pro výběr antimikrobních léčiv. V případě iniciální, nebo také úvodní terapie, předchází léčbě vždy mikrobiologické vyšetření odebraného vzorku biologického materiálu. Poslední zmiňovanou je cílená terapie, která se cíleně zaměřuje na prokázaného původce onemocnění a vychází z výsledků stanovení jeho citlivosti. Představuje logické pokračování iniciální terapie. [6]

Ideální antibiotikum by se mělo vyznačovat několika vlastnostmi. Mělo by vést k usmrcení škodlivých mikrobů či inhibici jejich růstu v nízkých koncentracích, které jsou dosažitelné běžnými léčebnými dávkami, ale nemělo by ovlivňovat tělu prospěšné střevní, případně i kožní mikroby. Mělo by ničit nebo alespoň neutralizovat toxiny bakterií. Důležité je také rychlé působení antibiotika, které omezuje vznik bakteriální rezistence. Účinek antibiotika by neměl být snižován tělesnými tekutinami, jako jsou sérum, lymfa, hnis a podobně. Ideální antibiotikum by mělo působit nejen na extracelulárně, ale i na intracelulárně

uložené mikroorganismy, nemělo by způsobovat poškození živých tkání, a mělo by napomáhat hojení ran, nebo je alespoň nijak nenarušovat. Nemělo by narušovat tvorbu protilátek ani působení obranných imunitních mechanismů včetně fagocytózy, ale naopak vést ke zvýšení přirozených obranných sil makroorganismu. Velmi důležité je mimo jiné netoxické působení antibiotika na makroorganismus, a to jak akutní, tak i chronické. Jako poslední důležitá vlastnost se uvádí široké spektrum účinnosti antibiotika, které zajistí působení na grampozitivní i gramnegativní bakterie. Zatím však neexistuje žádné takové ideální antibiotikum, které by všechny tyto požadavky splňovalo. Většina antibiotik, která jsou dnes v klinické praxi používána, totiž vykazuje určitý stupeň toxicity, nemá dostatečně široké antimikrobiální spektrum, není účinná na bakteriální toxiny, narušuje tvorbu protilátek a hojení ran, nebo působí nedostatečně intracelulárně. Mnoho antibiotik také narušuje složení střevní mikroflóry, vzniká vůči nim bakteriální rezistence a častá je i senzibilizace. Vlastnostem ideálního antibiotika se nejvíce blíží skupina penicilinů. [7, 8]

## 2.2 Potraviny

„Potavinou“ se rozumí jakákoli látka nebo výrobek, zpracované, částečně zpracované nebo nezpracované, které jsou určeny ke konzumaci člověkem nebo u nichž lze důvodně předpokládat, že je člověk bude konzumovat. Mezi "potraviny" patří nápoje, žvýkačky a jakékoli látky včetně vody, které jsou úmyslně přidávány do potraviny během její výroby, přípravy nebo zpracování.

"Potraviny" nezahrnují

- a) krmiva;
- b) živá zvířata, pokud nejsou připravena pro uvedení na trh k lidské spotřebě;
- c) rostliny před sklizní;
- d) léčivé přípravky
- e) kosmetické prostředky
- f) tabák a tabákové výrobky
- g) omamné a psychotropní látky
- h) rezidua a kontaminující látky“ [9]

## 2.3 Interakce léčiv a jejich význam

„Lékové interakce jsou změny v síle a trvání účinku léčiva vlivem jiné látky. Jinou látkou může být léčivý přípravek vydávaný na předpis i volně prodejný, alkohol i potrava.“ [10] Pravděpodobnost výskytu interakce zvyšuje několik faktorů, jako jsou například množství podávaných léků, podaná dávka léčiva, doba trvání léčby, schopnost eliminace léčiva, genetické vlivy, možnost uplatnění kompenzačních mechanismů, nebo spolupráce pacienta. [11]

Podle mechanismu vzniku rozlišujeme tři základní skupiny lékových interakcí – interakce farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické. [12]

„Interakce farmaceutické jsou změny ve vlastnostech lékové formy nebo účinné látky navozené současně podanou látkou, která má nekompatibilní fyzikální a chemické vlastnosti. K interakci může dojít buď mimo organismus při přípravě lékové formy před podáním, nebo až v organismu před absorpcí.“ [10] Mohou se například objevit, pokud dochází k nesprávnému mísení více přípravků v rámci jedné injekční stříkačky nebo infuzní lahve. [13]

Farmakokinetické interakce mají za následek změny v absorpci, distribuci, biotransformaci, nebo exkreci léčiva. Tím dochází ke zvýšení, či naopak snížení množství léčiva dostupného pro farmakologické působení. [12] Interakce na úrovni absorpce ovlivňují nejen rozsah, ale také rychlost, jakou vstřebání látky probíhá. K vazebným interakcím dochází během kompetice léčiv o stejná vazebná místa na plazmatických proteinech. Tyto interakce jsou časté především u léčiv s vysokou vazbou na plazmatické proteiny. Nejčastějšími a nejvýznamnějšími farmakokinetickými interakcemi jsou metabolické interakce, jejichž zdrojem je především enzymatický systém cytochrom P-450. [14] Cytochrom P-450 představuje rodinu enzymů, které se vyskytují primárně v játrech a jsou odpovědné za metabolismus mnoha léků a toxinů. Nejdůležitější enzym je CYP3A4, který se u člověka účastní metabolismu u více než poloviny všech léčiv. [15] „Při opakovaném podání některých léčiv se může aktivita příslušného enzymu zvýšit na základě jeho indukce. Opakem je enzymatická inhibice, vedoucí k hromadění léčiv v organismu a případně i následné intoxikaci.“ Enzymatická indukce i inhibice se objevují s určitou dobou latence. Enzymatická indukce se projevuje zhruba po 1–3 týdnech opakovaného

podávání (jelikož syntéza příslušného enzymu trvá určitou dobu), zatímco enzymatická inhibice nastupuje již do 24 hodin. Dalšími významnými enzymy, které se podílí na metabolických interakcích, jsou CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, ale také efluxní transportér P-glykoprotein nebo rodina transportních proteinů OATP. [13] Většina léků metabolizovaných enzymem CYP3A4 jsou zároveň substráty P-glykoproteinu. P-glykoprotein je efluxní membránová pumpa, která pro extracelulární transport látek využívá energii získanou z hydrolýzy ATP (adenosin trifosfát). Hraje podstatnou roli v intestinální absorpci, distribuci, metabolismu a hepatální či renální exkreci mnoha léčiv a představuje důležitý obranný mechanismus, který chrání před vstupem xenobiotik do organismu. Na úrovni střeva navozuje snížení biologické dostupnosti léčiv tím, že pumpuje absorbované molekuly zpět do střevního lumen a může tak vyústit v selhání léčby. Identickým mechanismem jako ve střevě se v játrech a ledvinách podílí na exkreci léčiv a jejich metabolitů do žluče a moči. [16] Také polypeptidy transportující organické anionty neboli OATP představují skupinu důležitých transportních systémů, které zprostředkovávají transport mnoha endogenních látek a léků – účastní se jejich absorpce, distribuce a eliminace. Tyto transportéry lze nalézt jak v játrech, tak i ve střevě. Konkrétně OATP2B1 a v menší míře také OATP1A2 jsou lokalizovány v apikální membráně střevních enterocytů. OATP2B1 je významně zapojený do vstřebávání živin a léčiv z gastrointestinálního traktu. Přesný mechanismus jejich působení prozatím není znám, avšak často je zmiňována především závislost na pH. [17] Dalším podtypem farmakokinetických interakcí jsou interakce, ke kterým dochází na úrovni exkrece léčiv z těla. U léčiv, která jsou vylučována ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí, dochází ke vzniku interakcí na základě sdílení společných aktivních transportních mechanismů v proximálním tubulu. [11]

Farmakodynamické interakce se objevují mezi léčivy s podobnými či naopak protikladnými farmakologickými účinky, nebo u léčiv s obdobnými nežádoucími účinky. Tyto interakce vznikají na základě kompetice látek o jeden receptor nebo shodným působením látek na tentýž fyziologický systém. [11, 12]

Interakce lze rozdělit také podle jejich významu. Rozlišujeme interakce žádoucí, které vedou k očekávanému výsledku. Tím může být buď zesílení účinku – synergismus, nebo naopak snížení až úplné vymizení účinku –

antagonismus. Druhou skupinou jsou interakce nežádoucí, jejichž důsledky se klinicky projevují jako nežádoucí reakce. [10] Nežádoucí reakce je definována jako nepříznivá a nezamýšlená reakce na podání léčivého přípravku v dávce běžně používané za účelem léčby nebo profylaxe onemocnění, stanovení lékařské diagnózy, nebo ovlivnění fyziologických funkcí. Nežádoucí účinky typu A (augmented) přímo souvisí s farmakologickým působením konkrétního léku a jsou velmi časté. Jsou předvídatelné a přímo závislé na dávce. Nežádoucí účinky typu B (bizarre) jsou protikladem předchozí skupiny – jsou méně časté a s farmakologickým působením přímo nesouvisí. Tyto reakce jsou nepředvídatelné, a vznikají buď na imunologickém podkladě (různé alergie), nebo se jedná o vzácné idiosynkratické reakce podmíněné genetickým polymorfismem. Nežádoucí účinky typu C (chronic) vznikají následkem dlouhodobého podávání léčivého přípravku. Závisí nejen na délce podávání, ale také na podané dávce. Nežádoucí účinky typu D (delayed) se objevují s určitou dobou latence. Jedná se o teratogenní, karcinogenní či mutagenní změny. Nežádoucí účinky typu E (end of use) se objevují v souvislosti s náhlým ukončením léčby a projevují se jako syndrom z vysazení. V případě nežádoucích účinků typu F (failure) se jedná o neočekávané selhání terapie, které vzniká často jako následek lékových interakcí. [18]

### **2.3.1 Interakce léčiv s potravinami**

„Interakce typu lék – potrava je definována jako výsledek fyzikálního, chemického, fyziologického nebo patofyziologického vztahu mezi léčivem a látkami přítomnými v potravinách či doplňcích stravy.“ [19] Tyto interakce mohou být jak prospěšné, tak i škodlivé. Mohou vést ke snížení biologické dostupnosti léku, což zvyšuje riziko selhání léčby, nebo může dojít naopak ke zvýšení jeho biologické dostupnosti. V tomto případě roste pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků léčiva, případně může dojít až k intoxikaci pacienta. [20]

Chemické složení léčivých přípravků je často relativně jednoduché, jelikož jsou založeny buď na jediném léčivu nebo se jedná o směs několika málo z nich. Součástí léčivých přípravků však může být i celá řada pomocných látek, které by měly splňovat určitá kritéria. Měly by vykazovat chemickou a farmakologickou netečnost s léčivem (léčivy), a zásadní je také absence farmakokinetických



a farmakodynamických interakcí s léčivem (léčivý). Analogicky k léčivým přípravkům je i jídlo směsí látek s různou chemickou strukturou, která obsahuje specifické aktivní složky. Je tedy zřejmé, že jídlo představuje velice složitý chemický systém obsahující složky jak s nízkou, tak s vysokou molekulovou hmotností a všechny tyto složky jsou schopné způsobit interakce typu lék – potrava. [17]

Současné podání potravy a léků může podstatně ovlivnit především uvolňování, absorpci, distribuci, metabolismus a/nebo eliminaci léčiva a následně také účinnost a bezpečnost podávané farmakoterapie. [17] Současným podáním se rozumí podání v časovém úseku kratším, než je přibližně 1 hodina před nebo 1,5 hodiny po jídle. [10] „Interakce mezi potravinami a léky jsou jednou z hlavních výzev při perorálním podávání léků. Zatímco farmakokinetické interakce mezi potravinami a léčivými mohou mít různé příčiny, k farmakodynamickým interakcím dochází v důsledku specifických farmakologických interakcí mezi léčivem a konkrétními nápoji nebo potravinami. V posledních letech bylo vynaloženo značné úsilí k objasnění mechanismů, které řídí farmakokinetické interakce mezi potravinami a léky.“ Výskyt těchto interakcí závisí na několika faktorech. Svou roli hrají především vlastnosti léčivé látky, ale také složení a množství fyziologických faktorů. Každý příjem jídla nebo pití navozuje změny fyziologických podmínek v gastrointestinálním traktu člověka. Proto je důležité pochopit, jak různé potraviny a nápoje ovlivňují farmakokinetické procesy (absorpce, distribuce, metabolismus a/nebo eliminace) léčiva, aby bylo možné tyto interakce předvídat a předcházet jim. Je také potřeba vzít v úvahu, že některé nápoje, jako je mléko, grapefruitový džus nebo alkohol, přispívají ke vzniku specifických interakcí mezi potravinami a léky. [17]

Potrava obecně snižuje absorpci léčiv z gastrointestinálního traktu. Může ovlivňovat buď rychlost nebo rozsah absorpce, případně obojí. Absorpce závisí mimo jiné i na kvalitě, objemu či teplotě přijaté stravy. [21] „Potrava s vyšším obsahem tuků stimuluje uvolňování žlučových solí, které napomáhají absorpci vysoce lipofilních léčiv ve střevě, nebo látek, které pro optimální vstřebávání potřebují právě tyto soli. Vysoký obsah tuků v potravě navíc stimuluje uvolňování cholecystokininu, což zpomaluje gastrointestinální motilitu a zvyšuje dobu kontaktu léčiva se střevem a případně také absorpci.“ [22] Podobně jako tučná

strava, může i vláknina omezovat motilitu trávicího traktu, eventuálně omezovat tvorbu žaludečních šťáv, a tím zpomalovat nástup účinku léku. Jídla s vysokým obsahem sacharidů (cukrů) zpomalují vyprazdňování nejen žaludku, ale také tenkého střeva. [21, 23] „Viskóznější tekutiny zpomalují vyprazdňování a snižují difúzní průnik látek do mukózní bariéry střevní stěny. Hustší strava snižuje množství biologických tekutin, v nichž se léčiva uvolňují z lékových forem.“ Vyšší teplota přijaté stravy má za následek zpomalené vyprazdňování žaludku. [21]

Zpomalení absorpce (vlivem tuků) se projeví především u léčiv, u nichž je podmínkou optimálního účinku jejich rychlý nástup účinku. Příkladem mohou být hypnotika, analgetika, nebo antibiotika. [10] Hlavním mechanismem, který je zodpovědný za zpomalení absorpce, je-li léčivo podáváno spolu s jídlem, je snížená rychlost vyprazdňování žaludku. [24] Léčivo se do střeva dostává pomaleji, avšak rozsah jeho absorpce v gastrointestinálním traktu zůstává stejný. [10]

Snížení absorpce léčiva vlivem současně podané stravy může být způsobeno například nestabilitou léčiva v kyselé žaludeční tekutině, fyzickou nebo chemickou vazbou léčiva na složky potravy (například tvorba nerozpustných chelátových komplexů), zvýšením viskozity nebo změnou pH gastrointestinálních tekutin, případně zvýšeným first-pass metabolismem. [24] First-pass metabolismus, také nazývaný jako efekt prvního průchodu játry, je metabolický jev, při kterém dochází ke snížení koncentrace perorálně podaného léku tím, že je před vstupem do systémové cirkulace částečně metabolizován v játrech. [25]

Zvýšení absorpce je často pozorováno u léčiv, která jsou špatně rozpustná ve vodě a jsou současně podaná s jídlem, zejména s tučnou potravou. Hlavní mechanismus zvýšené absorpce a biologické dostupnosti spočívá ve zvýšení rozpustnosti léčiv následkem potravou stimulované sekrece žlučových kyselin, zpomaleného vyprazdňování žaludku a/nebo zvýšeného objemu žaludečních tekutin. Další možné mechanismy zahrnují potravinové interakce s presystémovým metabolismem (first-pass metabolismus) či přechodné změny střevní propustnosti vyvolané složkami potravy. [24]

Potrava je také jedním z faktorů, které ovlivňují biotransformaci látek. Čím vyšší je poměr mezi proteiny a uhlovodíky v přijaté potravě, tím intenzivnější je i metabolismus léčiv. Ze skupiny uhlovodíků se jedná konkrétně o polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v grilovaných nebo průmyslově zpracovaných potravinách. U těžkých malnutričních stavů dochází ke snížení metabolismu léčiv. Je znám také inhibiční vliv grapefruitové šťávy na metabolismus řady léčiv. [26, 27] Za interakci typu lék – potrava jsou zodpovědné všechny formy grapefruitu, ať už se jedná o ovocnou šťávu, mražený koncentrát, nebo celé ovoce. Spotřeba citrusových džusů, ale i dalších přírodních produktů, jako jsou například různé rostlinné extrakty či doplňky stravy, pro léčebné účely celosvětově narůstá a může být zodpovědná za mnoho klinicky významných a v některých případech i život ohrožujících lékových a potravinových interakcí. Vliv řady flavonoidů (např. kempferol, kvercetin, galangin) a dalších chemických sloučenin, které jsou obsažené v ovoci (např. v grapefruitu), některých bylinných extraktech (např. třezalka tečkovaná), zelenině (cibule, česnek) a nápojích (čaj, víno) byl zmíněn v souvislosti s jejich schopností modulovat aktivitu střevního enzymu CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu. Flavonoidy, například rutin a jeho aglykon kvercetin, a triterpenoidy včetně kyseliny glycyrrhizové, které jsou obsažené v několika ovocných šťávách (grapefruitová, pomerančová, jablečná) a bylinných léčivých přípravcích, vykazují mimo jiné silný inhibiční vliv na transportní systém OATP. To, zda jsou zmíněné flavonoidy a triterpenoidy zodpovědné za klinicky významné interakce typu lék – potrava v klinické praxi, je s největší pravděpodobností substrátově specifické. Pro potvrzení je však nutné provést další klinické výzkumy. [28]

Ovlivnění exkrece léčiva, konkrétně vliv na renální clearance léčiva změnou fyziologického pH moči, představuje další možnou změnu kinetiky léčiva. [10] Potraviny mohou vyvolat změny pH moči vlivem procesů, jako je alkalizace v důsledku příjmu mléka nebo v důsledku příjmu čistě vegetariánské stravy nebo naopak vlivem okyselení, za které je zodpovědná především strava bohatá na bílkoviny. Vzhledem k tomu, že po glomerulární filtraci nebo sekreci dochází k reabsorpci zejména neionizované formy kyselin nebo zásad, může změna pH moči způsobit změny ve farmakokinetice léčiv, která jsou vylučována renálně. [17]

Co se týká ovlivnění farmakodynamiky léčiva, mohou některé složky potravy působit agonisticky nebo naopak antagonisticky vůči účinné látce obsažené v léčivém přípravku. [10]

Také samotná léčiva ovlivňují metabolismus potravin, to znamená, že mají vliv zejména na využití a vylučování jednotlivých živin. Například některá antibiotika, jako erytromycin, chloramfenikol, neomycin, penicilin a tetracykliny snižují využití kyseliny listové, snižují vstřebání vitamínu B<sub>12</sub> a dalších vitaminů a minerálních látek, jako je železo, vápník, nebo hořčík, a také snižují syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. Významný je mimo jiné i vliv alkoholu na účinek léčiv, který je v dnešní době dobře prozkoumaný. [29, 30] „Změna uvolňování léčiva v přítomnosti alkoholu může být způsobena samotným léčivem (např. změnami rozpustnosti léčiva nebo pomocných látek) a/nebo prostředím, ve kterém se léčivo uvolňuje (např. stimulace sekrece žaludeční kyseliny). Rozsah, v jakém má alkohol vliv na uvolňování léku, závisí na délce expozice a objemu a koncentraci podaného alkoholu. Objem a koncentrace přítomného alkoholu v gastrointestinálním traktu jsou určovány zejména rychlostí konzumace a povahou alkoholického nápoje.“ [17] Významnou roli hraje také přítomnost současně požitých potravy. V souvislosti s konzumací alkoholu je známá zejména intolerance alkoholu, tzv. disulfiramová reakce, která se může objevit po konzumaci byť jen malého množství alkoholu. Například ji může vyvolat i alkohol obsažený v ústní vodě. Tato reakce bude detailněji popsána v dalších kapitolách. [31, 32]

Na vzniku interakcí typu lék – potrava se může podílet hned několik rizikových faktorů. Ohroženi jsou zejména starší pacienti, a to zejména z důvodu tzv. polypragmázie. Polypragmázie může být definována jako stav, kdy pacient užívá větší množství léků současně, nebo je užívá příliš dlouho či užívá jejich nadměrné dávky, případně kdy užívá pouze jediný, ale neindikovaný léčivý přípravek. Konkrétní počet užívaných léků není jasně definován a liší se dle autora, většinou se však pohybuje od dvou do šesti přípravků. [33] Vyšší věk je také často doprovázen přítomností různých nemocí, zejména těch chronických, které jsou dalším rizikovým faktorem pro výskyt těchto interakcí. Kromě různých onemocnění jsou významné i četné alergie nebo intolerance, případně i stavy spojené s malnutricí či dehydratací, a to ve všech věkových kategoriích.

