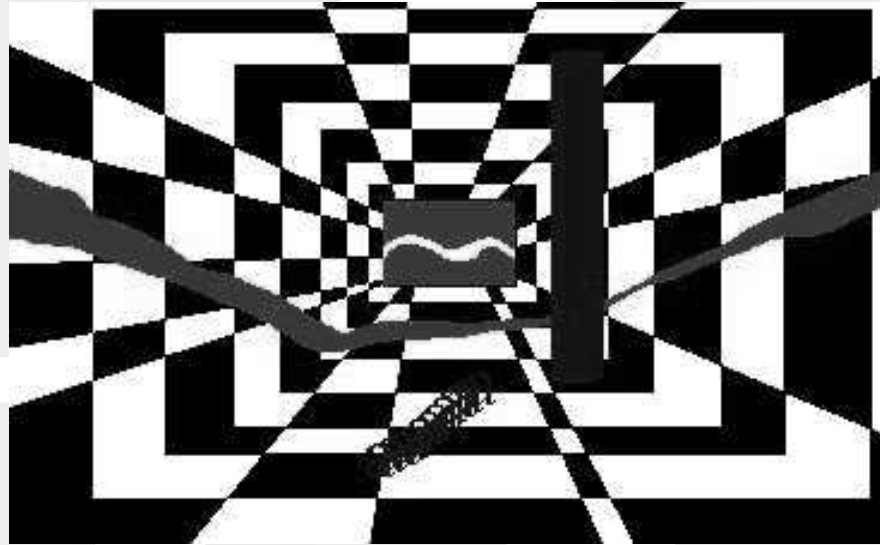


Jednotlivé skupiny antibiotik I



Základy antimikrobiální terapie – VSAT081

Týden 2

Ondřej Zahradníček

Rozdělení antibiotik I

- Působení na buněčnou stěnu
 - Betalaktamová antibiotika
Peniciliny, cefalosporiny, „nové betalaktamy“
 - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- Působení na cytoplasmatickou membránu
 - polypeptidová antibiotika
- Působení na nukleovou kyselinu –
chinolony

Všechna atb na této stránce jsou baktericidní

Rozdělení antibiotik - II

- Působení na proteosyntézu – iniciační komplex aminoglykosidová antibiotika, jsou baktericidní
- Působení na proteosyntézu – další fáze procesu makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly, některé další skupiny – jsou bakteriostatické
- Působení na metabolismus – sulfonamidy, jsou bakteriostatické

Betalaktamy – společné vlastnosti

- Působení na buněčnou stěnu
- Jsou baktericidní, působí však jen na rostoucí bakterie, které si budují stěnu
- Jsou téměř netoxické (lidské buňky stěnu nemají), ale mohou alergizovat
- Vhodné i pro děti, těhotné a kojící ženy
- Při jejich užívání tvoří nezničené bakterie dlouhé vláknité formy (totéž lze pozorovat i při bakteriálně-mykotické koinfekci)
- Mykoplasmata jsou necitlivá – nemají BS

