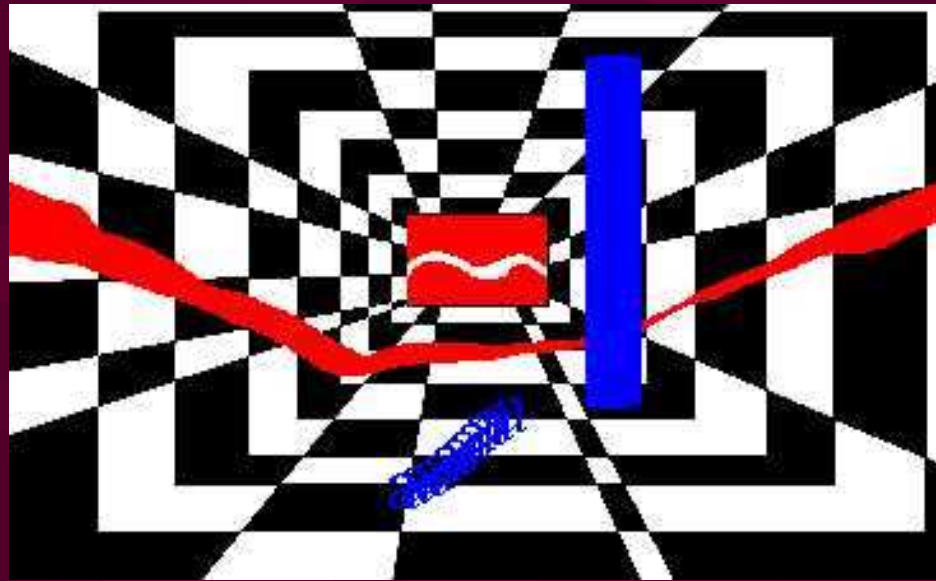


Jednotlivé skupiny antibiotik I



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

Různé formy „klasického penicilinu“

- Parenterální formy
 - **Benzylpenicilin** (G-penicilin), nitrožilní. Lékem volby u řady infekcí (viz dále).
 - **Prokain-benzylpenicilin**, nitrosvalový. Hůře se drží plasmatická dávka – nepomůže ani zvýšení dávky
 - **Benzatin-benzylpenicilin**, nitrosvalový. Měl by se používat pouze na streptokoky a treponemata
- Perorální formy
 - **Fenoxymetylpenicilin** (V-penicilin). Lékem volby u angíny, v sekvenční léčbě po G-penicilinu aj.
 - **Penamecilin**

Perorální penicilin – V penicilin ...



... a penamecilin

Kde je G-penicilin lékem volby

- Meningitida a sepse způsobená meningokoky, pneumokoky a streptokoky.
- Pneumokoková pneumonie.
- Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky.
- Těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání.
- Anaerobní infekce vyvolané nesporeujícími anaeroby (s výjimkou *Bacteroides fragilis*), např. aspirační pneumonie a plicní absces.
- Aktinomykóza.
- Neuroborrelióza.
- Anthrax, diphtherie, červinka.
- Neurosyfilis, kongenitální syfilis.

*Podle Konsensu
používání antibiotik
subkomise pro
antibiotickou politiku
ČLS JEP*

Depotní formy penicilinu



- Depotní formy penicilinu pro dlouhodobou léčbu

Protistafylokokové peniciliny

- **Methicilin** – užívá se v některých jiných zemích. Pro nás je významný tím, že figuruje ve zkratce MRSA (u nás by byla příhodnější zkratka ORSA – oxacilin rezistentní *S. aureus*)
- **Oxacilin** – indikován pouze u stafylokokových infekcí a u smíšených infekcí stafylokokovo-streptokokovch a stafylokokovo-pneumokokových. Zato v případě stafylokoků by se měl používat u nealergických pacientů striktně, nenahrazovat makrolidy, na které velice vzrůstá počet rezistencí



Ampicilin a amoxicilin

- **Rozšíření účinku** na hemofily, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, lepší účinek na enterokoky a listerie, *S. agalactiae* a *S. pneumoniae*, helikobaktery a další
- **Ampicilin** účinnější na shigelly, amoxicilin na salmonely – význam jen u komplikovaných či extraintestinálních infekcích!
- **Amoxicilin** je doporučován k empirické léčbě komunitních respiračních infekcí (akutní sinusitis, otitis media, pneumonie).