Potenciálně ohroženou skupinou jsou kromě starších pacientů také těhotné ženy nebo malé děti. Mimo rizikové faktory spojené s konkrétním pacientem jsou podstatné i ty, které souvisí přímo s potravou, nebo léky. Svou roli mohou sehrát různé speciální diety, užívání rozličných doplňků stravy nebo rostlinných preparátů, enterální výživa za pomoci sondy, případně různé pomocné látky obsažené v lécích či potravinách. Nebezpečí interakce narůstá také u pacientů, u nichž byl prokázán chronický abusů alkoholu, či abusů některých léků. [34]

### **3 Antibiotika a jejich významné interakce s potravinami**

#### **3.1 Peniciliny a cefalosporiny**

„Struktura penicilinů (penamů) mající ve struktuře 6-APA (6-aminopenicilanová kyselina) a cefalosporinů (cefemů) obsahující 7-ACA (7-aminocefalosporanová kyselina) – tzv. klasických beta-laktamů a dalších, tzv. neklasických beta-laktamů, je velmi blízká. Obsahuje čtyřčlenný beta-laktamový kruh, který je společný všem beta-laktamovým antibiotikům.“ [35]

Všechna beta-laktamová antibiotika mají shodný mechanismus účinku, působí baktericidně vůči množícím se mikroorganismům. Jedná se o velmi dobře tolerovaná antibiotika s nízkou toxicitou a relativně krátkým postantibiotickým efektem. Mezi jednotlivými zástupci skupiny se však může objevit zkřížená rezistence. Penicilinová antibiotika jsou nejčastěji předepisovanými antibiotiky vůbec. [35, 36]

##### **3.1.1 Mechanismus účinku**

„Mechanismus účinku beta-laktamových antibiotik spočívá v inhibici tvorby buněčné stěny bakterií tím, že brání vytvoření její trojrozměrné struktury. Buněčná stěna je tvořena peptidoglykanovými vlákny, která se do trojrozměrného uspořádání spojují působením enzymů (transpeptidázy, transglykosidázy, karboxypeptidázy). Beta-laktamová antibiotika inhibují právě tyto enzymy, neboť beta-laktamy vykazují strukturní podobnost s D-alaninem. Čtyřčlenný beta-laktamový kruh je tak pro enzymy na PBP (proteiny vážící penicilin) falešným substrátem. Vazba antibiotika na tyto enzymy PBP je ireverzibilní. Nepřítomnost funkční buněčné stěny vyvolá lýzu bakteriální buňky, a tím i smrt bakterie.“ [35] Tato antibiotika mají schopnost působit pouze na bakterie ve stádiu růstu a dělení. Z tohoto důvodu je nevhodné kombinovat beta-laktamová antibiotika, jakožto látky s baktericidním účinkem, s antibiotiky, která působí bakteriostaticky. Tyto látky totiž zabraňují růstu mikroorganismů, což znemožňuje působení beta-laktamových antibiotik [5]

##### **3.1.2 Spektrum účinku**

Peniciliny s úzkým spektrem účinku, nazývané také jako základní nebo přirozené peniciliny – penicilin G a penicilin V, jsou účinné především proti grampozitivním bakteriím, avšak značná část stafylokoků a streptokoků je dnes

vůči jejich působení rezistentní. Příčinou rezistence je produkce bakteriálních beta-laktamáz – enzymů, které jsou schopné štěpit beta-laktamový kruh těchto antibiotik, což vede ke ztrátě jejich účinnosti. Vůči těmto enzymům je odolný například oxacilin, který se používá především u závažnějších infekcí způsobených zlatým stafylokokem. Další skupinou penicilinů jsou látky se širokým spektrem účinku, aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin), které působí nejen na grampozitivní, ale také na gramnegativní bakterie. Nejsou však odolné vůči působení beta-laktamáz některých bakterií, a proto se s výhodou používají jejich kombinace s inhibitory beta-laktamáz, jako je například kyselina klavulanová, sulbaktam nebo tazobaktam. Poslední skupinou jsou širokospektré peniciliny s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa*. Sem řadíme ureidopeniciliny (piperacilin, azlocilin) a karboxypeniciliny (karbenicilin, tikarcilin). Tyto látky se používají zejména pro léčbu těžkých, často nozokomiálních infekcí a jsou podávány výhradně parenterálně. [37]

Cefalosporiny jsou v porovnání s peniciliny odolnější vůči beta-laktamázám, což má za následek rozšíření jejich antimikrobního spektra. Antibiotika této skupiny se člení do čtyř generací, a to na základě spektra účinku (včetně působení na *Pseudomonas aeruginosa*), chemické struktury, odolnosti vůči působení beta-laktamáz nebo farmakologických vlastností. [37]

### 3.1.3 Hlavní nežádoucí účinky

Beta-laktamová antibiotika jsou všeobecně velmi dobře snášena. Mezi nejzávažnější nežádoucí projevy penicilinů patří reakce přecitlivělosti, které mohou mít různou závažnost, od kožních reakcí až po život ohrožující anafylaktický šok. Podobně jako peniciliny mohou také všechny cefalosporiny způsobit alergickou reakci. Alergie na kterékoliv beta-laktamové antibiotikum znamená kontraindikaci pro všechna ostatní léčiva z celé skupiny. Toxicita cefalosporinů je sice o něco vyšší, než je tomu u penicilinů, avšak pořád se jedná o antibiotika, která řadíme k jedněm z nejbezpečnějších. [38] K charakteristickým nežádoucím účinkům cefalosporinů patří vyšší výskyt kandidových infekcí v orální, vaginální či perianální oblasti. [39] Po podání vyšších dávek některých cefalosporinů, jako například cefaloridinu, byly zaznamenány poruchy ledvin (renální tubulární nekróza) a dráždění centrálního nervového systému.

Následkem dysmikrobie se během léčby cefalosporiny a širokospektrými peniciliny mohou objevit průjmy, případně pseudomembranózní kolitida. [5, 37]

### 3.1.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou

U penicilinů závisí absorpce z gastrointestinálního traktu na jejich odolnosti vůči kyselému prostředí, které se přirozeně vyskytuje v žaludku. Penicilin G (benzylpenicilin) podléhá v tomto prostředí degradaci, dochází ke štěpení jeho beta-laktamového kruhu, čímž se léčivo inaktivuje. Proto je nutné ho podávat parenterálně. Podává se ve formě různých solí, které se mezi sebou liší rychlostí absorpce. Draselné či sodné soli jsou určeny k intravenózní aplikaci, zatímco soli prokainu nebo benzathinu jsou podávány intramuskulárně. Oproti tomu penicilin V (fenoxymethylpenicilin) je možné podávat perorálně, což je dáno jeho odolností vůči kyselému prostředí žaludku. [40, 41] Po perorálním podání se penicilin V poměrně dobře vstřebává, avšak jeho absorpce může být mírně ovlivněna současně požitou potravou. Z tohoto důvodu je vhodné podávat penicilin V nalačno, to znamená minimálně jednu hodinu před, nebo alespoň dvě hodiny po jídle. [10, 42] Při výskytu gastrointestinálních obtíží je však vhodné antibiotikum užívat s jídlem. Rychlost a rozsah absorpce fenoxymethylpenicilinu může snížit současné podání guar galaktomannanu. Guar galaktomannan je přírodní vláknina, která je získávána ze semen rostliny cyamopsis čtyřlaločný (*Cyamopsis tetragonoloba*). Ve vodném prostředí vytváří viskózní gel, který pokrývá střevní stěnu a může způsobit snížení absorpce nejen živin, ale případně i některých léčiv. S výhodou se používá především u diabetiků nebo u pacientů s hypercholesterolemií, jelikož snižuje hladinu glykemie a podílí se také na redukci hladiny celkového a LDL-cholesterolu. [43] Je tedy důležité, aby tato vláknina nebyla podávána současně s antibiotikem, ale s rozestupem alespoň dvou hodin před nebo po jeho podání.

Aminopeniciliny se po perorálním podání dobře vstřebávají. K absorpci amoxicilinu dochází nezávisle na příjmu potravy, u ampicilinu je vstřebávání sníženo současně přijatou potravou, proto je vhodné jeho podání nalačno. [37] V případě kombinovaného antibiotika s inhibítorem bakteriálních beta-laktamáz, amoxicilinu s kyselinou klavulanovou, se doporučuje antibiotikum podávat na začátku jídla, jelikož potrava má vliv nejen na minimalizaci gastrointestinální nesnášenlivosti, ale i na optimalizaci absorpce. [42]



Také u antibiotika ze skupiny cefalosporinů, cefuroxim-axetilu, je doporučováno jej podávat s jídlem nebo těsně po něm, případně zapíjet sklenicí mléka, jelikož jídlo a mléko přispívají ke zvýšení jeho absorpce. [44] U zbylých zástupců ze skupiny cefalosporinů je ve většině případů absorpce po perorálním podání dobrá a současný příjem potravy neovlivňuje jejich biologickou dostupnost. Lze je tedy užívat nezávisle na jídle. [39]

Konzumace alkoholu s některými cefalosporiny může vést ke vzniku tzv. disulfiramové reakce, která spočívá v hromadění acetaldehydu v těle následkem blokády enzymu aldehyddehydrogenázy příslušným antibiotikem. Pro tuto reakci je typické zvracení, průjem, pokles krevního tlaku a zvýšení tepové frekvence srdce. Výskyt disulfiramové reakce byl popsán v souvislosti s podáním cefoperazonu, cefamandolu a cefotetanu. Tato antibiotika jsou podávána výhradně parenterálně. Je tedy důležité, aby se pacienti během léčby těmito antibiotiky a několik dnů po jejím ukončení vyvarovali konzumace alkoholu. [37, 45]

V souvislosti s léčbou cefalosporinovým antibiotikem třetí generace, ceftriaxonem, podávaným parenterálně, je důležité zmínit interakci s intravenózně aplikovanými roztoky, které obsahují vápník. Tyto roztoky se využívají především v rámci parenterální výživy. Současné podání je spojeno s rizikem precipitace vápenaté soli ceftriaxonu. Studie prováděné *in vitro* prokázaly, že touto interakcí jsou ohroženi zejména novorozenci do 1. měsíce života, u nichž je riziko významně vyšší v porovnání s jinými věkovými skupinami. „Byly popsány případy fatálních reakcí s precipitáty ceftriaxonu s vápníkem v plicích a ledvinách.“ [42] Dosud popsané případy se týkaly pouze novorozenců, ale nelze vyloučit, že by se mohly objevit u pacientů v jakémkoliv věku. Vysoké riziko precipitace u novorozenců je spojeno s jejich malým krevním objemem a dlouhým poločasem antibiotika v porovnání s dospělými jedinci. Vzhledem k závažnosti této interakce je společné podání zmíněných přípravků u takto malých dětí kontraindikováno, a je nutné dodržet interval minimálně dvou dnů mezi jejich podáním. [42, 46]

Penicilinová antibiotika ovlivňují metabolismus potravin, to znamená, že mají vliv zejména na využití a vylučování jednotlivých živin. V souvislosti s jejich

užíváním bylo zjištěno, že snižují využití kyseliny listové, snižují vstřebání vitamínu B<sub>12</sub>, minerálních látek, jako je železo, vápník, nebo hořčík, a také snižují syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. [29, 30]

## 3.2 Aminoglykosidy

Aminoglykosidy řadíme k vysoce účinným antibiotikům s rychlým baktericidním účinkem, který je závislý na koncentraci látky. Působí jak na rostoucí mikroorganismy, tak i na ty v klidovém stadiu. Mezi jednotlivými zástupci skupiny se vyskytuje buď částečná, nebo úplná zkřížená rezistence. [2] Název skupiny odkazuje na základní chemickou strukturu, která je tvořena aminocukry navzájem vázanými glykosidickou vazbou. Původně tato antibiotika nesla označení aminoglykosidické aminocyklitoly. [37]

Aminoglykosidy vykazují synergistický efekt i s dalšími skupinami antibiotik. Významná je především jejich kombinace s beta-laktamovými antibiotiky, které se v klinické praxi využívá nejčastěji. [38]

„Podávají se parenterálně několikrát denně. Po perorálním podání se absorbují velmi málo a jde tedy o lokální působení v gastrointestinálním traktu. Takto se dříve podávaly toxičtější aminoglykosidy, např. neomycin, k tzv. sterilizaci střevní mikroflóry.“ [2] V současnosti je za optimální dávkování považováno podávání vysokých dávek jednou denně, což umožňuje jejich výrazný postantibiotický efekt, který mají aminoglykosidy nejdelsí ze všech antibiotik. Podání vysoké dávky antibiotika jednou denně má oproti aplikaci několika menších dávek během dne za následek menší výskyt závažných nežádoucích účinků. [5, 37]

### 3.2.1 Mechanismus účinku

Základním mechanismem působení aminoglykosidových antibiotik je inhibice proteosyntézy citlivých kmenů mikroorganismů. Aminoglykosidy se ireverzibilně váží na 30S podjednotku bakteriálního ribozomu. Tato vazba způsobuje blokádu iniciace proteosyntézy, blokádu translace a předčasné ukončení syntézy, a inkorporaci nesprávných aminokyselin do nově tvořených proteinů. Druhým mechanismem, kterým tato antibiotika působí, je poškození cytoplazmatické membrány při jejich průchodu porinovými kanály. [5] Aminoglykosidy představují výjimku mezi antibiotiky, která inhibují proteosyntézu. Ta totiž obecně vykazují bakteriostatický efekt, zatímco aminoglykosidy působí na mikroorganismy výhradně baktericidně.

### 3.2.2 Spektrum účinku

Antibiotika této skupiny jsou účinná především na gramnegativní, a v menší míře na grampozitivní mikroorganismy. Z gramnegativních bakterií lze zmínit především střevní tyčinky, *Neisseria spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*, z grampozitivních mikrobů jsou citlivé pouze stafylokoky. Necitlivé jsou naopak streptokoky a mykoplazmata. Aminoglykosidy nejsou účinné ani na anaerobní mikroby. Je to dáno tím, že pro průnik do buňky a dosažení antibakteriálního účinku potřebují aerobní metabolismus čili vyžadují kyslík. Antimikrobní spektrum streptomycinu a kanamycinu je omezené, používají se především pro léčbu tuberkulózy. [5, 38]

### 3.2.3 Hlavní nežádoucí účinky

Zástupci této skupiny se mezi sebou liší jak v závažnosti, tak i četnosti výskytu nežádoucích účinků. Ty jsou méně časté především u novějších látek. Objevit se mohou bolesti hlavy, nauzea, zvracení, nebo zvýšení hladin jaterních transamináz. Reakce přecitlivělosti jsou méně časté v porovnání s beta-laktamovými antibiotiky. [2, 5]

Velkou nevýhodou aminoglykosidů je však jejich toxicita – nefrotoxicita, ototoxicita a neurotoxicita. „Toxicita aminoglykosidů je závislá jak na délce vystavení organismu působení látky, tak na její přítomné koncentraci. Toxické projevy vznikají při dosažení určité prahové koncentrace látky, a jestliže je tato dosažena, pak doba působení nad touto prahovou hodnotou je kritická pro rozvoj toxických projevů. Při klinickém dávkování například 3x denně je tato prahová koncentrace přítomna déle než při dávkování 1x denně, kdy po vysoké vrcholové koncentraci hladiny látky klesají na delší dobu pod prahové hodnoty.“ [5] Proto je velmi důležité již výše zmíněné podávání aminoglykosidů jednou denně.