Penicilinová antibiotika 1

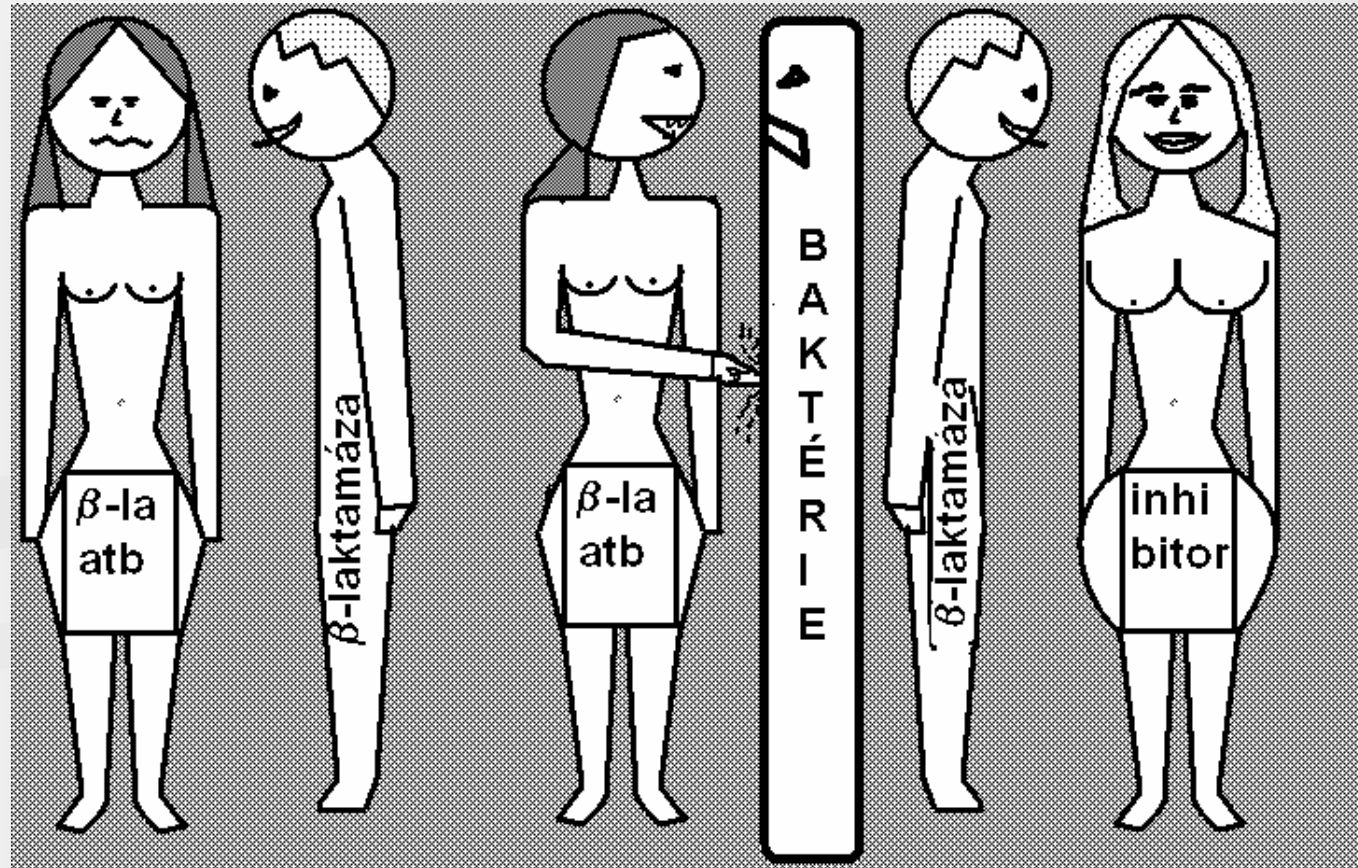
- Klasický „Flemingův penicilin“ je stále lékem volby např. u infekcí *Streptococcus pyogenes* či *Neisseria meningitidis*
 - Parenterální forma – G-penicilin (benzylPNC)
 - Perorální forma – V-penicilin (fenoxymetylPNC)
- Rozšíření účinku na stafylokoky – oxacilin či methicilin (stafylokoková betalaktamáza)
- Rozšíření účinku na některé enterobakterie, enterokoky a další mikroby – aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)

Penicilinová antibiotika 2

- Peniciliny potencované inhibitory betalaktamáz (viz dále): amoxicilin + kyselina klavulanová, ampicilin + sulbaktam
- Další rozšíření spektra na citlivé G- nefermentující tyčinky: piperacilin, tikarcilin apod.
- Také tyto se mohou kombinovat s inhibitory (timentin = tikarcilin + kys. klavulanová)

Penicilinová antibiotika 3

- Jak působí inhibitory betalaktamázy?



- Působíme-li samotným antibiotikem, je vbrzku atakováno betalaktamázu. Má-li však laktamáza na výběr atraktivnější substrát, zvolí si ho, a antibiotikum pak může nerušeně působit.

Perorální penicilin – V penicilin ...