### 3.2.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou

Jelikož jsou aminoglykosidová antibiotika podávána výhradně parenterálně, nedochází k ovlivnění jejich účinku současně přijatou stravou. V případě neomycinu, který lze podávat za účelem lokálního působení v trávicím traktu, je však důležité připomenout vliv na snížené využití kyseliny listové, snížení absorpce vitamínu B<sub>12</sub>, vitamínů A, D, E, K, železa, vápníku a hořčíku a také snížení syntézy vitamínu K střevními bakteriemi. [29, 30]

Vzhledem k závažným nefrotoickým nežádoucím účinkům, které aminoglykosidová antibiotika způsobují, je potřeba během léčby dbát na dostatečný přísun tekutin. Jejich nedostatečný příjem by mohl přispět k prohloubení tohoto toxického působení. [42]

### 3.3 Metronidazol

Metronidazol je hlavním představitelem skupiny 5-nitroimidazolových chemoterapeutik. [29]

#### 3.3.1 Mechanismus účinku a spektrum účinku

Metronidazol je primárně baktericidní antibiotikum, které účinkuje především na anaerobní bakterie a protozoa. Pro jeho účinek je nezbytná metabolická aktivace v citlivých mikroorganismech. [5] „Antibiotikum je redukováno intracelulárními transportními proteiny změnou chemické struktury pyruvát-ferredoxin oxidoreduktázy. Redukce metronidazolu vytváří v buňce koncentrační gradient, který podporuje absorpci většího množství léčiva a tvorbu metabolitů a volných radikálů, které působí cytotoxicky. Tyto cytotoxické částice interagují primárně s DNA hostitelské buňky, způsobují rozrušení řetězce a fatální destabilizaci šroubovice.“ [47]

Metronidazol se používá především u infekcí způsobených *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* a *Giardia intestinalis*. [5]

#### 3.3.2 Hlavní nežádoucí účinky

Metronidazol je obecně velmi dobře snášen. Nejčastější nežádoucí účinky tohoto antibiotika závisí na dávce a jsou reverzibilní. Patří mezi ně nauzea, zvracení, průjem nebo zácpa, bolest břicha nebo sucho a kovová pachuť v ústech. Po dlouhodobém podávání antibiotika se mohou projevit nežádoucí účinky centrální nervové soustavy, například bolesti hlavy, konvulze, dezorientace, zmatenost, závratě, nebo periferní neuropatie. Během terapie metronidazolem se objevuje pro toto antibiotikum typické tmavé zbarvení moči. [38, 42]

#### 3.3.3 Ovlivnění účinku léčiva potravou

Metronidazol se po perorálním podání velmi dobře vstřebává z trávicího traktu. Rychlost absorpce je snížena současně podanou potravou, avšak je doporučeno ho užívat spolu s jídlem nebo po něm, a to z důvodu minimalizace případných gastrointestinálních obtíží. [38]

V souvislosti s užíváním alkoholu během léčby metronidazolem byla pozorována disulfiramová reakce. Slabší nebo silnější v závislosti na množství

přijatého alkoholu. Tato reakce se může objevit jak po perorálním, tak po topickém či vaginálním podání antibiotika. Proto je důležité, aby pacienti během léčby metronidazolem a po dobu nejméně 48 hodin po jejím ukončení nekonzumovali alkohol. [29, 38]

Nejen z důvodu výskytu disulfiramové reakce není vhodná současná konzumace antibiotika a alkoholu. Z výše zmíněných nežádoucích účinků vyplývá, že metronidazol může ovlivnit pozornost pacienta. Může vyvolat dezorientace, závratě, nebo ospalost, což jsou příznaky, které mohou být potencovány současně požitým alkoholem. [42]

Klinické studie odhalily vliv silymarinu obsaženého v ostropestřci mariánském (*Silybum marianum*) na koncentraci současně podaného metronidazolu. Jednalo se o studii, která byla prováděna na dvanácti zdravých dobrovolnících. Nejprve jim byl podán samotný metronidazol, a to po dobu tří dnů. Čtvrtý den byly změřeny hladiny antibiotika v krvi a moči. Po týdenní „wash-out“ periodě čili období, během kterého nebylo antibiotikum podáváno, byl dobrovolníkům nasazen silymarin po dobu devíti dnů s tím, že od sedmého dne byl podáván jak silymarin, tak i metronidazol. Desátý den byly opět změřeny hladiny antibiotika. Výsledkem bylo zjištění, že současné podání silymarinu vedlo ke zvýšenému odbourávání metronidazolu včetně jeho metabolitu hydroxymetronidazolu, respektive k poklesu biologické dostupnosti antibiotika. Příčina této interakce však není zcela jasná. Některé zdroje uvádí indukční působení silymarinu na enzymy CYP3A4 či CYP2C9, jiné zmiňují indukční působení na efluxní transportér P-glykoprotein obsažený ve střevní stěně. [48, 49]

### 3.4 Chinolony

Chinolonová antibiotika se řadí mezi synteticky připravené antibakteriální látky, které vykazují strukturální podobnost s kyselinou nalidixovou. Podle několika vlastností, kterými jsou šířka antibakteriálního spektra, chemická struktura či farmakokinetické vlastnosti (průnik do tkání), se tato antibiotika člení do čtyř generací, s výjimkou látek 1. generace se jedná o fluorochinolony. Chinolony představují nesmírně důležitou skupinu antibiotik, která se využívá především pro léčbu těžce probíhajících infekcí. [5, 39] Látky ze 3. a 4. generace (například levofloxacin, sparfloxacin, moxifloxacin) se označují jako rezervní antibiotika. To znamená, že jsou rezervována pouze pro výjimečné případy, kdy není možnost jiné volby. Důvodem je mimo jiné i snadný vznik rezistence. [50] Výhodou těchto antibiotik je velmi dobrý průnik do tkání a sekretů, včetně centrální nervové soustavy. [39] Významný je u chinolonů také jejich postantibiotický efekt, a to zejména vůči gramnegativním aerobním bakteriím. [51]

#### 3.4.1 Mechanismus účinku

Pro tuto skupinu léčiv je typický silný baktericidní účinek. „Ten je dán vazbou fluorochinolonů na enzymatický komplex rozplétající dvoušroubovici bakteriální DNA a jeho následnou inhibicí. Toto rozpletení je z hlediska bakteriální buňky esenciální, bez toho není schopna transkripce genetické informace ani dělení, a tedy existence. Tuto činnost zajišťují dva enzymy – topoizomeráza IV a DNA gyráza (topoizomeráza II).“ [52]

#### 3.4.2 Spektrum účinku

Antimikrobní spektrum klasických, nefluorovaných antibiotik zahrnuje především gramnegativní bakterie, z grampozitivních mikrobů je většina rezistentní. Mezi základní chinolony se řadí kyselina nalidixová, kyselina oxolinová a kyselina pipemidová, která je na rozdíl od prvních dvou účinná i proti *Pseudomonas aeruginosa*. [2] Dnes už se tyto látky téměř nepoužívají.

Novější, fluorované chinolony jsou v porovnání s první skupinou charakterizované vyšší účinností a také nižší toxicitou. Jedná se o širokospektrá antibiotika, která jsou účinná nejen na grampozitivní, ale především na gramnegativní mikroorganismy, včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Velmi dobře



účinkují také na chlamydie, legionely a na řadu anaerobů. Mezi hlavní zástupce této skupiny patří norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, enoxacin, či novější antibiotikum delafloxacin [2, 53]

### **3.4.3 Hlavní nežádoucí účinky**

Chinolonová antibiotika jsou ve většině případů dobře snášena. Nejčastěji se mohou objevit gastrointestinální obtíže, jako je nauzea, zvracení, nebo bolesti hlavy. [37]

Během léčby může dojít ke vzniku středně těžké až velmi závažné fototoxické reakce. Fototoxická reakce je definována jako kožní onemocnění, které vzniká v důsledku expozice kůže slunečnímu záření a může se objevit jak po lokálním, tak i systémovém podání fotoaktivní látky. K reakci dochází již několik minut nebo hodin po vystavení se slunečnímu záření. Postižená část kůže pálí, je zarudlá a mohou se na ní vytvořit různé erupce, včetně puchýřů. [54]

Ve vzácných případech se mohou po podání chinolonů objevit závažné centrální příznaky, jako jsou halucinace, delirium, deprese, snížení prahu pro vznik křečů a s tím související vyšší riziko vzniku epileptického záchvatu. Může se vyskytnout také leukopenie, eozinofilie, případně mírné zvýšení hladin jaterních transamináz, nebo ruptury šlach (zejména Achillovy šlachy). [5, 37] Velmi závažným nežádoucím účinkem chinolonů je erozivní působení na chrupavky váhonosných kloubů (artralgie), které bylo jasně prokázáno během testování na laboratorních zvířatech. Z tohoto důvodu jsou tato antibiotika kontraindikována u dětí, mladistvých, ale také u těhotných a kojících žen. [51, 55] Sparfloxacin, a v menší míře i gatifloxacin a moxifloxacin jsou antibiotika schopná prodloužit QT interval, což může mít za následek vznik komorové arytmie typu „torsade de pointes“. [37]

### **3.4.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

Chinolony se po perorálním podání dobře vstřebávají. Většinou se podávají nezávisle na jídle. Pokud jsou užity na lačný žaludek, je léčivá látka vstřebána rychleji. [37]. Pokud by se však objevily zažívací obtíže, je doporučeno antibiotikum užívat po jídle.

Absorpce chinolonových antibiotik je snížena při současném podání dvojmocných nebo trojmocných iontů (hořčíku, hliníku, železa, či zinku), ať už

přímo v potravě, nápojích (minerální vody), doplňcích stravy nebo v případě hořčiku a hliníku také v antacidech. [56] Mimo antacid může snížit absorpci chinolonů také současné podání sukralfátu, který obsahuje hlinité ionty. Mechanismus interakce s vícemocnými ionty spočívá v tvorbě nerozpustných chelátových komplexů, které absorpci antibiotika významně snižují. Z tohoto důvodu je potřeba podávat tyto látky s rozestupem nejméně dvou hodin před nebo alespoň čtyř hodin po podání antibiotika (v případě moxifloxacinu činí rozestup šest hodin). Stejná problematika se týká vápníku a tím pádem i mléka a mléčných výrobků, které mohou také přispět ke snížení biologické dostupnosti léčiva. [50, 57] Naopak při současném podání sloučenin s obsahem bismutu byl pozorován pouze minimální, nebo dokonce žádný vliv na absorpci a zároveň biologickou dostupnost podaných antibiotik. [14]

Chinolonová antibiotika, zejména pak ciprofloxacin, enoxacin, pefloxacin a norfloxacin, působí jako inhibitory enzymu CYP1A2. Toto působení může vyvolat zvýšení sérových koncentrací současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem. Významnými substráty jsou v tomto případě alkaloidy ze skupiny methylxantinů, theofylin a kofein. [56] Theofylin se přirozeně vyskytuje v čajovníku čínském (*Camellia sinensis*), ale rovněž se využívá jako antiastmatikum. Jedná se o léčivo s úzkým terapeutickým indexem (poměr mezi toxickou a efektivní dávkou léčiva), proto se během léčby obvykle monitorují jeho sérové koncentrace. Současné podání chinolonů s theofylinem může vést k nežádoucím účinkům, jako je například nauzea, zvracení, bolest v epigastriu, průjem nebo krvácení do gastrointestinálního traktu. Vzácně mohou být tyto nežádoucí účinky život ohrožující nebo dokonce fatální. [42, 58] Další látkou metabolizovanou přes CYP1A2, je kofein. Je potřeba dát pozor na to, že kofein není obsažen pouze v kávě, ale také v čaji nebo kolových a energetických nápojích. Při současném podání s chinolony je omezena biotransformace kofeinu a pacient tak může pociťovat příznaky předávkování kofeinem. Nejčastěji se jedná o závratě, zvracení, průjem, neklid, nespavost, bolest hlavy, ale mohou se objevit i závažnější příznaky, jako jsou halucinace, zmatenost, palpitace, srdeční arytmie nebo křeče. [59]

Pro zajímavost lze zmínit také vliv induktorů příslušného enzymu CYP1A2, mezi které můžeme z přírodních látek zařadit zeleninu z čeledi brukvovité. Jedná

se o brokolici, hlávkové zelí, růžičkovou kapustu nebo květák. Teoreticky by současná konzumace některého z těchto druhů zeleniny, chinolonového antibiotika a substrátů CYP1A2, jako je již zmíněný kofein nebo theofylin, mohla vést k vyrušení inhibičního vlivu antibiotika na příslušný methylxantin, čímž by se omezily nežádoucí účinky plynoucí z této interakce. [60, 61]

Látky ze skupiny chinolonů jsou mimo jiné substráty P-glykoproteinu. [62] Pro účinek chinolonů jsou z tohoto hlediska důležité zejména dvě látky. Jednou z nich je grapefruitový džus, který působí jako enzymatický inhibitor P-glykoproteinu. Inhibicí tohoto transportéru dochází k omezení exkrece antibiotika a zvýšení jeho biologické dostupnosti, což může mít za následek vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků. Také další citrusové plody podobné grapefruitu poskytují tuto interakci. Jedná se o sevilský pomeranč, limetku či pomelo. [63] Druhou látkou, významnou ve vztahu k terapii chinolonovými antibiotiky, je třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), která působí přesně naopak, tedy jako enzymatický induktor. Zvýšení aktivity P-glykoproteinu přispívá k rychlejšímu vyloučení antibiotika a tím i ke snížení požadovaného antimikrobiálního účinku. Za tuto interakci je zodpovědný zejména hyperforin, jedna z hlavních obsahových látek této byliny. [49] Třezalka se používá především jako přírodní antidepresivum, pomáhá při poruchách nálad nebo při nadměrném stresu. Mimo jiné nachází využití při problémech s nespavostí. Běžně je součástí různých bylinných čajů, které se na tyto potíže užívají. Proto je potřeba dbát zvýšené pozornosti, a vyhnout se při užívání chinolonů čajovým směsím a přípravkům, které třezalku obsahují. [64] Mezi další inhibitory P-glykoproteinu můžeme zařadit například zelený čaj, ženšen, ginkgo, nebo piperin. Piperin je obsahová látka, kterou nalezneme v černém pepři (*Piper nigrum*). Jedná se o alkaloid, který mimo inhibici P-glykoproteinu vykazuje inhibiční vliv také na enzym CYP3A4. Ze skupiny induktorů lze zmínit například kurkumu. [65]

Nedávné *in vitro* studie odhalily, že některé flavonoidy (tangeretin, naringenin, kvercetin, hesperidin) obsažené v grapefruitu, jablku či pomeranči vykazují inhibiční aktivitu vůči transportérům exprimovaným podél kartáčového lemu enterocytů a na bazolaterální straně hepatocytů. Inhibice těchto transportérů, především OATP1A2, OATP1B1 a OATP2B1, má za následek

významné snížení plazmatických hladin substrátových léčiv. Ze skupiny chinolonů se jedná o ciprofloxacin a levofloxacin, u kterých došlo při současné konzumaci grapefruitového džusu k poklesu plazmatické koncentrace až o 80 %.

[28] Současné podání spolu s pomerančovým džusem obohaceným o vápník vyvolává podstatné snížení biologické dostupnosti antibiotika, a potenciálně zvyšuje riziko terapeutického selhání a následné bakteriální rezistence. Mechanismem této interakce může být chelatační reakce a/nebo kompetice mezi chinolonem a složkami pomerančového džusu o střevní transportéry. V rámci studie prováděné u zdravých dobrovolníků byla porovnávána biologická dostupnost perorálně podaného ciprofloxacinu při současném podání s vodou, pomerančovým džusem a pomerančovým džusem obohaceným o vápník. Výsledkem bylo významné snížení hladin antibiotika v přítomnosti obou forem pomerančového džusu. Z tohoto důvodu není vhodné jejich současné podání.

[66] Zmíněné interakce s ovocnými šťávami jsou přechodné, jelikož jejich účinek na tyto transportní systémy postupně vymizí během několika hodin. Podání léku s rozstupem minimálně čtyř hodin od konzumace ovocné šťávy snižuje riziko interakce o více než 60 %. Kromě toho je nutné denně vypít velké množství ovocné šťávy (více než 300 ml za den), aby bylo možné příslušné interakce pozorovat. Na základě těchto informací je tedy vhodné pacienta upozornit, aby k zapíjení antibiotik používal nejlépe pouze čistou vodu a dodržoval rozstup alespoň čtyři hodiny od podání již zmíněných ovocných šťáv. [28]

Interakce chinolonových antibiotik s třezalkou tečkovanou však nezahrnuje pouze výše zmíněné ovlivnění metabolismu antibiotika enzymatickou indukcí. Její současné podání může zvýšit riziko vzniku nežádoucí fototoxické reakce, která je typická jak pro chinolonová antibiotika, tak pro samotnou třezalku. Pacienti by tak měli být na toto riziko upozorněni a během antibiotické léčby by se měli i z tohoto důvodu konzumace třezalky vyvarovat. [67]

V souvislosti s užíváním chinolonových antibiotik byla jako jeden z dalších nežádoucích účinků pozorována krystalurie neboli srážení drobných krystalků léčiva v močových cestách. Proto je nutné dbát na dostatečnou hydrataci pacientů a tím zabránit nadměrné alkalitě moči. Optimální množství představují alespoň dva až tři litry tekutin za den. [10, 68] Jako prevence vzniku krystalurie může posloužit užívání brusinkové šťávy, která navozuje pokles pH moči, nebo

extraktu z medvědice lékařské (*Arctostaphylos uva-ursi*), který působí močopudně a antisepticky v případě alkalické moči. [69]

Jelikož mohou chinolony ovlivňovat pozornost, způsobovat závratě, ospalost, případně halucinace, není vhodné jejich současné podání s alkoholem, který působí centrálně tlumivým účinkem. [42]

### 3.5 Rifampicin

Rifampicin je širokospektré chemoterapeutikum se středně dlouhým postantibiotickým efektem, které se řadí do skupiny ansamycinů, a primárně se využívá pro léčbu tuberkulózy. [5] Z chemického hlediska představuje makrocyclický laktam. Rifampicin působí jak bakteriostaticky, tak i baktericidně. Bakteriostatický účinek se týká mikroorganismů v klidovém stádiu, zatímco baktericidní působení se uplatňuje v případě množících se bakterií. [29] Je nezbytné podávat rifampicin vždy v kombinaci s dalšími antibiotiky, z důvodu velmi snadného vzniku rezistence, a to i v průběhu terapie. [70]

#### 3.5.1 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku rifampicinu spočívá v ovlivnění syntézy nukleových kyselin citlivých bakterií, ke kterému dochází vlivem inhibice enzymu DNA-dependentní RNA-polymerázy. Antibiotikum inhibuje specificky pouze mikrobiální RNA-polymerázu, aniž by došlo k ovlivnění lidského enzymu. To má za následek snížení incidence nežádoucích účinků na lidský organismus. [71]

#### 3.5.2 Spektrum účinku

Antibakteriální spektrum rifampicinu je velmi široké. Působí na celou řadu grampozitivních a gramnegativních aerobních bakterií. Jako příklad lze uvést *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* či *Legionella spp.* Významný je především jeho účinek na *Mycobacterium tuberculosis* a atypická mykobakteria. [37]

#### 3.5.3 Hlavní nežádoucí účinky

Rifampicin se řadí mezi dobře tolerovaná antibiotika. Vyvolává především gastrointestinální obtíže, včetně pseudomembranózní kolitidy nebo různé alergické reakce. Objevit se však mohou i závažnější nežádoucí účinky, například toxické působení na jaterní tkáň, různé hematologické poruchy či ledvinné selhání. Během léčby se objevuje pro toto antibiotikum typické oranžové zbarvení tělesných tekutin, jako jsou sliny, slzy, pot, moč nebo stolice. [71]

#### 3.5.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou

Perorálně podaný rifampicin se dobře a rychle vstřebává z trávicího ústrojí. Potrava neovlivňuje jeho biologickou dostupnost, ale může zpomalit

dosažení maximálních plazmatických hladin antibiotika. Z tohoto důvodu je potřeba rifampicin užívat nalačno. [37, 42]

Absorpce perorálně podaného rifampicinu může být snížena současným podáním antacid s obsahem hlinitých, či hořečnatých iontů. Antacida zvyšují žaludeční pH, čímž mohou omezovat rozpouštění rifampicinu a tím i jeho absorpci. Mimo to mohou s antibiotikem vytvářet málo rozpustné chelátové komplexy, které mají za následek snížení jeho absorpce a biologické dostupnosti. Ačkoliv je klinický význam této interakce prozatím nejistý, je doporučeno dodržet alespoň hodinový interval mezi podáním jednotlivých přípravků. [14]

Vzhledem k nežádoucím účinkům na jaterní tkáň, které toto ansamycinové antibiotikum vyvolává, je nutné, aby se pacienti během léčby vyvarovali konzumace alkoholu. Ten by totiž mohl hepatotoxické působení prohloubit. [42]

## 3.6 Makrolidy

Makrolidová antibiotika jsou velkou skupinou perorálně účinných protiinfekčních látek, jejichž společným základem je makrocyclický laktonový kruh, který dal název celé skupině. [72] Jedná se o primárně bakteriostaticky působící antibiotika se středně širokým spektrem účinku. Zástupci skupiny vykazují velmi podobné chemické, biologické a terapeutické vlastnosti, odlišná je pouze intenzita jejich účinku. Makrolidy účinkují zejména na grampozitivní bakterie a využívají se v podobných indikacích jako základní peniciliny. Používají se jako antibiotika druhé volby, často jako alternativa v případě výskytu alergie na penicilinová antibiotika. [5, 29]

### 3.6.1 Mechanismus účinku

Makrolidová antibiotika se reverzibilně váží na 50S podjednotku ribozomů vnímavých organismů, což má za následek inhibici bakteriální proteosyntézy. [41]

### 3.6.2 Spektrum účinku

Makrolidy mají středně široké spektrum účinku, které se částečně podobá spektru základních penicilinů. Účinkují zejména na pneumokokové, streptokokové, či mykoplazmatické infekce a jako léky volby se používají u infekcí vyvolaných chlamydiemi a legionelami. Mimo to nachází využití v léčbě hemofilových infekcí. [73] Neúčinkují však na gramnegativní tyčky, jako jsou enterobakterie či pseudomonády, a také na enterokoky a anaerobní bakterie. [70]

V současné době se v terapii využívají jak makrolidy klasické (erytromycin, spiramycin a josamycin), tak i novější látky, makrolidy 2. generace (roxitromycin, klaritromycin a azitromycin). [5] Novější látky mají oproti klasickým makrolidům několik výhod. Vykazují mnohem lepší snášenlivost, ale především lépe pronikají do buněk a jsou účinnější proti intracelulárně lokalizovaným mikroorganismům. [2]

### 3.6.3 Hlavní nežádoucí účinky

Erytromycin i další zástupci ze skupiny makrolidů představují skupinu relativně bezpečných a málo toxických chemoterapeutik. Z hlediska toxicity se mezi sebou liší nejen jednotlivé látky navzájem, ale rozdíly jsou také u konkrétní



látky, kdy se toxicita mění v závislosti na typu použité soli v přípravku. [5] Nejčastěji se objevují gastrointestinální obtíže nebo bolesti hlavy, zejména po perorálním podání vyšších dávek erytromycinu. Během antibiotické léčby, ale většinou s určitou latencí několika týdnů po jejím ukončení, může dojít ke vzniku cholestatické žloutenky. Ta je doprovázená mimo jiné nauzeou, zvracením a bolestivými křečemi břicha. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány v souvislosti s podáním erytromycin estolátu. Je tedy nutné dbát opatrnosti především u pacientům s již existujícím jaterním onemocněním. [37] Klaritromycin a azitromycin jsou antibiotika schopná prodloužit QT interval, což může vést až ke vzniku komorové arytmie typu „torsade de pointes“. Riziko vzrůstá především s vyšším věkem, ženským pohlavím a současným užitím léčiv, která tento interval prodlužují. [38]

#### **3.6.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

Makrolidy jsou z chemického hlediska slabé báze, které jsou málo rozpustné ve vodě. Základní makrolidové antibiotikum, erytromycin, podléhá destrukci v kyselém žaludečním prostředí, a proto je potřeba ho podávat ve formě přípravků s acidorezistentním obalem odolným vůči kyselému pH nebo ve formě stabilnější a odolnější soli, jako je například erytromycin stearat nebo erytromycin ethylsukcinát. [38] K absorpci erytromycinu dochází v horních částech tenkého střeva. Je vhodné podávat antibiotikum nalačno, jelikož současně podaná potrava může absorpci snižovat. [37] Klaritromycin se v porovnání s erytromycinem mnohem lépe vstřebává z gastrointestinálního traktu. Je to dáno především jeho stabilitou v kyselém prostředí žaludku. Podává se pravidelně za stejných podmínek, a to buď s jídlem nebo po něm. [38] Co se týká vlivu potravy na biologickou dostupnost azithromycinu, je nutné přihlížet k lékové formě. Pokud je podáván v tobolkách, je třeba ho užívat nalačno, protože potrava snižuje jeho biologickou dostupnost na polovinu. Pokud je podáván ve formě sirupu nebo v tabletách, je možné ho užívat nezávisle na jídle, neboť jeho biologická dostupnost není potravou ovlivněna. [14] Spiramycin je antibiotikum, které vykazuje dobrou absorpci po perorálním podání. Potrava jen mírně snižuje jeho biologickou dostupnost, avšak opoždí čas dosažení maximální plazmatické koncentrace, proto je potřeba antibiotikum užívat nalačno. [39, 42] Absorpce roxitromycinu je úplná, poměrně rychlá a není

ovlivněna současně podanou stravou. Pro maximalizaci absorpce je však doporučeno antibiotikum užívat zhruba 15 minut před jídlem. [1, 42]

Některá makrolidová antibiotika, především erytromycin, troleandomycin, klaritromycin a roxitromycin jsou inhibitory, ale zároveň i substráty enzymu CYP3A4. [74] Silné inhibitory tohoto enzymu mohou inhibovat metabolismus daných antibiotik, což vyvolává zvýšení jejich plazmatických koncentrací a může přispět ke zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků. Z hlediska této interakce je významné zejména současné podání s grapefruitovým džusem. Za tuto interakci jsou zodpovědné furanokumariny. Furanokumariny jsou chemické látky obsažené v grapefruitu, které navozují silnou a ireverzibilní inhibici intestinálního, ale nikoliv jaterního metabolismu léčiv tím, že se kovalentně váží na enzym CYP3A4. Inhibiční působení trvá až do syntézy nového enzymu. „Riziko této interakce je významné, pokud je interval mezi konzumací grapefruitu a podáním léku kratší než 4 hodiny. I interval 10 hodin však stále představuje určité riziko interakce, zhruba 50 %, zatímco u intervalu 24 hodin riziko klesá na 25 %. Interval tří dnů mezi požitím grapefruitu a příjmem léku toto riziko zcela kompenzuje, protože se jedná o dobu potřebnou k úplnému obnovení intestinální aktivity CYP3A4.“ [28] Také další citrusové plody podobné grapefruitu poskytují tuto interakci. Jedná se o sevilský pomeranč, limetku či pomelo. [63] Induktory CYP3A4 mohou naopak snižovat plazmatické hladiny makrolidů a snižovat tak jejich požadovaný účinek. Jako enzymatický induktor v tomto případě působí třezalka tečkovaná. Mezi přírodní inhibitory a induktory enzymu CYP3A4 však nepatří pouze tyto dvě zmiňované látky, i když jejich schopnost ovlivnění účinku je nejznámější a nejsilnější. Do skupiny enzymatických inhibitorů můžeme zařadit například česnek, zelený čaj, klanoprašku čínskou (*Schizandra chinensis*) nebo vodilku kanadskou (*Hydrastis canadensis*). Klanopraška čínská se využívá především pro své protizánětlivé, kardioprotektivní a neuroprotektivní vlastnosti a přispívá také ke zlepšení kognitivních funkcí. [75] Podobně působí i vodilka kanadská. Významné je její kardioprotektivní, neuroprotektivní a hepatoprotektivní působení na lidský organismus. Mimo to disponuje protizánětlivými a antioxidačními účinky nebo schopností snižovat hladinu krevních lipidů a inzulinovou rezistenci. [76] Další látkou, která je schopná inhibovat biotransformaci příslušných substrátů enzymu CYP3A4, je piperin

obsažený v černém pepři, nebo červené víno. To obsahuje látku resveratrol, která je za příslušné působení zodpovědná. Kromě česneku, vína a piperinu se jedná o bylinky, které mohou být součástí celé řady čajových směsí, proto je vhodné dávat pozor na jejich současné užívání se substráty tohoto enzymu. Do skupiny enzymatických induktorů patří například ženšen, ginkgo, nebo česnek, který tak spadá jak mezi inhibitory, tak i mezi induktory. [49, 77] Tento duální efekt pravděpodobně závisí na délce léčby příslušným léčivem. Během rané fáze léčby se uplatňuje především inhibiční vliv, zatímco při chronické terapii je pozorován nejen inhibiční, ale také indukční efekt současně podaného česneku. [78]

Výsledky klinických studií prokázaly, že současné podání klaritromycinu spolu s theofylinem způsobuje mírné, avšak statisticky významné zvýšení hladin cirkulujícího theofylinu. To může vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, bolest v epigastriu, průjem nebo krvácení do gastrointestinálního traktu. Stejně riziko zpomaleného odbourávání a/nebo vzestupu hladiny theofylinu se projevuje také při jeho současném podání s erytromycinem, josamycinem, spiramycinem a troleandomycinem. Na vzniku této interakce se pravděpodobně podílí inhibiční vliv makrolidů na enzym CYP3A a zároveň antibiotiky vyvolaná inhibice absorpce theofylinu do hepatocytů. [42, 79]

V souvislosti s užíváním klaritromycinu byly pozorovány nežádoucí účinky, jako je ospalost, zmatenost, dezorientace nebo závratě. Z tohoto důvodu se nedoporučuje během antibiotické léčby konzumovat alkohol, který by mohl tyto nežádoucí účinky prohloubit. [42]

Podávání erytromycinu je spojeno s ovlivněním metabolismu potravin, to znamená, že má vliv zejména na využití a vylučování jednotlivých živin. V souvislosti s jeho užíváním bylo zjištěno, že snižuje využití kyseliny listové, snižuje vstřebání vitamínu B<sub>12</sub>, vitamínů A, D, E, K, minerálních látek, jako je železo, vápník, nebo hořčík, a také snižuje syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. [29, 30]

## 3.7 Tetracykliny

Tetracykliny jsou primárně bakteriostaticky působící antibiotika se širokým antimikrobním spektrem účinku, která vykazují relativně krátký postantibiotický efekt a zkříženou rezistenci v rámci skupiny. Název skupiny odkazuje na jejich typickou chemickou strukturu. Jednotlivé přípravky se mezi sebou odlišují svými farmakokinetickými vlastnostmi. [5] V současné době se používá pouze doxycyklin, případně minocyklin, a to zejména v léčbě akné. [70]

### 3.7.1 Mechanismus účinku

„Tetracykliny inhibují syntézu proteinů v bakteriích prostřednictvím vazby na 30S podjednotky ribozomů; brání přístupu aminoacyl-tRNA k akceptorovému místu A na mRNA-ribosomovém komplexu. K tomuto účinku je třeba jak aktivní transport plazmatickou membránou, tak i pasivní difúze chemoterapeutika do cytoplazmy hydrofilními porinovými kanály.“ [5]

### 3.7.2 Spektrum účinku

Tetracyklinová antibiotika jsou účinná proti celé řadě gram pozitivních a gram negativních bakterií, ať už aerobních či anaerobních. Jejich antimikrobní spektrum zahrnuje rickettsie, chlamydie, listerie, spirochety (včetně původce boreliózy), legionely, hemofily, mykoplazmata včetně atypických, nebo některá protozoa. O něco méně působí na salmonely, shigely nebo enterobakterie. Mikroorganismy, které jsou vůči působení tetracyklinů rezistentní, zahrnují většinu stafylokoků, kmeny *Proteus spp.*, nebo *Pseudomonas aeruginosa*. [5, 37]

V současné době je použití tetracyklinů omezeno především na zvláštní indikace, jako je například *acne vulgaris*, lymeská borelióza, nebo infekce vyvolané mykoplazmaty. V běžné klinické praxi jsou však většinou nahrazovány beta-laktamovými antibiotiky se širokým spektrem účinku. [5]

### 3.7.3 Hlavní nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky tetracyklinů se objevují velmi často. Nejčastěji se jedná o gastrointestinální obtíže, jako je nauzea, zvracení, nebo průjem. Ty vznikají v důsledku přímého dráždivého působení těchto antibiotik na sliznici střeva a narušením přirozené střevní mikroflóry, což vede k osídlení střeva patogenními mikroorganismy. Často se objevují především kandidózy. [40] Superinfekce vyvolaná pseudomonádami, gramnegativními bakteriemi, klostridii nebo

kvasinkami může vést až ke vzniku závažné enterokolitidy. [10] Tetracykliny mohou vyvolat poškození jaterních funkcí. Toto poškození je méně časté a objevuje se především po perorálním podání vyšších dávek antibiotika. Je rizikové především u osob se sníženou funkcí ledvin, jelikož má za následek zvýšení plazmatických hladin antibiotika. Z dalších méně častých nežádoucích účinků lze zmínit exfoliativní dermatitidu, fototoxickou reakci, nebo nefrogenní diabetes insipidus. [37, 38]

Tetracykliny způsobují nevratné zbarvení zubní skloviny a jsou zodpovědné za zvýšenou kazivost zubů. Kromě toho mohou narušovat růst kostí, což je dáno jejich schopností ukládat se v novotvořené kostní tkáni. Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům je podávání tetracyklinů kontraindikováno u těhotných žen od druhého měsíce těhotenství a také u dětí mladších osmi let. [37, 38]

Minocyklin může vyvolat reverzibilní poruchy vestibulárního ústrojí, které se projevují například závratí, nauzeou či zvracením. Mimo to se může objevit také tinnitus (zvonění v uších) či snížená schopnost soustředit se. Tyto příznaky jsou způsobené nahromaděním léčiva v endolymfě sluchového ústrojí. [5, 38]

#### **3.7.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

„Doxycyklin se po perorálním podání dobře vstřebává, avšak potrava snižuje jeho biologickou dostupnost přibližně o čtvrtinu až třetinu. Jeho podání nalačno je často spojeno se zhoršenou gastrointestinální snášenlivostí, a tak se obvykle doporučuje užívat doxycyklin současně s malým množstvím jídla.“ [39]

Podání tetracyklinových antibiotik spolu s vícemocnými ionty (vápníku, hořčíku, bismutu, hliníku či železa) vede ke vzniku nerozpustných chelátových komplexů, což má za následek snížení až anulaci jejich absorpce. Z tohoto důvodu se tetracykliny nesmí podávat současně s antacidami, mlékem a mléčnými výrobky, s preparáty železa, případně s dalšími potravinami, nápoji (minerální vody) nebo doplňky stravy, které tyto ionty obsahují. Je důležité dodržet minimálně dvouhodinový interval mezi podáním antibiotika a látek s obsahem polyvalentních iontů. [37, 42] Na schopnosti tetracyklinových antibiotik tvořit chelátové komplexy s vápenatými ionty je založena jejich tendence ukládat se v zubech a novotvořené kostní tkáni. Konkrétně dochází k vazbě antibiotika na

hydroxyapatit. [10, 40] To má za následek vznik ireverzibilního hnědého zbarvení zubní skloviny a reverzibilní inhibici kostního růstu. [37]. „U zdravých jedinců byl hodnocen vliv mléka přidaného do kávy nebo černého čaje na biologickou dostupnost tetracyklinů. Výsledky ukázaly, že i malé množství mléka obsahujícího extrémně malé množství vápníku výrazně zhoršuje absorpci léčiva. Přítomnost tohoto iontu by měla být pečlivě kontrolována, aby se zabránilo snížení biologické dostupnosti antibiotika.“ [80]

„Induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, a chronický abusus alkoholu mohou zkrátit poločas doxycyklinu (urychlit jeho metabolismus), takže při normálním dávkování doxycyklinu nelze docílit jeho terapeutické koncentrace.“ [42] Mezi induktory jaterních enzymů se řadí také třezalka tečkovaná.

Interakce s třezalkou tečkovanou však nezahrnuje pouze výše zmíněné ovlivnění metabolismu antibiotika enzymatickou indukci. Její současné podání může mimo jiné zvýšit riziko vzniku nežádoucí fototoxické reakce, která je typická jak pro tetracyklinová antibiotika, tak pro samotnou třezalku. Pacienti by tak měli být na toto riziko upozorněni a během antibiotické léčby by se měli i z tohoto důvodu konzumace třezalky vyvarovat. [67]

Během léčby tetracyklinovými antibiotiky je důležité zajistit dostatečný přísun tekutin, a to z důvodu minimalizace iritačního působení na sliznice, zejména na sliznici jícnu. [42]

Vzhledem k hepatotoxicitě tetracyklinů je důležité se během antibiotické léčby vyvarovat konzumaci alkoholu, který může škodlivé působení antibiotika na jaterní tkáň prohloubit. [42]

Tetracykliny mimo jiné ovlivňují metabolismus potravin, to znamená, že mají vliv zejména na využití a vylučování jednotlivých živin. V souvislosti s jejich užíváním bylo zjištěno, že snižují využití kyseliny listové, snižují vstřebání vitamínu B<sub>12</sub>, vitamínů A, D, E, K, minerálních látek, jako je železo, vápník, nebo hořčík, a také snižují syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. [29, 30]

## 3.8 Chloramfenikol

Chloramfenikol je širokospektré, bakteriostaticky působící chemoterapeutikum, jehož antimikrobní spektrum se podobá tetracyklinům. Jeho výhodou je velmi dobrý průnik do tkání, buněk, ale i do tělesných tekutin včetně mozkomíšního moku (likvoru). V dnešní době se používá velmi omezeně, především pro léčbu život ohrožujících infekcí, a to z důvodu závažných nežádoucích účinků, zejména kvůli schopnosti vyvolat závažné až fatální poruchy krvetvorby. [37]

### 3.8.1 Mechanismus účinku

Chloramfenikol řadíme do skupiny antibiotik, která inhibují bakteriální proteosyntézu. K inhibici dochází následkem reverzibilní vazby antibiotika na 50S ribozomální podjednotku a bloádou transpeptidačních reakcí, které jsou lokalizované na akceptorovém místě rRNA. V případě krátkodobé expozice antibiotiku může syntéza peptidů z aminokyselin po jeho odstranění pokračovat. Pokud však byla expozice dlouhodobá, může dojít až k lýze buňky doprovázené degradací ribozomů a exkrecí buněčných makromolekul [1, 38]

### 3.8.2 Spektrum účinku

Antibiotikum působí jak na grampozitivní, tak i gramnegativní, aerobní i anaerobní bakterie. Je účinné rovněž na atypické mikroby, například na chlamydie, spirochety, rickettsie a mykoplazmata. [37]

Chloramfenikol se dnes používá pouze v léčbě závažných infekcí vyvolaných *Haemophilus influenzae*, dále u infekcí centrální nervové soustavy, jako jsou například hnisavé neuroinfekce nebo bakteriální meningitida. Využívá se také pro léčbu tyfu a paratyfu. [5]