... a penamecilin

Depotní formy penicilinu



- Depotní formy penicilinu pro dlouhodobou léčbu

Různé další peniciliny



oxacilin, amoxicilin

ampicilin + sulbactam

amoxicilin + k. klav>>>





Působení penicilinů

	Str. pyogenes	Staph. aureus	Escher. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter	Pseudomonas	E-coc. faecal.
PNC	C	R	R	R	R	R	R
OXA	C	C	R	R	R	R	R
AMP	C	R	(C)	R	R	R	C
A-IN	C	C	C	C	R	R	C
PIP	C	R	C	C	R	C	C

Farmakokinetika penicilinů

- Vylučování ledvinami
 - Přírodní peniciliny – kolem 50 %
 - Aminopeniciliny 60 – 70 %
 - Širokospektré peniciliny 80 – 90 %
- Průnik do žluče (v % sérových koncentracích)
 - Přírodní peniciliny 50 – 100 %
 - Aminopenic a širokospektré peniciliny nad 100 %
 - Oxacilin pod 50 %



Cefalosporiny 1

- Jsou sice příbuzné penicilinům, ale ne zase tolik. Nebývají zkřížené alergické reakce, i když je nutná opatrnost. Resistence vůči penicilinovým antibiotikům s rezistencí vůči cefalosporinům může a nemusí souviset.
- Všechny enterokoky jsou rezistentní na všechny cefalosporiny (na rozdíl od penicilinů)
- Někdy se zvláště vyčleňují tzv. cefamyciny – sem patří cefoxitin a cefotetan. Vyznačují se lepším působením na anaerobní bakterie.

Cefalosporiny 2

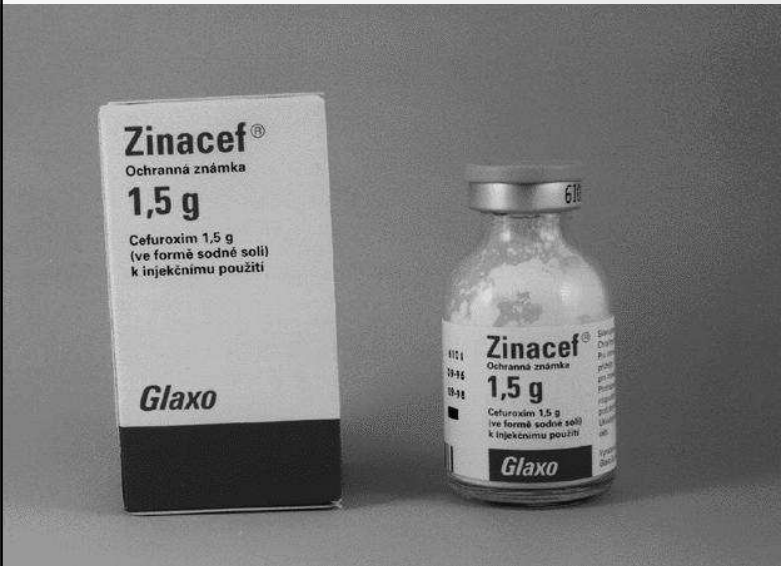
- I. generace: účinné zejména na G⁺ bakterie, ale i na některé enterobakterie.
- II. generace: lepší účinnost na G⁻ bakterie, ale některé (enterobaktery, serratie, *Proteus vulgaris* aj.) jsou na I. i II. generaci primárně rezistentní
- III. generace: mnohem lepší účinnost na enterobakterie a u některých i na G⁻ nefermentující tyčinky včetně pseudomonád.
Bohužel jsou výraznými induktory betalaktamáz!
- IV. generace: ???účinnost i na producenty šsp.
Betalaktamáz, obecně ještě lepší na G⁻ bakterie