### 3.8.3 Hlavní nežádoucí účinky

Během léčby se mohou objevit především gastrointestinální obtíže a různé alergické reakce, ale také závažné nežádoucí účinky, jako například Herxheimerova reakce (exantémová reakce vyvolaná endotoxiny uvolněnými při rozpadu bakterií), periferní neuritida, poškození očního nervu, a tzv. Gray syndrom. [5, 29] Jedná se o typ oběhového kolapsu, který byl popsán u předčasně narozených dětí a novorozenců, kteří nemají dostatečně vyvinutý detoxikační glukuronidázový systém. Tento syndrom se projevuje popelavě

šedým zbarvením kůže, zvracením, cyanózou, oběhovým kolapsem a může mít fatální následky. Z tohoto důvodu je antibiotikum kontraindikováno u takto malých dětí. [38]

Velice závažným nežádoucím účinkem je poškození krvevotvorby. Poškození kostní dřeně může být dvojího typu. Toxické, ale vratné poškození, které závisí na velikosti podané dávky a projevuje se již v průběhu léčby. Jedná se o anemii, retikulocytopenii, trombocytopenii či neutropenii. Druhý, méně častý typ představuje poškození, které nezávisí na velikosti dávky, ale na opakované aplikaci antibiotika, která vede ke vzniku imunotoxických reakcí. V tomto případě se jedná o aplastickou anemii, která se objevuje s určitou latencí a může mít fatální následky. Vzhledem k velmi dobré schopnosti chloramfenikolu prostupovat tkáněmi je nutné počítat s rizikem poškození krvevotvorby i v případě jeho lokálního podání, například v očních kapkách. [38, 40]

### **3.8.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

Chloramfenikol se dnes aplikuje především parenterálně nebo lokálně, ale existuje i možnost perorálního podání. Absorpce po perorální aplikaci je vynikající a téměř kompletní (vstřebává se zhruba 95 % z podané dávky). Začíná již v horních partiích tenkého střeva a probíhá se značnou rychlostí. Antibiotikum se lépe vstřebává nalačno. [1]

Současné podání chloramfenikolu s alkoholem vyvolává nesnášenlivost alkoholu a může vést ke vzniku disulfiramové reakce. Proto je důležité, aby se pacienti během léčby a několik dnů po jejím ukončení vyvarovali konzumace alkoholu. [81]

Během léčby chloramfenikolem byl pozorován vliv na metabolismus potravin, to znamená, že ovlivňuje zejména využití a vylučování jednotlivých živin, včetně vitaminů a elektrolytů z požití stravy. Chloramfenikol snižuje využití kyseliny listové, snižuje také absorpci vitamínu B<sub>12</sub>, vitaminů A, D, E, K, železa, vápníku a hořčíku a omezuje syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. [29, 30]



### 3.9 Kotrimoxazol

Kotrimoxazol představuje kombinovaný přípravek, který se skládá ze dvou antimikrobiálně účinných látek – chemoterapeutika trimetoprimu a sulfonamidu sulfamethoxazolu, a to v poměru 1:5. [70] Tato kombinace je antimikrobiálně účinnější v porovnání s podáním každé látky zvlášť, a navíc přispívá ke snížení rizika vzniku rezistence. Kotrimoxazol působí bakteriostatickým až baktericidním účinkem. [2, 10]

Sulfonamidy jsou analoga kyseliny p-aminobenzoové. Představují skupinu bakteriostaticky působících látek, pro které je charakteristické široké antimikrobiální spektrum a také četné nežádoucí účinky. Trimetoprim je širokospektré antibiotikum, které stejně jako sulfonamidy disponuje bakteriostatickým účinkem. [37]

#### 3.9.1 Mechanismus účinku

„Základem mechanismu účinku sulfonamidů (sulfamethoxazolu) je zásah do metabolismu mikrobů na podkladě kompetitivní inhibice. Týká se zejména kyseliny p-aminobenzoové, která je pro mikroby růstovým faktorem vitaminového charakteru a je důležitá pro syntézu kyseliny listové.“ [29] Sulfonamidy inhibují enzym dihydropteroát syntázu, který je za normálních okolností zodpovědný za tvorbu kyseliny dihydrolistové (prekurzoru kyseliny listové) z kyseliny p-aminobenzoové. Kyselina listová je vitamin, který si lidské tělo nedokáže vytvořit samo, a musí ho tedy přijímat z potravy, zatímco bakterie jsou schopné si kyselinu listovou syntetizovat z prekurzorů. [37]

„Trimetoprim blokuje enzym dihydrofolát reduktázu. Tím zabraňuje přeměně kyseliny dihydrolistové na kyselinu tetrahydrolistovou. Kyselina tetrahydrolistová má v procesu biosyntézy purinů a pyrimidinů v bakteriální buňce funkci koenzymu.“ Primárně je tedy narušena syntéza nukleových bazí a nukleových kyselin, a v důsledku toho je znemožněna tvorba aminokyselin a bílkovin v bakterii. [29]

Kotrimoxazol tedy inhibuje syntézu tetrahydrolistové kyseliny ve dvou za sebou následujících krocích. To je příčinou již zmíněných výhodnějších vlastností tohoto antibiotika. [37]

### 3.9.2 Spektrum účinku

Kombinací dvou antimikrobiálně působících látek se dosahuje mimo jiné rozšíření antibakteriálního spektra. Kotrimoxazol působí jak na grampozitivní, tak i gramnegativní bakterie. Mezi citlivé kmeny lze zařadit například stafylokoky, streptokoky, *E. coli*, hemofily, chlamydie, salmonely, shigely či yersinie. Rezistenci vůči kotrimoxazolu vykazuje *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* či enterokoky. [37]

Kotrimoxazol nachází využití především v rámci ambulantní léčby infekcí močového a respiračního traktu. Jako lék volby se používá u pneumonie vyvolané *Pneumocystis jiroveci* (dříve *Pneumocystis carinii*), která je častá především u pacientů s AIDS, jinak se jedná o poměrně vzácné onemocnění. [2]

### 3.9.3 Hlavní nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky kotrimoxazolu vyplývají především z nežádoucích účinků sulfonamidů. Mezi časté nežádoucí účinky řadíme bolesti hlavy nebo různé gastrointestinální obtíže, jako je například nauzea, zvracení, bolesti břicha či průjem. [82] Mohou se objevit také poruchy v močovém ústrojí, které se „vyskytovaly dříve častěji u málo rozpustných přípravků. Krystalurie je častější u dehydratovaných pacientů a při kyselém pH moče.“ [5] Hematologické nežádoucí účinky, včetně megaloblastické anemie, leukopenie či trombocytopenie, jsou méně časté. Jsou však důvodem k okamžitému ukončení léčby. Reakce přecitlivělosti mohou být velmi rozmanité, od nezávažných až po velmi závažné. [5, 83] Může se jednat například o tzv. Stevens-Johnsonův syndrom, což je „vzácné onemocnění, které vzniká na imunopatologickém podkladě, nejčastěji v souvislosti s podávanou medikací.“ Projevuje se především místními příznaky na kůži, jako jsou puchýře, makulopapulózní exantém a rozsáhlé kožní defekty. Kromě lokálních příznaků se objevují i celkové příznaky – teplota, anemie, leukopenie nebo hypoalbuminemie. [84] V souvislosti s užíváním tohoto antibiotika se může objevit také fototoxická reakce, a to v případě nadměrného vystavení kůže slunečnímu nebo UV záření. [37]

### 3.9.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou

Kotrimoxazol se po perorálním podání rychle a úplně vstřebává z horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k častým zažívacím obtížím, které toto antibiotikum způsobuje, je doporučeno ho užívat během jídla, nebo těsně po něm. [37]

Velice důležité upozornění se týká pitného režimu během antibiotické léčby. Jelikož se jedná o antibiotikum, které může nepříznivě ovlivnit funkci ledvin (zejména vznikem krystalurie), je potřeba během léčby dbát na zvýšený přísun tekutin. Optimální množství představují alespoň dva až tři litry tekutin za den. [10, 37] Je však zapotřebí se vyvarovat konzumace kyselých nápojů a mimo to i kyselých potravin, které by mohly riziko krystalurie zvyšovat. [42] Z kyselých nápojů jsou nevhodné zejména různé kyselé ovocné šťávy a džusy, z potravin zejména citrusové plody. Jelikož kyselé prostředí přispívá ke vzniku krystalů v močových cestách, je vhodné k zapíjení antibiotika doporučit alkalické minerální vody, které toto riziko minimalizují. [10, 37] Riziko krystalurie se týkalo především starších přípravků. V současnosti používané látky vykazují velmi dobrou rozpustnost ve vodě, a to i při nízkých hodnotách pH, a proto je u nich riziko krystalizace nižší. Důraz na zvýšený příjem tekutin však přetrvává stále. [39]

Současná konzumace alkoholu s kotrimoxazolem může vést ke vzniku disulfiramové reakce. Proto je nutné, aby se pacienti během léčby a několik dnů po jejím ukončení vyvarovali konzumace alkoholu. [85]

Další interakci typu lék – potrava během léčby kotrimoxazolem představuje kombinace s třezalkou tečkovanou. Její současné podání může zvýšit riziko vzniku nežádoucí fototoxické reakce, která je typická jak pro toto antibiotikum, tak pro samotnou třezalku. Pacienti by tak měli být na toto riziko upozorněni a během antibiotické léčby by se měli konzumace třezalky vyvarovat. [67]

### 3.10 Klindamycin

Klindamycin patří do skupiny linkosamidů. Linkosamidy jsou bakteriostaticky působící antibiotika, která se svým mechanismem účinku, ale i antimikrobním spektrem podobají makrolidovým antibiotikům. Do této skupiny spadá také linkomycin, ale v současné době se používá především klindamycin. Důvodem jsou výhodnější farmakokinetické vlastnosti a mnohonásobně vyšší antimikrobní účinnost. [5, 37]

#### 3.10.1 Mechanismus účinku

Klindamycin je antibiotikum, které vyvolává inhibici bakteriální proteosyntézy. K té dochází na úrovni 50S ribozomálních podjednotek zásahem do iniciace peptidových řetězců. Mimo to omezuje tvorbu bakteriálních beta-laktamáz a produkci bakteriálních toxinů. Antibiotikum vykazuje jak bakteriostatický, tak i baktericidní efekt. Bakteriostaticky působí především na grampozitivní bakterie, zatímco na anaeroby účinkuje baktericidně. [1, 86]

#### 3.10.2 Spektrum účinku

Antibiotikum je účinné proti celé řadě stafylokoků, streptokoků a většině anaerobních bakterií a mimo to působí i na některá protozoa. Jeho výhodné farmakokinetické vlastnosti mu umožňují účinně zasáhnout citlivé mikroorganismy lokalizované v měkkých tkáních, kostech, kloubech, či v hnisavých ložiscích, jako jsou abscesy nebo empyémy. Klindamycin se s výhodou používá k odstranění reziduí infekce v místech, která jsou obtížně dostupná pro beta-laktamová antibiotika. Rezistenci vůči antibiotiku vykazují například *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* či *Salmonella spp.* [70, 86]

#### 3.10.3 Hlavní nežádoucí účinky

Ačkoliv je toxicita klindamycinu nízká, vedlejší účinky se objevují velmi často. Jedná se především o gastrointestinální nežádoucí účinky, jako je nauzea, zvracení nebo lehčí průjem. Během užívání klindamycinu se může objevit také kovová pachuť v ústech. [87] Alergie na klindamycin se vyskytují velmi zřídka. Vzácně se může objevit reverzibilní zvýšení hladin jaterních enzymů nebo hematotoxicita. [37]

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je pseudomembranózní kolitida, která, pokud není léčena, může být fatální. Vzniká následkem pomnožení bakterií *Clostridium difficile* rezistentních na antibiotikum, které produkují toxické metabolity, což vede ke vzniku zánětu tlustého střeva neboli kolitidě. Pseudomembranózní kolitida však může být ve vzácných případech vyvolaná i jinými patogeny, jako jsou například *Staphylococcus aureus* nebo *Salmonella spp.* [88]

#### **3.10.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

Absorpce po perorálním podání je rychlá, téměř kompletní a není ovlivněna současně podanou potravou. I přes to je ale potřeba antibiotikum užívat s jídlem a zapít dostatečným množstvím tekutiny, aby se zabránilo podráždění jícnu, které může klindamycin způsobit. [1, 87]

Klindamycin je metabolizován enzymem CYP3A4 a v menší míře také CYP3A5. Silné inhibitory těchto enzymů mohou snižovat clearance klindamycinu, což přispívá ke zvýšení jeho plazmatických hladin a zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků. [87] Z hlediska této interakce je významné zejména současné podání s grapefruitovým džusem. Také další citrusové plody podobné grapefruitu – sevillský pomeranč, limetka či pomelo, mohou vykazovat inhibiční vliv na příslušný enzym. [63] Kromě nich lze zmínit ještě česnek, resveratrol obsažený v červeném vínu, zelený čaj, klanoprašku čínskou, vodilku kanadskou, nebo černý pepř obsahující alkaloid piperin. Induktory obou zmíněných enzymů mohou naopak zvyšovat clearance klindamycinu, tím snižovat jeho plazmatické hladiny a požadovaný antibiotický účinek. Jako nejvýznamnější enzymatický induktor v tomto případě působí třezalka tečkovaná. Dalšími induktory jsou například ženšen, ginkgo, nebo česnek. [49]

### 3.11 Nitrofurany

Nitrofurantoin je hlavním představitelem skupiny nitrofuranových chemoterapeutik, která patří k jedněm z nejstarších látek používaných v léčbě infekcí močového traktu. [5] Působí na mikroorganismy jak ve stadiu růstu, tak i v klidovém stadiu primárně bakteriostaticky, ve vyšších koncentracích i baktericidně. [36] Druhým zástupcem této skupiny je nifuratel, který má podobné vlastnosti jako nitrofurantoin, a navíc disponuje antiprotozoálními účinky. [39]

#### 3.11.1 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku nitrofuranových antibiotik není stále zcela objasněn. Předpokládá se, že nitrofuranová antibiotika používají k dosažení antimikrobního účinku několik mechanismů. „Po průniku do bakteriální buňky dochází k redukci nitroskupiny bakteriálními nitroreduktázami za vzniku aktivní formy léčiva. Meziprodukty metabolitů, které jsou výsledkem této redukce, se následně vážou na bakteriální ribozomy a inhibují bakteriální enzymy podílející se na syntéze DNA, RNA, či proteinů buněčné stěny a inhibují také další metabolické enzymy.“ [89]

Působení antibiotika na různých místech bakteriální buňky je pravděpodobně odpovědné za prozatím relativně nízkou rezistenci původců infekcí močového traktu na tato antibiotika, především na nitrofurantoin. [90]

#### 3.11.2 Spektrum účinku

Nitrofuranová antibiotika působí proti celé řadě grampozitivních i gramnegativních mikroorganismů, které vyvolávají infekce močových cest – nejčastěji se jedná o *E. coli* nebo enterokoky. Nifuratel působí kromě již zmíněných mikroorganismů i na některá protozoa – *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Mezi rezistentní kmeny patří *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, nebo *Pseudomonas aeruginosa*. [37, 39]

Nitrofurantoin se koncentruje především v dolních močových cestách, zatímco v séru dosahuje pouze nízkých koncentrací, a proto se s výhodou používá u nekomplikovaných infekcí močových cest. [89] Nifuratel nachází využití nejen v léčbě infekcí močového traktu, ale také v léčbě dalších onemocnění, jako je například trichomonóza, améboza či giardióza. [39]

### **3.11.3 Hlavní nežádoucí účinky**

Nejčastějším nežádoucím účinkem nitrofuranových antibiotik jsou gastrointestinální obtíže, zejména nauzea, zvracení nebo průjem. Ze závažnějších nežádoucích účinků lze zmínit poškození plic či periferní polyneuropatii. Dalším ze závažných, avšak vzácných nežádoucích účinků, je poškození jater. Konkrétně byly zaznamenány případy cholestatické žloutenky, hepatitidy či jaterní nekrózy. [89] Během léčby se podobně jako v případě metronidazolu objevuje tmavě hnědé zbarvení moči. [37]

### **3.11.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou**

Nitrofuranová antibiotika vykazují po perorálním podání dobrou absorpci. Potrava přispívá ke zvýšení jejich biologické dostupnosti, a proto se s výhodou užívají s jídlem nebo těsně po něm. Nitrofurantoin může být užíván buď s jídlem nebo mlékem, a to z důvodu snížení výskytu žaludečních obtíží. [39, 42]

Hořčnaté ionty, nejčastěji obsažené v různých minerálních vodách, doplňcích stravy nebo antacidech, mohou navodit zpoždění nebo snížení absorpce nitrofurantoinu. Proto je potřeba dodržet rozestup minimálně dvou hodin od podání antibiotika. [14, 42]

Vzhledem k negativnímu vlivu nitrofuranových antibiotik na jaterní tkáň je důležité, aby se pacienti během antibiotické léčby, a několik dní po jejím ukončení vyvarovali konzumaci alkoholu. Ten totiž může hepatotoxický účinek zesílit. V případě nifuratelu hrozí při současné konzumaci s alkoholem také vznik disulfiramové reakce. [39]

## 3.12 Linezolid

Oxazolidinony představují skupinu antibiotik s bakteriostatickým účinkem. Linezolid je první antibiotikum této skupiny dostupné v klinické praxi, které má většinou alternativní postavení v terapii. [70]

### 3.12.1 Mechanismus účinku

Linezolid působí jako inhibitor bakteriální proteosyntézy. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě antibiotika na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu na rozhraní s 30S podjednotkou, což brání vytvoření 70S iniciačního komplexu, který je nedílnou součástí translačního procesu. [38]

### 3.12.2 Spektrum účinku

Linezolid působí především proti grampozitivním bakteriím včetně meticilin-rezistentních stafylokoků, vankomycin-rezistentních enterokoků, či penicilin-, erytromycin-, tetracyklin-, klindamycin-, a chloramfenikol-rezistentních streptokoků. Účinný je mimo jiné i na *Enterococcus faecalis* a *faecium*. [91]

Indikace linezolidu jsou výhradně alternativní. Používá se především u infekcí, které jsou vyvolané multirezistentními kmeny bakterií a u kterých nelze využít léky volby, jako jsou beta-laktamová antibiotika či glykopeptidy. [70]

### 3.12.3 Hlavní nežádoucí účinky

Linezolid je relativně dobře tolerované antibiotikum. Mezi nejčastější nežádoucí účinky řadíme průjem, nauzeu, různé dyspepsie či bolesti hlavy. [38]

### 3.12.4 Ovlivnění účinku léčiva potravou

Absorpce linezolidu po perorálním podání je rychlá a kompletní. Antibiotikum lze užívat buď před jídlem, během jídla, nebo po jídle, jelikož současně podaná potrava nemá vliv na jeho vstřebání. [37]