Cefalosporiny 3

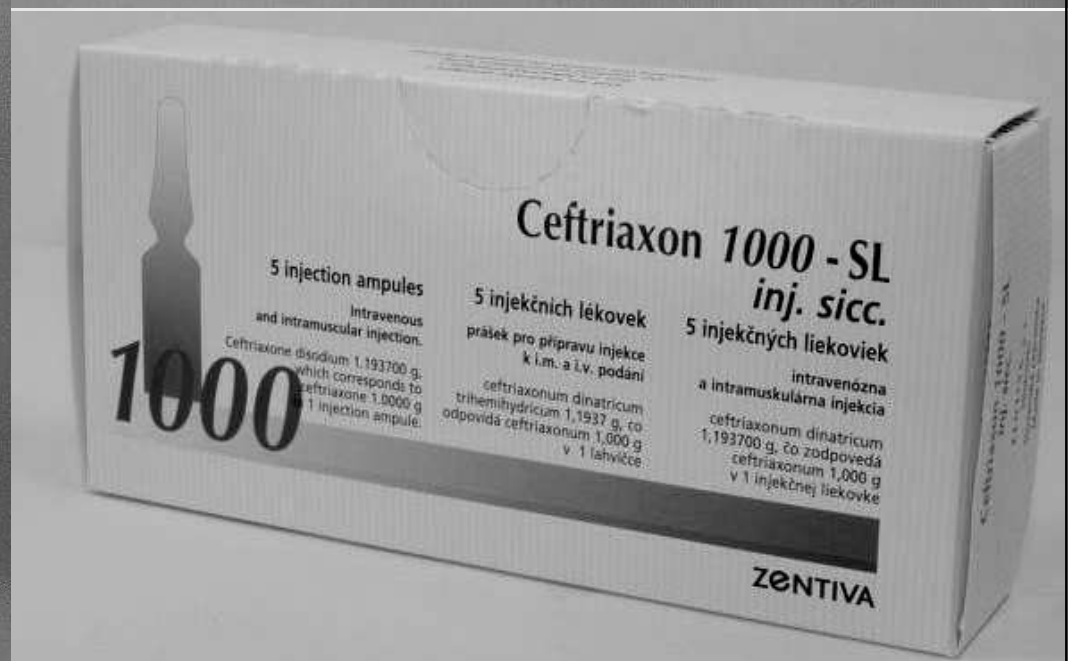
Generace	Parenterální	Perorální
I.	Cefalotin, cefazolin (KEFZOL)	Cefalexin (CEFACLEN) cefaclor (CECLOR)
II.	Cefuroxin, cefamandol, cefoxitin (cefamycin!)	Cefuroxim axetil (ZINNAT, LIFUROX)
III.	Cefotaxim (CLAFORAN) ceftriaxon (ROCEFİN) Ceftazidim (FORTUM)	V praxi se neužívají
IV.	Cefpirom (CEFROU), cefepim (MAXIPIU)	Nejsou

Cefalosporiny – ukázky

1. a 2. generace



3. generace



Působení cefalosporinů

* Ne-protipseudomonádové

○ Protipseudomonádové

	Str. pyogenes	Staph. aureus	Escher. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter	Pseudomonas	E-coc. faecal.
1-G	C	C	(C)	C(R)	R	R	R
2-G	C	C	C	C(R)	R	R	R
3-G*	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	R	R
3-G ○	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	C	R
4-G	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	různě	R

Farmakokinetika cefalosporinů I

- Vylučování ledvinami
 - I. generace parenterální 60 – 70 %
 - I. generace perorální 90 % (ale cefaclor jen 50 %)
 - II. generace parenterální 80 – 90 %
 - Cefuroxim axetil 40 – 50 %
 - Cefotaxim, ceftriaxon 50 – 60 %
 - Ceftazidim 80 %



Farmakokinetika cefalosporinů II

- Průnik do žluče (v % sérových koncentracích)
 - Cefoxitin, cefoperazon, ceftriaxon nad 100 %
 - Cefalosporiny I. a IV. generace 50 – 100 %
 - Cefuroxim, cefotaxim pod 50 %
- Průnik do kostní tkáně
 - Cefalosporiny III. generace nad 30 %, ostatní méně
- Průnik do mozkomíšního moku
 - III. generace dobře proniká při poškozených plenách (zejména ceftriaxon používán u meningitid)
 - I., II. a IV. generace proniká špatně

„Nové betalaktamy“

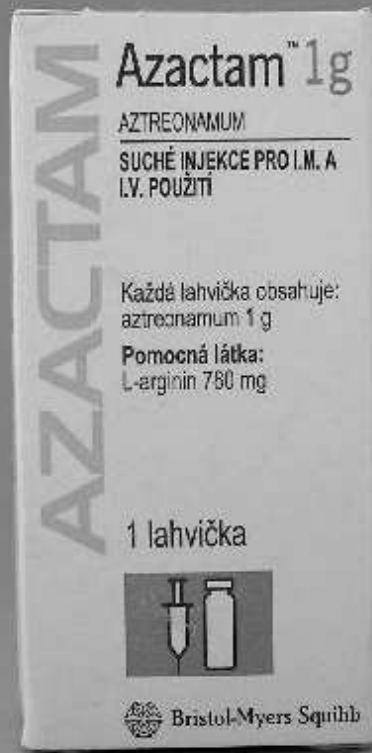
- V podstatě jde o dvě skupiny, obě se používají jako rezervní antibiotika v léčbě závažných infekcí
- Monobaktamy – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- Karbapenemy – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) byly vyvinuty k léčbě pseudomonádových infekcí, pro enterobakterie produkující širokospektré betalaktamázy je určen ertapenem (INVANZ), který je levnější, neúčinkuje však na pseudomonády

Farmakokinetika nových betalaktamů

- Vylučování ledvinami:
 - Monobaktamy 60 %
 - Karbapenemy 70 – 80 %
- Průnik do žluče 50 - 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: u obou skupin 10 – 30 %
- Průnik do mozkomíšního moku: údaje se liší