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy. Při léčbě těmito inhibitory hrozí riziko vzniku tzv. tyraminové reakce. Tyramin, který je obsažený v celé řadě potravin a nápojů, je nepřímé sympatomimetikum, které je za normálních okolností metabolizováno monoaminoxidázou. Pokud je však tento enzym zablokován, dochází k hromadění tyraminu v organismu, což vede ke zvyšování krevního tlaku a může vyústit až ve vznik hypertenzní krize. Hypertenzní krize je potenciálně život ohrožující stav, při kterém dochází



k náhlému zvýšení krevního tlaku. Projevuje se především silnou bolestí hlavy, zmateností, závratí, nevolností, zvracením, dušností a bolestí na hrudi. [92] Při současném podání linezolidu a tyraminu v množství menším než 100 mg nebylo pozorováno signifikantní zvýšení krevního tlaku. Je tedy potřeba se vyvarovat současné konzumaci velkého množství potravin či nápojů s vysokým obsahem tyraminu, a to jak během antibiotické léčby, tak ještě dva týdny po jejím ukončení. [14, 42] Příkladem potravin obsahujících značné množství tyraminu mohou být zrající sýry, kvasnice, banány, fazole, sójová omáčka nebo nedestilované alkoholické nápoje – zejména pivo a víno. [21]

V průběhu terapie linezolidem je nutné se vyvarovat užívání fytofarmak obsahujících třezalku tečkovanou nebo její extrakt, a to z důvodu zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu. Serotoninový syndrom vzniká v důsledku nahromadění serotoninu v centrálním nervovém systému. Příznaky jsou ve většině případů mírné a samy odezní, ale může se jednat i o potenciálně život ohrožující stav. [93] Serotoninový syndrom zahrnuje triádu příznaků, kterými jsou postižení duševních funkcí, nestabilita vegetativních funkcí a neuromuskulární hyperaktivita. Postižení duševních funkcí zahrnuje zmatenost, agitovanost, úzkost, delirium a halucinace, které mohou vyústit v ospalost a koma. V důsledku nestability vegetativních funkcí se objevují další příznaky, jako je hypertermie, pocení, sinusová tachykardie, hypertenze nebo hypotenze, zčervenání obličeje a průjem. Pro neuromuskulární postižení jsou typické příznaky, jako myoklonus (záškuby svalů), svalová rigidita, svalový třes a také zimnice. [94]

Konzumace alkoholických nápojů může při současném podání s linezolidem vést nejen ke vzniku tyraminové reakce, ale může přispět k zesílení nežádoucích účinků antibiotika na nervový systém. Těmito nežádoucími účinky jsou myšleny zejména závratě a potíže se soustředěním. [42]

## **4 Probiotika a antibiotická terapie**

### **4.1 Střevní mikroflóra a její složení**

„Fyziologická střevní mikroflóra je komplexní ekosystém, který tvoří více než 1000 druhů se 7000 kmeny a obsahuje více než 150x více genů než lidský genom.“ [95] Sestává z aerobních i anaerobních bakterií, virů, hub a dalších mikroorganismů. [96]

Složení střevní mikroflóry se liší v závislosti na lokalizaci. Mikroflóra proximální části tenkého střeva je svým složením přirovnávána k mikroflóře žaludku, a na její skladbě se podílejí mimo jiné i patologické stavy žaludku. V jejunu se vyskytují převážně aerobní a grampozitivní mikroorganismy, a o něco méně je zde koliformních či anaerobních bakterií. Proximální část ilea je tvořena v menší míře enterobakteriemi, zatímco v distální části převažuje výskyt gramnegativních bakterií nad grampozitivními. Kromě nich se zde nachází koliformní bakterie a ze skupiny anaerobních bakterií například bifidobakterie nebo klostridia. [96]

K tvorbě střevní mikroflóry dochází pravděpodobně již během těhotenství a kolonizace střeva pokračuje i po narození. Přibližně kolem druhého roku života dochází k její stabilizaci do stavu, který odpovídá mikroflóře dospělého člověka. Mateřské mléko představuje svým složením jedinečný zdroj živin a energie, který podporuje tvorbu tělu prospěšných střevních bakterií. [95]

#### **4.1.1 Faktory ovlivňující složení střevní mikroflóry**

Složení střevní mikroflóry ovlivňuje několik faktorů. Mezi ně patří sliny obsahující enzym lysozym, žaludeční kyselina, žluč s obsahem laktoferinu a nekonjugovaných žlučových kyselin, pankreatická šťáva obsahující enzym lipázu a důležitou roli hraje také střevní motilita či regenerační schopnost slizničních buněk. Na složení střevní mikroflóry však může mít vliv i nemoc a následná léčba. Jako příklad lze uvést omezenou tvorbu slin u pacientů podstupujících dlouhodobou radioterapii v oblasti hlavy a krku, nebo redukovanou tvorbu žaludeční kyseliny, která se objevuje například u pacientů s perniciózní anemií, u jedinců, kteří podstoupili gastrektomii, či u pacientů, kteří v rámci terapie užívají přípravky na potlačení tvorby žaludeční kyseliny (například inhibitory protonové pumpy). Tyto okolnosti mají často za následek pomnožení

koliformních a případně i patogenních mikroorganismů, čímž se zvyšuje riziko vzniku infekce vyvolané salmonelami, shigelami, klostridii, či kvasinkami. Změny ve složení střevní mikroflóry však mohou být vyvolané i některými léky, například prokinetiky nebo laxativy, která jsou schopná vymýtit přirozenou mikroflóru střeva, zejména anaerobní bakterie. Z dalších faktorů, které mají vliv na složení střevní mikroflóry, konkrétně jsou zodpovědné za destrukci buněk střevní sliznice, lze uvést například radioterapii, chemoterapii nebo malnutriční stavy. Podstatný vliv má také přirozené stárnutí. S přibývajícím věkem dochází k redukci slinotvorby a polykání, omezena je i regenerační schopnost slizničních buněk. To přispívá ke snazšímu osídlení střeva zejména enterobakteriemi a pseudomonádami. V důsledku redukce počtu bifidobakterií ve střevě převládá výskyt koliformních bakterií, klostridií či kvasinek. [96]

Mezi zevní faktory, které mohou ovlivnit skladbu střevní mikroflóry patří potrava, léčba, působení stresu nebo zevního prostředí. Přímý vliv mají mimo jiné změny stravovacího režimu, nebo některá léčiva (laxativa, antibiotika). [96]

#### **4.1.2 Význam střevní mikroflóry**

Všechny mikroorganismy, které jsou součástí střevní mikroflóry, chrání společně s imunitním slizničním systémem organismus hostitele před vniknutím patogenních mikrobů a podílejí se na některých metabolických pochodech. [96] „Střevní mikroflóra se však nepodílí pouze na fungování imunitního systému, ale také na trávení malého množství nestravitelné celulózy a pektinu (navíc štěpením nestrávených sacharidových zbytků produkují bakterie mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou využity jako zdroj energie pro růst epitelu tlustého střeva) a při odstraňování nebo inaktivaci škodlivých látek. To mají na starosti kvasné bakterie, při jejichž činnosti vznikají plynné látky (CO<sub>2</sub> a metan), které současně zvyšují obsah tračnicku a podporují tím jeho motilitu. Hnilobné bakterie z nestrávených aminokyselin vytvářejí potenciálně toxické látky (sirovodík, amoniak, sulfan, fenoly), které jsou u zdravého člověka vychytávány a detoxikovány játry.“ [97] Kolonické metabolity některých látek se mohou vstřebávat a vyvolávat farmakologické účinky, jak je tomu například u flavonoidů. [98] Další významnou funkcí, kterou střevní mikroflóra disponuje, je produkce vitaminů, konkrétně vitaminu K a některých vitaminů skupiny B. [95]

## 4.2 Vliv antibiotik na přirozenou střevní mikroflóru

Potlačení normální mikrobiální flóry v gastrointestinálním traktu je nejčastějším nežádoucím účinkem antibiotické terapie. Dochází tak k dysmikrobii s různým stupněm a frekvencí průjmů. [99] Dysmikrobie se objevuje u většiny antibiotik, nejčastěji však u látek se širokým spektrem účinku, jako je klindamycin, aminopeniciliny či cefalosporiny třetí generace. [100] Četnost výskytu průjmu po antibiotické terapii uvádí tabulka 1.

Tab.1 Frekvence výskytu průjmu po antibiotické léčbě

Frekvence výskytu průjmu	Antibiotikum
Častá	ampicilin, amoxicilin (včetně kombinací), cefalosporiny (hl. 3. generace), klindamycin, kombinace širokospektrých antibiotik
Příležitostná	tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony, makrolidy, chloramfenikol, trimetoprim, meropenem, aztreonam
Ojedinelá	parenterální aminoglykosidy, bacitracin, metronidazol, vankomycin, piperacilin a tikarcilin (včetně kombinací)

Převzato z: [101]

V důsledku dysmikrobie dochází ke vzniku superinfekce způsobené rezistentními bakteriemi, z nichž nejvýznamnější je superinfekce zlatým stafylokokem či gramnegativními bakteriemi (například *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*). Superinfekce však nemusí být pouze bakteriální, ale může být i mykotická. Nejzávažnější komplikací superinfekce představuje pseudomembranózní kolitida způsobená vyselektováním bakteriálního druhu *Clostridium difficile* s toxinem ve střevě. [99] Pseudomembranózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva, pro které je charakteristická přítomnost žluto-bílých plaků, jež pokrývají sliznici střeva a vytvářejí tzv. pseudomembrány. Následkem poškození povrchového epitelu střeva se mohou vytvářet také drobné nekrózy. Pseudomembranózní kolitida se projevuje především průjmem, bolestí břicha a horečkou. Mezi nejtěžší komplikace, které se mohou v souvislosti s tímto onemocněním objevit, patří toxické megakolon, perforace tlustého střeva a s ní související peritonitida, nebo

multiorgánové selhání. V některých případech může mít dokonce fatální následky. [102]

V průběhu léčení antibiotiky širokého spektra se objevují také projevy plynoucí z hypovitaminózy až avitaminózy, zvláště pokud terapie trvá delší dobu. Širokospektrá antibiotika totiž potlačují střevní mikroflóru, která je zodpovědná mimo jiné za endogenní produkci vitamínu K a vitaminů skupiny B. Může se objevit krvácivost nebo snížená hladina protrombinu v případě nedostatku vitamínu K, ale také glositida, stomatitida, neuritida, deprese až psychózy v důsledku chybění vitaminů skupiny B. [7]

### 4.3 Probiotika

Přirozené mikroflóre člověka může mimo jiné uškodit častá konzumace nezdravé stravy nebo výskyt akutního průjmového onemocnění. „Schopnost obnovy záleží na řadě faktorů – výživa, současná léčba, zevní prostředí, stres. K obnovení střevní mikroflóry přirozeně přispívá konzumace fermentovaných potravin (kvalitní bílé jogurty s živými kulturami, keфіry, kysané zelí). K rychlejší nápravě stavu při užívání antibiotik mohou pomoci probiotika. Jako doplňky stravy mohou obsahovat větší množství užitečných bakterií než kysané mléčné výrobky. Probiotika napomáhají potlačit nežádoucí vedlejší účinky antibiotické léčby, které s vybitím přirozené střevní mikroflóry souvisí (průjem, zácpa, bolest břicha, nadýmání). Dvojnásob to platí u dětí.“ [103]

Probiotika jsou definována jako „živé mikroorganismy, které, pokud jsou podány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele.“ Obecně jsou tyto mikroorganismy označovány jako bakterie mléčného kvašení. Patří mezi ně především kmeny *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*, ale také kmen *Enterococcus*, kvasinka *Saccharomyces boulardii* či *Escherichia coli*. [104] Nejčastěji používané probiotické kmeny shrnuje tabulka 2.

Tab.2 Nejčastěji používaná probiotika

<b>Grampozitivní koky</b>	<b>Laktobacily</b>
<i>Lactococcus lactis subsp. cremonis</i>	<i>L. acidophilus</i>
<i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	<i>L. casei, spec. rhamnosus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>L. casei Shirota</i>
<i>S. diacetylactis</i>	<i>L. delbrueckii subsp. bulggaricus</i>
<i>S. intermedius</i>	<i>L. reuterii</i>
<i>E. coli</i>	<i>L. brevis</i>
	<i>L. cellobiosus</i>
	<i>L. curvatus</i>
	<i>L. fermentum</i>
	<i>L. plantarum</i>
<b>Bifidobakterie</b>	<b>Kvasinkové mikroorganismy</b>
<i>B. bifidum</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>B. adolescentis</i>	
<i>B. animalis</i>	
<i>B. infantis</i>	
<i>B. longum</i>	
<i>B. thermophilum</i>	

Převzato z: [105]

Do první skupiny patří bakterie mléčného kvašení (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*). Jedná se o skupinu grampozitivních bakterií, jejichž metabolizací dochází ke vzniku kyseliny mléčné. Tyto bakterie nepředstavují pro člověka žádné riziko, jelikož jejich podání je obecně považováno za bezpečné. [105]

Druhá skupina je tvořena probiotickými organismy, které představují nepatogenní izoláty (*Escherichia coli*, *Clostridium butyricum*, *Saccharomyces boulardii*). Jedná se tedy o skupinu mikroorganismů, mezi kterými lze najít i potenciálně patogenní kmeny bakterií. [105]

Stejně jako antibiotika, tak i probiotika by měla splňovat určitá kritéria. Neměla by mít žádné patogenní vlastnosti, ale naopak být pro člověka bezpečná a vykazovat prokazatelně příznivý účinek na jeho zdravotní stav. Měla by být aplikována v živém stavu, vyznačovat se odolností vůči kyselé žaludeční tekutině i žluči a v neposlední řadě by měla být schopná přilnout k buňkám sliznice tračníku. [106]

### **4.3.1 Mechanismus účinku probiotik**

„Mechanismus účinku probiotik je rozmanitý, a to z řady důvodů. Jako probiotika jsou používány různé mikroorganismy. Účinek probiotik také závisí na stáří a fyziologickém stavu příjemce.“ Jedním z nejčastěji zmiňovaných efektů, kterým probiotické bakterie působí, je bariérový efekt. Ten zahrnuje produkci antimikrobiálních látek, blokádu adherence patogenních mikroorganismů, produkci živin pro kolonocyty (např. kyselina máselná), nebo produkci defenzinů (antimikrobiálně účinné peptidy, které se váží na bakteriální membrány a podílejí se na zvýšení imunity). Probiotika mimo jiné redukují kolonizaci, invazivitu, metabolismus a množení patogenních bakterií. Ovlivňují složení střevní mikroflóry tím, že způsobují pokles pH, produkují metabolity, mají vliv na mikrobiální enzymy a na střevní motilitu. Podstatné jsou i jejich imunostimulační účinky – podporují fagocytózu, produkci protilátek a cytokinů. [107, 108] Probiotické bakterie se také podílejí na produkci vitaminů a příznivě ovlivňují vstřebávání minerálů, především vápníku. V neposlední řadě vykazují příznivý vliv i na střevní funkce. [105]

### **4.3.2 Užívání probiotik během antibiotické terapie**

Probiotika by se měla v ideálním případě začít užívat současně s antibiotickou terapií, ale je důležité podávat je s určitým rozstupem, nikoliv ihned po užití antibiotika. Pokud by totiž probiotika byla podána současně, antibiotika by způsobila vymýcení vytvořených prospěšných bakterií. „V praxi to znamená, že optimální je probiotikum dodat tělu zhruba v polovině až ve dvou třetinách intervalu mezi dávkami antibiotik. Je tedy jistější nechat antibiotikum vstřebat, a teprve potom podat probiotické bakterie, které mohou začít bezpečně působit.“ Probiotika by měla být užívána nejen během antibiotické léčby, ale je vhodné s jejich podáváním pokračovat přibližně týden až dva po jejím skončení. Co se týká způsobu užití probiotik, není vhodné je zapíjet příliš ledovými, nebo naopak příliš horkými nápoji. [103]

„Léčba probiotiky má fyziologický charakter, neboť sleduje dosažení rovnovážného stavu střevní mikroflóry a normalizaci odpovědi slizničního imunitního systému. Stupeň její bezpečnosti je proto ve srovnání s jinými terapeutickými postupy ve stejných indikacích vysoký. Vzhledem k tomu, že probiotika jsou nepatogenní mikroorganismy, jsou nežádoucí účinky při jejich

aplikaci velmi vzácné. Ojediněle jsou zmiňovány jako nežádoucí účinky flatulence a mírný břišní dyskomfort. Existují však i zprávy o patologických infekcích zahrnující bakteriémii s probiotickými kmeny v souvislosti s jejich perorálním podáním.“ [105]

#### **4.4 Prebiotika, synbiotika a eubiotika**

Prebiotika jsou definována jako nestravitelné složky potravy, které mají za cíl selektivně stimulovat růst a/nebo aktivitu tělu prospěšných střevních bakterií, čímž příznivě ovlivňují zdravotní stav člověka. Do této skupiny spadají především fruktooligosacharidy, či inulin a jeho deriváty. [109] „Tyto látky přecházejí do tlustého střeva a zde se stávají substrátem mikrobiálních enzymů pocházejících z nepatogenních bakterií (protektivních probiotických). Vznikají různé látky (např. krátké mastné kyseliny, aminokyseliny, vitaminy, antioxidanty), které slouží i k výživě sliznice tračnicku.“ [106] První, a zároveň nejlepší zdroj prebiotik představuje pro člověka mateřské mléko. Kromě toho jsou prebiotika obsažena například v čekance, cibuli, česneku, jablkách, meruňkách či v luštěninách. [103]

Jako synbiotikum se označuje kombinace probiotika s prebiotikem. Probiotikum je kombinováno s prebiotikem jemu specifickým. Jako příklad lze uvést kombinaci fruktooligosacharidu s kmenem bifidobakterie. Toto spojení prodlužuje především životnost probiotika, pro nějž je prebiotikum specifický substrát vhodný k fermentaci. [110]

Eubiotika jsou produkty vznikající v průběhu růstu či množení probiotik, které mají schopnost podporovat tvorbu tělu prospěšných střevních bakterií a zároveň ničit patogenní bakterie, a tím příznivě působit na činnost střevní sliznice. [103, 111]



## 5 Antibiotická rezistence

Široké používání antibiotik v léčbě či profylaxi infekčních onemocnění má za následek změny v původní citlivosti bakteriálních původců a vznik rezistence vůči antibiotikům. [29]

Bakterie označujeme za rezistentní, pokud terapeuticky účinná koncentrace antibiotika nevede k jejich usmrcení, nebo inhibici růstu. Rezistence bakterií představuje závažnou komplikaci, která vyžaduje vývoj stále nových látek, na které jsou mikroorganismy pořád ještě citlivé. Vznik a šíření rezistence má za následek mimo jiné i vyčlenění některých antibiotik z běžného použití do skupiny rezervních antibiotik, která jsou určena pro použití u těžkých, často život ohrožujících infekcí. [2] Se vznikem bakteriální rezistence se zpočátku užívání antibiotik moc nepočítalo. Vznik rezistence vůči antibiotikům je však přirozený jev, který lze zpomalit, ale nikoliv zastavit. Vážný problém představuje především v oblasti nozokomiálních nákaz, kterými jsou ohroženi zejména polymorbidní či imunokompromitovaní pacienti. Stanovení citlivosti bakteriálních agens zodpovědných za vznik dané infekce, které se provádí ještě před nasazením antibiotické léčby, představuje velmi důležitý zdroj informací, který slouží pro výběr vhodného antibiotika k cílené terapii konkrétního pacienta. [112, 113] „Velmi opatrné a uvážlivé používání antibiotik ve všech odvětvích zdravotní péče je jedinou možnou záchranou pro efektivní prevenci selekce bakterií rezistentních k antibiotikům.“ [112]

„Rezistence na antibiotikum může být buď absolutní (mikrob nemá cílové struktury ovlivňované příslušnou antimikrobní látkou) nebo relativní (v tělesných tekutinách nejsou přítomny dostatečné koncentrace antimikrobní látky k dosažení inhibice růstu mikroorganismů). Rezistenci mikroorganismů dále rozlišujeme na primární (geneticky podmíněná) a sekundární (získaná).“ [5]

„Primární rezistence je pevně zakotvená ve vlastnostech celé bakteriální populace příslušného mikrobiálního druhu. Vyplývá ze spektra účinku a znamená, že mikroorganismus má takové vlastnosti, které znemožňují antibiotiku zasáhnout do jeho metabolismu.“ [29] Aniž by došlo k jakékoliv genetické změně, vykazuje takový bakteriální druh rezistenci proto, že neobsahuje zásahové místo, na které dané antibiotikum cílí. Například některé

gramnegativní bakterie, které jsou v porovnání s grampozitivními mnohem méně citlivé vůči penicilinu, jsou však citlivé na antibiotika jiná. Přirozenou vícenásobnou rezistenci lze pozorovat u bakterií, které žijí v takovém prostředí, ve kterém už byly působení antibiotik vystavené (například voda nebo půda). Příkladem volně žijící bakterie s velmi vysokým stupněm přirozené rezistence je *Pseudomonas aeruginosa*. Většina kmenů tohoto mikroorganismu vykazovala rezistenci na mnoho antibiotik hned od začátku, tedy v době, kdy se s antibiotickou léčbou teprve začínalo. [114]

Sekundární neboli získaná rezistence představuje závažnější medicínský problém. Znamená, že bakterie, které byly původně citlivé, se během léčby stanou vůči danému antibiotiku rezistentní. Objevuje se nejčastěji v souvislosti s nevhodnou antibiotickou léčbou, například při nesprávném výběru antibiotika, při poddávkování či chybném dávkovacím schématu, případně v souvislosti s nevhodnou antibiotickou profylaxí. Tento typ rezistence vzniká často jako výsledek mutací chromozomálních genů nebo v důsledku přenosu genetických determinant rezistence. [112, 115]

Důležitá je také znalost rezistence zkřížené a rezistence sdružené. Rezistence zkřížená znamená, že jsou bakterie současně necitlivé na antibiotika nejčastěji téže skupiny, která mají podobnou chemickou strukturu a mechanismus účinku. [10] Rezistence sdružená značí rezistenci mikroorganismu vůči antibiotikům různé chemické struktury. [5]

## **5.1 Podstata vzniku antibiotické rezistence**

„Rezistence na antibiotika může v podstatě vzniknout dvěma způsoby. Fenotypickou adaptací, nebo genetickými mutacemi. Fenotypickou adaptaci dnes chápeme jako přizpůsobení bakterií na změněné metabolické pochody.“ [36] Jedná se o změny, které jsou částečné a přechodné – bakterie mohou přechodně vykazovat vyšší odolnost vůči danému antibiotiku, což může ohrozit léčbu, nebo mohou být naopak za určitých metabolických podmínek k léčivu přechodně citlivější. Jako příklad lze uvést změny v rezistenci u *Mycobacterium tuberculosis*. [116] „Ve stadiu klinické remise (dočasné vymizení příznaků onemocnění) jsou kmeny více rezistentní než kmeny v období akutního vzplanutí onemocnění. Fenotypickou adaptaci lze zvládnout buď vyššími dávkami

antibiotika, nebo naopak jeho úplným vysazením, čímž se obnoví původní metabolické pochody. Tento vznik rezistence k antibiotikům je relativně málo významný. Hlavní těžiště vzniku rezistence má genotypický podklad.“ [36]

„Genetická podstata rezistence bývá vysvětlována modifikací genu na chromozomu, který je odpovědný za citlivost bakteriální buňky k antibiotiku – chromozomální (mutačně-selekční) rezistence. Chromozomálně zakódovaná rezistence má trvalý charakter a zákonitě se přenáší z mateřské buňky na buňky dceřiné. Za velmi významný faktor, vedoucí k nárůstu chromozomální rezistence, považujeme selekční – necílené podávání, či lépe zneužívání antibiotik. Druhou genetickou podstatou rezistence může být převzetí genetického materiálu od rezistentních buněk. Tyto geny jsou nejčastěji lokalizovány extrachromozomálně, v plazmidech. Hovoříme pak o extrachromozomální (přenosné, infekční) rezistenci. Ta se uskutečňuje pomocí extrachromozomálně uložených faktorů, tzv. R-plazmidů (R-faktorů), nebo transpozonů. I v tomto případě hraje neuvážené podávání antibiotik rozhodující roli.“ [36] Bakterie mohou genetickou informaci do buněk předávat třemi různými způsoby – transdukcí, transformací, nebo konjugací. Transdukce je definována jako proces, při kterém je přenos genetické informace zprostředkován bakteriofágem (virus množící se v bakterii), který má ve svém vnějším proteinovém obalu zabudovanou nukleovou kyselinu z předchozí hostitelské bakterie. [37] Při transformaci je volná nukleová kyselina obsahující genetickou informaci absorbována z prostředí a začleněna do genomu příslušné, k antibiotiku citlivé bakterie. Co se týká posledního typu přenosu, tedy konjugace, při té je genetická informace přenášena z jedné buňky na druhou přímým kontaktem, který zprostředkovává tzv. pohlavní (sex) pilus. Dochází k ní primárně mezi gramnegativními bakteriemi. Konjugace představuje hlavní a nejdůležitější mechanismus přenosu rezistence mezi bakteriemi. [117]

## **5.2 Mechanismy vzniku antibiotické rezistence**

Jedním z nejčastějších mechanismů, kterým se bakterie stávají rezistentními, je tvorba enzymů, které dané antibiotikum buď přímo inaktivují, případně mu zabraňují interagovat s cílovým místem. Typickým příkladem je rezistence gramnegativních bakterií na beta-laktamová antibiotika vyvolaná produkcí bakteriálních beta-laktamáz. Další enzymy, které se na vzniku rezistence podílejí, jsou například acetyltransferázy, adenyltransferázy nebo

fosfotrasferázy, a to zejména v případě inaktivace aminoglykosidových antibiotik nebo chloramfenikolu. [115]

„Častá je adaptace buňky na přítomnost antibiotika. První bariérou vstupu je buněčná stěna.“ [118] Snížení propustnosti buněčné stěny zabraňuje průniku antibiotika k cílovému místu. Většina antibiotik vstupuje do buňky gramnegativních bakterií pomocí pasivních přenašečů, tzv. porinů. Strukturální změna porinu, případně jeho snížená exprese má za následek neschopnost antibiotika proniknout do buňky, čímž vzniká určitý stupeň rezistence. Zároveň se mohou uplatňovat i tzv. efluxní pumpy, které jsou schopné aktivně vypuzovat antibiotikum ven z buňky. Tyto pumpy selektivně vychytávají toxicky působící látky z cytoplazmy či z periplazmového prostoru. Opět tedy dochází k poklesu intracelulární koncentrace antibiotika, což mu zabraňuje dosáhnout cílového místa v buňce. Strukturální změnou však může být myšlena i změna vnější části buněčné stěny, především lipopolysacharidu. Tato změna znemožňuje navázání některých skupin antibiotik, například polymyxinů. [118, 119]

Mutace cílových míst, na která antibiotika působí, například mutace genů, které kódují ribozomální RNA, mají za následek vznik rezistence antibiotik, jejichž mechanismus účinku spočívá v inhibici proteosyntézy. Jedná se například o chloramfenikol, aminoglykosidová, tetracyklinová, nebo makrolidová antibiotika. Dalším příkladem může být mutace genů kódujících PBP (proteiny vážící penicilin), které se účastní syntézy peptidoglykanu. Následkem této mutace dochází ke vzniku rezistence na beta-laktamová antibiotika. [118, 119]

Zajímavým příkladem je rezistence vůči chinolonovým antibiotikům. Ta vzniká následkem mutačních změn v cílových místech enzymů – DNA gyrázy a topoizomerázy IV, ale mimo to se uplatňuje také tzv. Qnr protein. Jedná se o protein, který chrání příslušné enzymy před navázáním a inhibičním působením chinolonových antibiotik. [120]

„Překlenutí cílového místa v metabolické dráze, na něž antibiotikum působí, je typické například pro rezistenci k sulfonamidům.“ [118] Jako další významný příklad lze uvést kmeny *Staphylococcus aureus* rezistentní k meticilinu (MRSA). Příčinou rezistence je přítomnost genu, jež je „zodpovědný za tvorbu alterovaného proteinu PBP2a vázajícího penicilin, který má nižší afinitu pro vazbu

metilicinu/oxacilinu a zabraňuje tak jeho účinku, tj. inaktivací transpeptidáz (neboli proteinů vázajících penicilin) inhibovat syntézu peptidoglykanu buněčné stěny“ [121]

Výše zmíněné mechanismy, které jsou zodpovědné za vznik bakteriální rezistence, se mezi sebou mohou navzájem kombinovat, případně i potencovat. Bakteriální rezistence je tak často označována jako komplexní jev, na jehož vzniku se podílí více faktorů. [118]

### 5.3 Příklady rezistentních kmenů bakterií

Rezistence bakterií k antibiotikům a narůstající výskyt bakteriálních kmenů s nebezpečnými fenotypy rezistence představuje problém nejen u nozokomiálních bakterií, ale také u bakterií, které způsobují komunitní infekce. Objevují se stále nové kmeny rezistentních bakterií, a to jak ve skupině grampozitivních, tak i gramnegativních bakterií. [122]

Do první skupiny grampozitivních bakterií lze zařadit MRSA (metilicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), MRSCN (metilicilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky), VISA (*Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí k vankomycinu), PRSP (*Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin), VRE (vankomycin-rezistentní enterokoky) nebo enterokoky vykazující vysokou rezistenci vůči aminoglykosidům. Co se týká gramnegativních bakterií, do této skupiny patří bakterie produkující širokospektré beta-laktamázy kódované plazmidově i chromozomálně, bakterie rezistentní na karbapenemy, fluorochinolony nebo aminoglykosidy. Jako typický příklad rezistentní gramnegativní bakterie lze uvést *Pseudomonas aeruginosa*. Dalším příkladem může být *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacter spp.* nebo *Proteus spp.* [122, 123, 124]

## **6 Zásady uvážlivého používání antibiotik**

### **6.1 Antibiotická politika**

Antibiotickou politiku lze definovat jako „souhrn opatření, jejichž cílem je vysoká kvalita používání antibiotik ve smyslu účinné, bezpečné a nákladově efektivní léčby a profylaxe a která současně omezují riziko vzestupu antibiotické rezistence. Cílem antibiotické politiky je dlouhodobé zachování co nejširších možností účinné a bezpečné antimikrobiální léčby infekcí. V České republice je praktické uskutečňování antibiotické politiky zajišťováno antibiotickými středisky.“ [70]

### **6.2 Racionální antibiotická terapie**

Uvážlivé používání antibiotik vyžaduje značné úsilí, přičemž je třeba dbát obecných zásad, mezi které patří používání antibiotik pouze pro léčbu spolehlivě diagnostikovaných infekcí, důsledné zvětšování prostoru pro léčbu cílenou na úkor empirické na základě průkazu původce a také vyčlenění preventivního a profylaktického používání antibiotik pouze pro nezbytné situace. Zlepšení situace narůstající antibiotické rezistence je možné dosáhnout v principu třemi postupy, které je potřeba uplatňovat trpělivě, dlouhodobě a systematicky. Těmito postupy rozumíme omezování nesprávných indikací antibiotické léčby, omezování nesprávné volby antibiotika a také omezování nesprávného dávkování a délky podávání. [70]

V případě, že je indikace antibiotika neoprávněná a nepřináší pacientovi žádný prospěch, může toto podávání jednak ohrozit pacienta na životě, a zároveň dlouhodobě vést ke ztrátě účinnosti daného antibiotika. „Důsledná eliminace chybných nebo neoprávněných podání antibiotik je hlavním nástrojem pro prevenci antibiotické rezistence. Neoprávněné podání antibiotik je obvykle spojeno s diagnostickou nejistotou nebo s neadekvátní preventivní indikací v obavě z možné infekce u vysoce rizikového nemocného.“ [70]

Nadměrné užívání antibiotik se širokým spektrem účinku na úkor podání bezpečnějších úzkospektrých antibiotik, která jsou lékem volby, zbytečné kombinace jednotlivých antibiotik a další polypragmatické přístupy významně zvyšují riziko nárůstu bakteriální rezistence. [70]

Riziko nárůstu bakteriální rezistence však může souviset i s nesprávným dávkováním a délkou terapie či s nevhodným prodlužováním léčby, a to i v případě, že je antibiotická terapie oprávněná a je zvoleno vhodné antibiotikum. Podání dostatečně vysoké dávky ve správném časovém intervalu vede k účinné eradikaci bakterie a přispívá ke snížení rizika vzestupu rezistence. „Správně indikovaná terapie adekvátně zvoleným antibiotikem má optimální klinickou účinnost i epidemiologickou bezpečnost při podávání dostatečně vysokých dávek pouze po nezbytnou dobu, která je potřebná pro vyléčení infekce.“ [70]

V rámci antibiotické terapie je potřeba brát v potaz i další zásady. U těžce nemocných či oslabených jedinců, s narušeným nebo nedostatečně vyvinutým imunitním systémem nebo u pacientů užívajících léky s imunosupresivním účinkem, je nutné při výběru antibiotika dávat přednost látkám s baktericidním účinkem před látkami bakteriostatickými. Obecně by měla být volena antibiotika s nízkou toxicitou, jako jsou peniciliny, cefalosporiny, nebo makrolidy. Je potřeba brát v potaz také individuální kontraindikace jedince plynoucí z jeho zdravotního stavu. Například se nesmí podat antibiotika s hepatotoxickými nežádoucími účinky u pacientů s již narušenými jaterními funkcemi, nebo antibiotika hematotoxická u pacientů s poruchou krvetvorby. [7, 117] Neúspěch antibiotické terapie je vždy podmíněný tím, že některá z uvedených zásad nebyla dodržena.

### **6.3 Nejčastější chyby při užívání antibiotik**

Během antibiotické léčby se může objevit několik chyb, které vedou nejčastěji k selhání terapie, a kromě toho také napomáhají vzniku závažné bakteriální rezistence. Jedná se zejména o nevhodně zvolené antibiotikum včetně jeho dávkování, nevhodnou indikaci k podání antibiotika, nebo přecenění účinku širokospektrých antibiotik. Jednou z nejčastějších chyb je používání zbytečných kombinací antibiotik, případně jejich neindikované střídání. Podstatnou roli hraje také předčasné ukončení nebo naopak zbytečné prodlužování antibiotické léčby nebo neuvážené prodlužování antibiotické profylaxe. Riziko představuje mimo jiné i nerespektování, případně nezjištění alergické anamnézy nemocného. K nárůstu rezistence však přispívá i časté používání antibiotik nebo skupin antibiotik v nemocnicích nebo jiných zdravotnických zařízeních. [99, 125]

## 7 Diskuse

Interakce mezi potravinami a léky představují oblast, která je stejně jako interakce mezi léčivy samotnými velice důležitá. Tyto interakce mohou zásadně ovlivnit léčebné výsledky pacienta – méně či více, v závislosti na jejich klinické závažnosti. Mohou způsobit selhání terapie, což může být v některých případech i život ohrožující, nebo mohou zesílit nežádoucí účinky některých léků. Interakce mezi potravinami a léky však mohou být i prospěšné, mohou zlepšovat vstřebávání léků nebo například omezovat jejich nežádoucí účinky. Pozornost je potřeba věnovat především těm interakcím, jejichž důsledky se pojí s mnohem větší závažností pro pacienta. Problematika potravinových interakcí se týká celé řady léčiv. Riziko představují například antibiotika, antidepresiva, antikoagulancia v čele s warfarinem, hypolipidemika či sedativně působící látky, ale také spousta volně prodejných léčiv, doplňků stravy nebo bylinných přípravků, jejichž schopnost interagovat by neměla být opomíjena. Ať už se jedná o antacida, adsorbencia, vitaminové přípravky či doplňky stravy s obsahem minerálů nebo bylinné přípravky s třezalkou tečkovanou. Všechny tyto zmíněné látky, a nejen ty, mohou vést ke vzniku již zmíněných interakcí. Je tedy důležité, aby se na tyto interakce nezapomínalo a byl na ně brán zřetel nejen při dispenzační činnosti v lékárně, ale aby je měli na paměti také další zdravotníci, především lékaři a zdravotní sestry. Základem je znalost daných interakcí.

Řada interakcí typu lék – potrava je velmi dobře známá. Například schopnost tetracyklinových či chinolonových antibiotik interagovat s vícemocnými ionty, nebo interakce mezi warfarinem a zeleninou bohatou na vitamin K.

Některé potravinové interakce však nemusí být tak dobře známé, a proto je potřeba se v této oblasti neustále vzdělávat. Používání léčiv v klinické praxi přináší stále větší množství informací o daném léčivu, včetně těchto interakcí. Některé informace mohou zastarávat, měnit se, nebo se mohou objevovat zcela nová zjištění. Také v případě zavádění nových přípravků na trh je potřeba získat co nejvíce poznatků, kterými se následně zdravotníci v praxi řídí. Důležité je tedy celoživotní vzdělávání. V rámci lékárenské praxe nám může pomoci například registrační dokumentace daného přípravku (souhrn údajů o přípravku), různé



databáze, odborná literatura, případně i odborné semináře a odborná setkání zaměřené na konkrétní problematiku interakcí.

Jak již bylo řečeno, základem je znalost informací ze strany zdravotníků a jejich následné předání srozumitelným způsobem pacientům. I u pacientů je však důležitá určitá míra zdravotní gramotnosti a zájmu o to, jakým způsobem danou medikaci užívat. Řada pacientů v lékárnách si totiž často ani nevyslechne dispenzační minimum, které jim lékárník sděluje, a i to může následně zvyšovat riziko vzniku potravinových interakcí. Bylo by tedy vhodné, aby každý pacient pečlivě vyslechl svého lékárníka, nebo zdravotníka, který mu informace o léčivu sděluje a aby se dle těchto pokynů a rad řídil, případně, aby využil příbalovou informaci o léčivu, kde jsou všechny potřebné informace přehledně a srozumitelně sepsány.