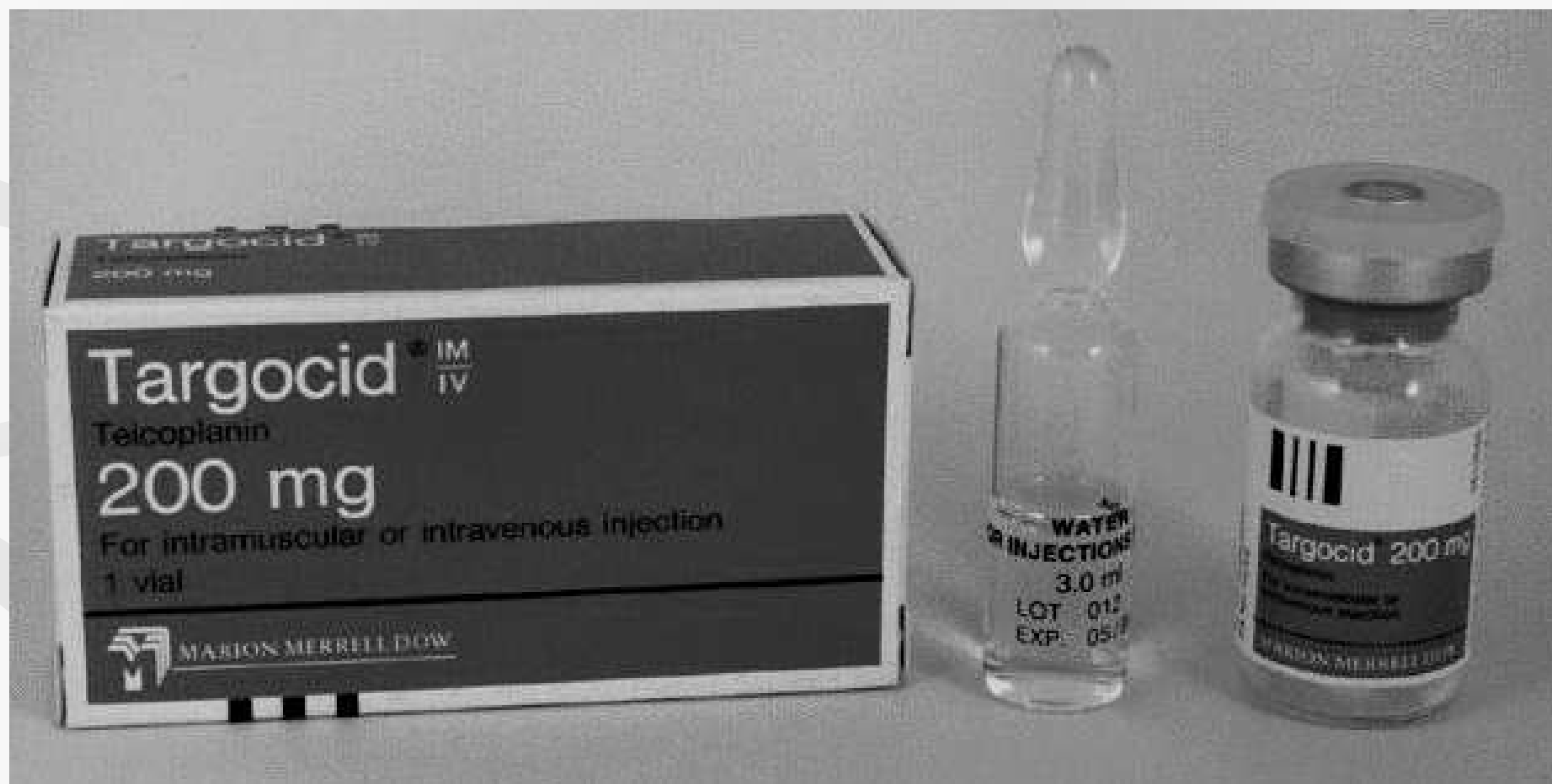
Ukázky monobaktamů a karbapenemů



Glykopeptidová antibiotika

- Působí také na syntézu buněčné stěny, nejsou však příbuzná s betalaktamy. Účinkují jen na G+.
- Nevstřebávají se ze střeva
- Nízký průnik do likvoru, vylučování z 80 – 90 % (teikoplanin 50 %) probíhá ledvinami. Koncentrace ve žluči dosahuje 50 % plasmové koncentrace
- Nežádoucí účinky: flebitidy, alergie s horečkou
- Používají se jako rezervní, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA)
- Patří sem vankomycin (EDICIN) a méně toxický, ale zato dražší teikoplanin (TARGOCID)



Příklad preparátu - teicoplanin





Polypeptidová antibiotika



- Působí na cytoplasmatickou membránu 
- Jsou vysoce toxická: ototoxická, nefrotoxická 
- Polymyxin B se používá jen lokálně (např. součást ušních kapek Otosporin)
- Polymyxin E – kolistin se ve výjimečných případech užívá celkově
- Působí i na nerostoucí bakterie
- Rezistentní jsou všechny grampozitivní bakterie a všechny protey, providencie, morganelly a serratie

Chinolonová chemoterapeutika I

- Působí na nukleové kyseliny (inhibice gyrázy)
- Fluorované chinolony jsou baktericidní, nefluorované (I. generace) pouze bakteriostatické
- Vyznačují se dobrým průnikem do intracelulárního prostředí
- Toxicita je nízká, v malém procentu případů se uvádějí účinky na CNS
- Fluorované chinolony se nedoporučují dětem do 15 let, neboť je podezření na ovlivnění růstových chrupavek



Chinolonová chemoterapeutika II

- Dlouhou dobu považována pouze za léky pro močové infekce – I. generace (kyselina nalidixová, kyselina oxolinová – nefluorované chinolony)
- Ani II. generace (norfloxacin – NOLICIN) se nehodí k léčbě systémových infekcí
- Hodně používaná III. generace – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) a další
- IV. generace vypadala nadějně, ale preparáty byly staženy pro nežádoucí účinky

Chinolony – farmakokinetika a využití

- Vylučování ledvinami u ofloxacinu 70 – 80 %, u ciprofloxacinu jen 40 – 50 %, u pefloxacinu 10 %
- Koncentrace ve žluči přesahují sérové koncentrace
- Dobře pronikají do kostí
- Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony
- Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u stafylokoků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují
- Výhodné jsou zejména u G- infekcí, především močových cest, též v kombinaci s betalaktamy

Děkuji za pozornost



Použitá literatura:

C. Simon, W. Stille:
Antibiotika v současné
lékařské praxi.

O. Lochmann: Stručný
průvodce léčbou
antibiotiky a
chemoterapeutiky