Obezřetnosti ve vztahu k potravinovým interakcím je potřeba u všech pacientů, ale především u těch starších, kteří velmi často užívají velké množství léků a obvykle i doplňků stravy. Riziko zvyšuje také skutečnost, že většina starší populace řeší své zdravotní obtíže formou samoléčení a má v oblibě bylinky a přírodní léčbu obecně.

Interakce mezi antibiotiky a potravinami zahrnují klinicky významné interakce, na jejichž vzniku se podílejí především přírodní látky, jako je třezalka tečkovaná nebo grapefruitová šťáva, dále alkohol a potrava nebo přípravky obsahující vícemocné ionty. Zmíněné látky mohou významným způsobem ovlivňovat průběh terapie, a proto by mělo být nezbytnou součástí dispenzace poučení pacienta o důležitosti a závažnosti těchto interakcí a poučení o správném užívání antibiotika.

Antibiotická terapie představuje zásah do vnitřního prostředí lidského organismu, negativně je ovlivněna především střevní mikroflóra. K obnově střevní mikroflóry napomáhají probiotické bakterie obsažené například v kysaných potravinách, nebo v průmyslově vyráběných doplňcích stravy. Kromě probiotik mohou pomoci také prebiotika, synbiotika, či eubiotika. Nejen v případě antibiotik, ale také při užívání probiotik je podstatné, aby byli pacienti řádně poučeni o jejich správném užívání, zejména ve vztahu k antibiotikům.

Užívání antibiotik je spojeno mimo jiné s rizikem vzniku a nárůstu bakteriální rezistence. Hlavní roli hraje neuvážené užívání antibiotik, pod kterým si lze představit spoustu situací – například neindikované podání, poddávkování, příliš krátkou nebo naopak dlouhou terapii či profylaxi, případně nerespektování individuálních kontraindikací nemocného. V dnešní době již existuje velké množství kmenů, které vykazují určitý stupeň rezistence. Je tedy zásadní, jakým způsobem se s antibiotiky zachází. Lékaři by měli předepisovat antibiotika mnohem opatrněji a s větší zodpovědností a také by měli důrazně upozorňovat na zásady jejich správného užívání. Na tom se ostatně mohou podílet i další zdravotníci, včetně lékárníků. Podstatnou roli hraje samozřejmě i následné chování pacientů. Antibiotická rezistence představuje celosvětový problém, který není radno podceňovat a je třeba se k léčbě antibiotiky stavět tak, aby se zabránilo vzniku, respektive nárůstu rezistence i dalších bakteriálních kmenů.

## 8 Závěr

Potravinové interakce jsou velice důležitou problematikou, které je potřeba se věnovat a je podstatné ji nepodceňovat a nezlehčovat. Interakce potravin s antibiotickou terapií zahrnují celou škálu reakcí o různé klinické závažnosti, které mohou v některých případech významným způsobem zasáhnout do léčby a ovlivnit tak celkový terapeutický výsledek. Vzhledem k tomu, že je antibiotická léčba vysoce významná a někdy i život zachraňující, je potřeba se k terapii stavět zodpovědně a svědomitě. Ať už se to týká způsobu užívání antibiotik ve vztahu k dietním návykům pacienta, tak i dodržování dalších zásad, jako je indikace, délka léčby, nebo pravidelnost v užívání. To všechno může významným způsobem ovlivnit úspěšnost terapie, a především zabránit vzniku antibiotické rezistence, která představuje závažný medicínský problém.

## 9 Seznam použité literatury

- [1] Hejzlar M. *Antibiotika v praxi*. 2. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Makropulos, 1995: 12, 310-353, 408-426. ISBN 80-901776-4-6.
- [2] Hynie S, a kol. *Farmakologie pro bakalářské studium. Díl 2*. 2. přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 1996: 19; 315-343. ISBN 80-7184-185-4.
- [3] Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017, 33.3: 300-305.
- [4] Adámková V. Dobrý den, rezistence, mohu dál? I. *Medicína pro praxi*. 2012, 9.2: 67-69.
- [5] Hynie S. *Speciální farmakologie. Díl VII/B, Protiinfekční léčiva*. 2. přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2003: 14-15, 39-64, 84-139. ISBN 80-246-0657-7.
- [6] Adámková V. Antibiotická léčba. *Medicína pro praxi*. 2015, 12.5: 227-230.
- [7] Zahradnický J. *Antibiotika a chemoterapeutika*. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1982: 4-5, 25-39.
- [8] Singh SB, Young K, Silver LL. What is an "ideal" antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochemical Pharmacology*. 2017, 133: 63-73.
- [9] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002 ze dne 28. ledna 2002, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky potravinového práva, zřizuje se Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin. In: *Úřední věstník*. L 31, 1.2.2002, s. 1-24. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32002R0178&qid=1613747755011> Přístup 24.10.2020
- [10] Martínková J, a kol. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing, 2007: 58-81, 304-318. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [11] Perlík F. *Klinická farmakologie v praxi*. Praha: Triton, 1999: 71-75. ISBN 80-7254-044-0.

- [12] Corrie K, Hardman JG. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2014, 15.7: 305-308.
- [13] Perlík F. *Základy farmakologie: Klinická a speciální farmakologie*. Praha: Galén, 2005: 47-50. ISBN 80-7262-374-5.
- [14] Baxter K, et al. *Stockley's drug interactions*. 8th edition. London: Pharmaceutical Press, 2008: 285-351. ISBN 978-0-85369-754-1.
- [15] Cascorbi I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012, 109.33-34: 546-555.
- [16] Amin ML. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery. *Drug Target Insights*. 2013, 7: 27-34.
- [17] Koziolék M, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019, 134: 31-59.
- [18] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000, 356: 1255-1259.
- [19] Won ChS, Oberlies NH, Paine MF. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. *Current Drug Metabolism*. 2010, 11.9: 778-792.
- [20] Rodríguez-Fragoso L, Martínez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyes-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable – drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *Journal of Food Science*. 2011, 76.4: R112-R124.
- [21] Květina J, Fendrych Z, Zídek Z, Janků I. *Pokroky ve farmacii – Farmakologické interakce*. Praha: Avicenum. 1978: 24-25, 51.
- [22] Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008, 52: 29-32.
- [23] Piňha J, Poledne R, a kol. *Zdravá výživa pro každý den*. Praha: Grada Publishing, 2009: 126-130. ISBN 978-80-247-2488-1.

- [24] Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017, 112: 234-248.
- [25] Herman TF, Santos C. First pass effect. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> Přístup 14.11.2020
- [26] Eybl V. *Vybrané kapitoly z obecné farmakologie. Část 1*. Praha: Karolinum, 2003: 55. ISBN 80-246-0679-8.
- [27] Luckert C, Ehlers A, Buhrke T, Seidel A, Lampen A, Hessel S. Polycyclic aromatic hydrocarbons stimulate human CYP3A4 promoter activity via PXR. *Toxicology Letters*. 2013, 222.2: 180-188.
- [28] Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier P-O, Sene D, Bergmann J-F. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological Research*. 2017, 118: 82-92.
- [29] Trejbalová M, Trejbal E. *Aktuálne farmakoterapeutiká II. Antibiotiká a chemoterapeutiká*. Martin: Osveta, 1988: 44-65, 135-169, 266.
- [30] Hronek M, Kovařík M. Interakce vitaminů s léčivy. *Interní medicína*. 2012, 14.6-7: 275-280.
- [31] Manzi SF, Shannon M. Drug interactions – a review. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2005, 6: 93-102.
- [32] Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*. 2012, 16.4: 667-685.
- [33] Krombholz R, Drástová H. Polypragmázie – neblahý fenomén nejen v gerontopsychiatrii. *Interní medicína*. 2013, 15.8-9: 263-265.
- [34] Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: A general review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. 2014, 13.1: 89-102.
- [35] Příborský J. *Peniciliny: farmakologie a klinická farmakologie*. Praha: Maxdorf, 2004: 17-22. ISBN 80-7345-026-7.

- [36] Lochmannová J. *Praktické využití antibiotik ve vnitřním lékařství*. Praha: Karolinum, 2008: 7, 17-30. ISBN 978-80-246-1550-9.
- [37] Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York: McGraw-Hill, 2011: 1463-1570. ISBN 978-0-07-162442-8.
- [38] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 263-358. ISBN 978-1-4557-4801-3.
- [39] Suchopár J, Valentová Š, Šimek R. *Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR*. 5.vyd. Praha: Panax, 2018: 421-479. ISBN 978-80-902806-7-0.
- [40] Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. *Barevný atlas farmakologie*. 2.přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2001: 268-278. ISBN 80-7169-973-X.
- [41] Becker DE. Antimicrobial drugs. *Anesthesia Progress*. 2013, 60: 111-123.
- [42] Databáze léků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, © 2010. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> Přístup 27.10.2020
- [43] Todd PA, Benfield P, Goa KL. Guar gum. A review of its pharmacological properties, and use as a dietary adjunct in hypercholesterolaemia. *Drugs*. 1990, 39: 917-928.
- [44] Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Cefalosporiny. *Praktický lékař*. 2016, 96.1: 32-50.
- [45] Cikrt T. *Příběhy léků: příručka pro zvědavé čtenáře o vzniku, vlastnostech a používání léků*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012: 134-135. ISBN 978-80-260-1403-4.
- [46] Steadman E, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010, 54.4: 1534-1540.

- [47] Weir CB, Le JK. Metronidazole. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/> Přístup 27.10.2020
- [48] Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 2004, 54.2: 109-113.
- [49] Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Medica*. 2012, 78.13: 1490-1514.
- [50] Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Konsenzus používání antibiotik: fluorochinolony\*. *Praktický lékař*. 2019, 99.6: 231-239.
- [51] Adámková V, a kol. *Antibiotika v chirurgických oborech*. Praha: Mladá fronta, 2016: 37-43. ISBN 978-80-204-3940-6.
- [52] Hanulík V, Sedláková MH, Petrželová J, Kolář M. Možnosti fluorochinolonů v současné klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010, 24.4: 184-186.
- [53] Tulkens PM, Van Bambeke F, Zinner SH. Profile of a novel anionic fluoroquinolone – delafloxacin. *Clinical Infectious Diseases*. 2019, 68.(Suppl 3): S213-S222.
- [54] Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics in Dermatology*. 2016, 34: 571-581.
- [55] Cross JT. Fluoroquinolones. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2001, 12.3: 211-223.
- [56] Stein GE. Drug interactions with fluoroquinolones. *The American Journal of Medicine*. 1991, 91.(Suppl 6A): S81-S86.
- [57] Prince RA. Fluoroquinolone-drug interactions: An overview. *Antimicrobial Newsletter*. 1989, 6.12: 93-98.



- [58] Jilani TN, Preuss ChV, Sharma S. Theophylline. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/> Přístup 31.10.2020
- [59] Evans J, Richards JR, Battisti AS. Caffeine. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519490/> Přístup 31.10.2020
- [60] Dostálek M., a kol. *Farmakokinetika*. Praha: Grada Publishing, 2006: 31-33, 115-124. ISBN 80-247-1464-7.
- [61] Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis*. 1996, 17.4: 793-799.
- [62] Ficková D, Vlček J, Topinková E. Role P-glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích. *Remedia*. 2002, 3: 207-213.
- [63] Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Canadian Medical Association Journal*. 2013, 185.4: 309-316.
- [64] Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton: CRC Press, 2011: 211-238. ISBN: 978-1-4398-0713-2.
- [65] Cho H-J, Yoon I-S. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome P450 and P-glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015, 1-10.
- [66] Chen M, Zhou S, Fabriaga E, Zhang P, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018, 26: S61-S71.
- [67] Pray WS, Pray GE. What is the place of St. John's Wort? *U.S. Pharmacist*. 2012, 37.11: 12-15.
- [68] Khan M, Ortega LM, Bagwan N, Nayer A. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *Journal of Nephropathology*. 2015, 4.1: 29-31.

- [69] Das S. Natural therapeutics for urinary tract infections – a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020, 6: 64.
- [70] Jindrák V, a kol. *Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici*. Praha: Mladá fronta, 2014: 138-150, 387-388. ISBN 978-80-204-2815-8.
- [71] Suresh AB, Wadhwa R. Rifampin. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557488/> Přístup 2.11.2020
- [72] Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Makrolidy a azalidy. *Praktický lékař*. 2016, 96.4: 166-178.
- [73] Retsema J, Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001, 18: S3-S10.
- [74] Kousalová L, a kol. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003, 17: 151-157.
- [75] Sowndhararajan K, Deepa P, Kim M, Park SJ, Kim S. An overview of neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018, 97: 958-968.
- [76] Mandal SK, et al. Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) and its active constituents: A critical review of their efficacy and toxicological issues. *Pharmacological Research*. 2020, 160: 105085.
- [77] Hyrsova L, et al. Trans-resveratrol, but not other natural stilbenes occurring in food, carries the risk of drug-food interaction via inhibition of cytochrome P450 enzymes or interaction with xenosensor receptors. *Toxicology Letters*. 2019, 300: 81-91.
- [78] Ho BE, et al. Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4- mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Scientia Pharmaceutica*. 2010, 78: 473-481.

- [79] Polasek TM, Miners JO. Macrolide-theophylline interactions: no role for the inhibition of cytochrome P4501A2. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008, 66.6: 898-900.
- [80] Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Medical Journal*. 2011, 26.2: 77-83.
- [81] Karamanakos PN, et al. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. *International Journal of Toxicology*. 2007, 26: 423-432.
- [82] Kielhofner MA. Trimethoprim – sulfamethoxazole: pharmacokinetics, clinical uses, and adverse reactions. *Texas Heart Institute Journal*. 1990, 17.2: 86-93.
- [83] Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019, 14.7: 1080-1090.
- [84] Doležalová I, Rektor I, Brázdil M. Stevens-Johnsonův syndrom – komplikace v rámci neurointenzivní péče. *Neurologie pro praxi*. 2017, 18.5: 336-340.
- [85] Noureldin M, Krause J, Jin L, Ng V, Tran M. Drug-alcohol interactions: A review of three therapeutic classes. *U.S. Pharmacist*. 2010, 35.11: 29-40.
- [86] Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology*. 2017, 133: 20-28.
- [87] Murphy PB, Bistas KG, Le JK. Clindamycin. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/> Přístup 15.11.2020
- [88] Addy LD, Martin MV. Clindamycin and dentistry. *British Dental Journal*. 2005, 199: 23-26.
- [89] Squadrito FJ, del Portal P. Nitrofurantoin. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/> Přístup 21.11.2020
- [90] Štefan M. Léčba infekcí močových cest v éře antibiotické rezistence. *Urologie pro praxi*. 2017, 18.1: 17–20.

- [91] Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, Aristoff PA, Ford ChW, Tarpley WG. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Current Opinion in Pharmacology*. 2001, 1: 470-476.
- [92] Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Brkic S. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Materia Sociomedica*. 2014, 26.1: 12-16.
- [93] Ott M, Mannchen JK, Jamshidi F, Werneke U. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019, 9: 1-32.
- [94] Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Medicína pro praxi*. 2014, 11.5: 226-230.
- [95] Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition*. 2016, 7: 323-330.
- [96] Lata J, Juránková J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *Interní medicína*. 2011; 13.2: 63–69.
- [97] Klimešová I, Stelzer J. *Fyziologie výživy*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2013: 148. ISBN 978-80-244-3280-9.
- [98] Pourová J, et al. Two flavonoid metabolites, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid and 4-methylcatechol, relax arteries ex vivo and decrease blood pressure in vivo. *Vascular Pharmacology*. 2018, 111: 36-43.
- [99] Marek J, a kol. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 2. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Grada Publishing, 1998: 532-543. ISBN 80-7169-499-1.
- [100] McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2009, 15: 274-280.
- [101] Mazánková D, Kotásková S. Probiotika z pohledu praktického lékaře – klinické indikace pro podání probiotik, výsledky dotazníkového šetření mezi praktickými lékaři. *Praktický lékař*. 2011, 91.11: 640-644.

- [102] Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Disease-a-Month*. 2015, 61.5: 181-206.
- [103] Mikulková M. Probiotika a antibiotika. In: *Lékárnické kapky* [online]. 2018, Dostupné z: <https://www.lekarnickekapky.cz/leky/dopluky-stravy/probiotika-a-antibiotika.html> Přístup 7.11.2020
- [104] Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*. 2019, 10: S49-S66.
- [105] Mazánková D, Kotásková S. Probiotika z pohledu praktického lékaře – kmeny bakterií používané jako probiotika, jejich účinek, bezpečnost a dávkování. *Praktický lékař*. 2011, 91.10: 586-589.
- [106] Lukáš K. Probiotika. In: *Edukafarm* [online]. 2003. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c158-probiotika> Přístup 14.11.2020
- [107] Kohlgraf KG, Pingel LC, Dietrich DE, Brogden KA. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants. *Future Microbiology*. 2010, 5: 99-113.
- [108] Rada V. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik. *Medicína pro praxi*. 2011, 8.1: 10-15.
- [109] Gibson GR, Rastall RA. *Prebiotics: development and application*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2006: 13-16. ISBN 978-0-470-02313-6.
- [110] Nevorál J. Prebiotika, probiotika a synbiotika. *Pediatric pro praxi*. 2005, 2: 59-65.
- [111] Kohout P. Probiotika v rukou praktického lékaře. *Medicína pro praxi*. 2009, 6.3: 135-139.

- [112] Végh V, Kotlářová L, Kostiuk P, Slíva J, Jirásek R. Antibiotika nepomáhají vždy a všude. *Edukafarm FarmiNews*. 2011, 2: 33.
- [113] Krejčí E. Vyrůstající rezistence k antibiotikům a racionální antibiotická terapie. *Medicína pro praxi*. 2020, 17.1: 8-12.
- [114] Spížek J. Rezistence na antibiotika: Je třeba hledat nové látky a nové postupy. *Vesmír*. 1999, 78: 27-30.
- [115] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016, 4.2: 1-37.
- [116] Corona F, Martinez JL. Phenotypic resistance to antibiotics. *Antibiotics*. 2013, 2: 237-255.
- [117] Scholar EM, Pratt WB. *The antimicrobial drugs*. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2000: 21-41. ISBN 978-0195125290.
- [118] Urbášková P, Hrabák J, Žemličková H. Antibiotická rezistence bakterií – hrozba selhání léčby infekcí neustále sílí. In: *Medical Tribune* [online]. 2012. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/25673-antibioticka-rezistence-bakterii-hrozba-selhani-lecby-infekci-neustale-sili> Přístup 20.12.2020
- [119] Silva J. Mechanisms of antibiotic resistance. *Current Therapeutic Research*. 1996, 57: 30-35.
- [120] Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 2005, 41. (Suppl 2): S120-S126.
- [121] Habalová K, Žemličková H. Meticilin-rezistentní stafylokoky: přehled terapie a antibiotická rezistence. *Remedia*. 2017, 27.5: 502-505.
- [122] Kolář M. *Antibiotická léčba v praxi*. Konice: Solen, 2000: 7. ISBN 80-238-5835-1.
- [123] Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules*. 2020, 25: 2888.

[124] Exner M, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hygiene and Infection Control*. 2017, 12: 1-24.

[125] Leekha S, Terrell ChL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011, 86.2:156-167.