AMOCLEN

AMOCLEN[®]

1000

1000

Amoxicilina 1000 mg

LECIVA

Amoclen 1000 kapsle 1000 mg
v 14 kapslové balení / 14 dní
léčby
Účinná látka: amoxicilina, obsah
Účinné množství: 1000 mg

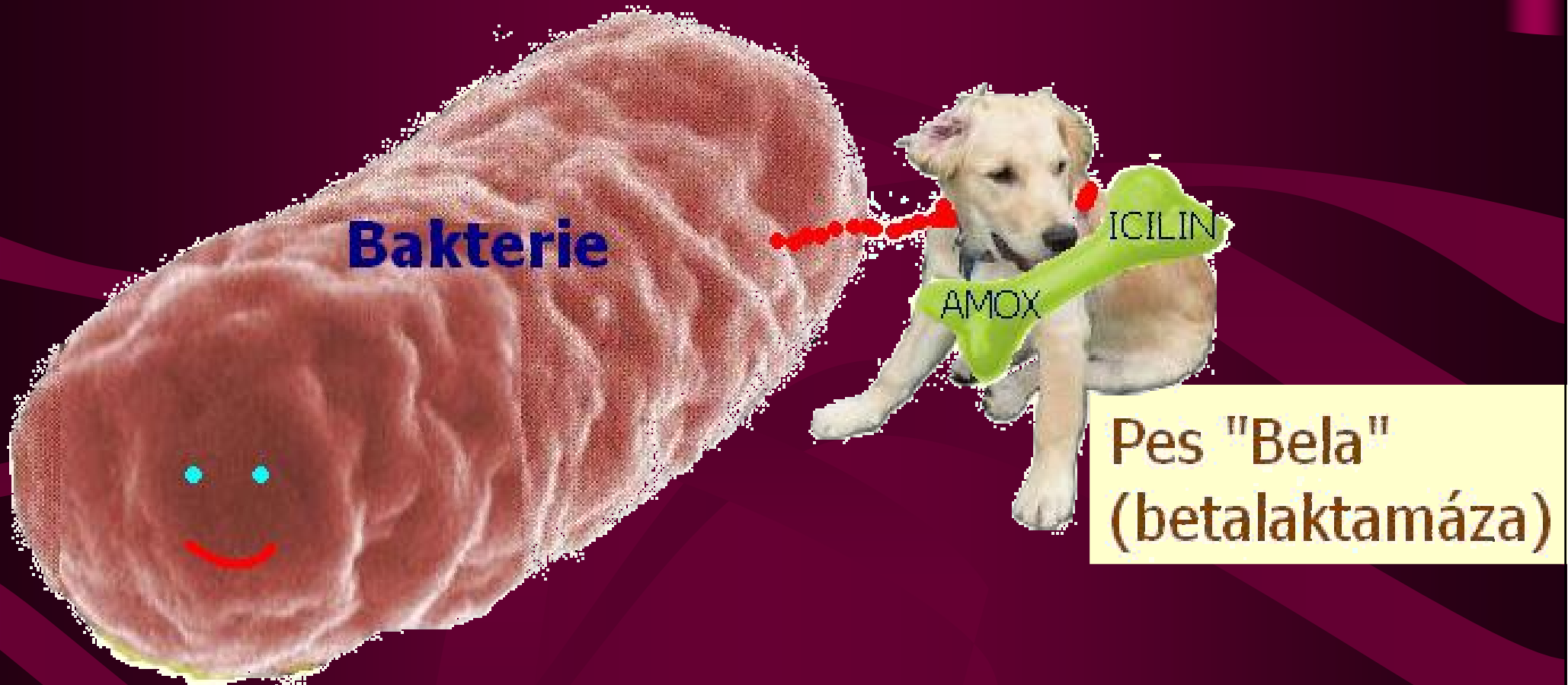
AMOCLEN

14 kapsle

14 kapsle

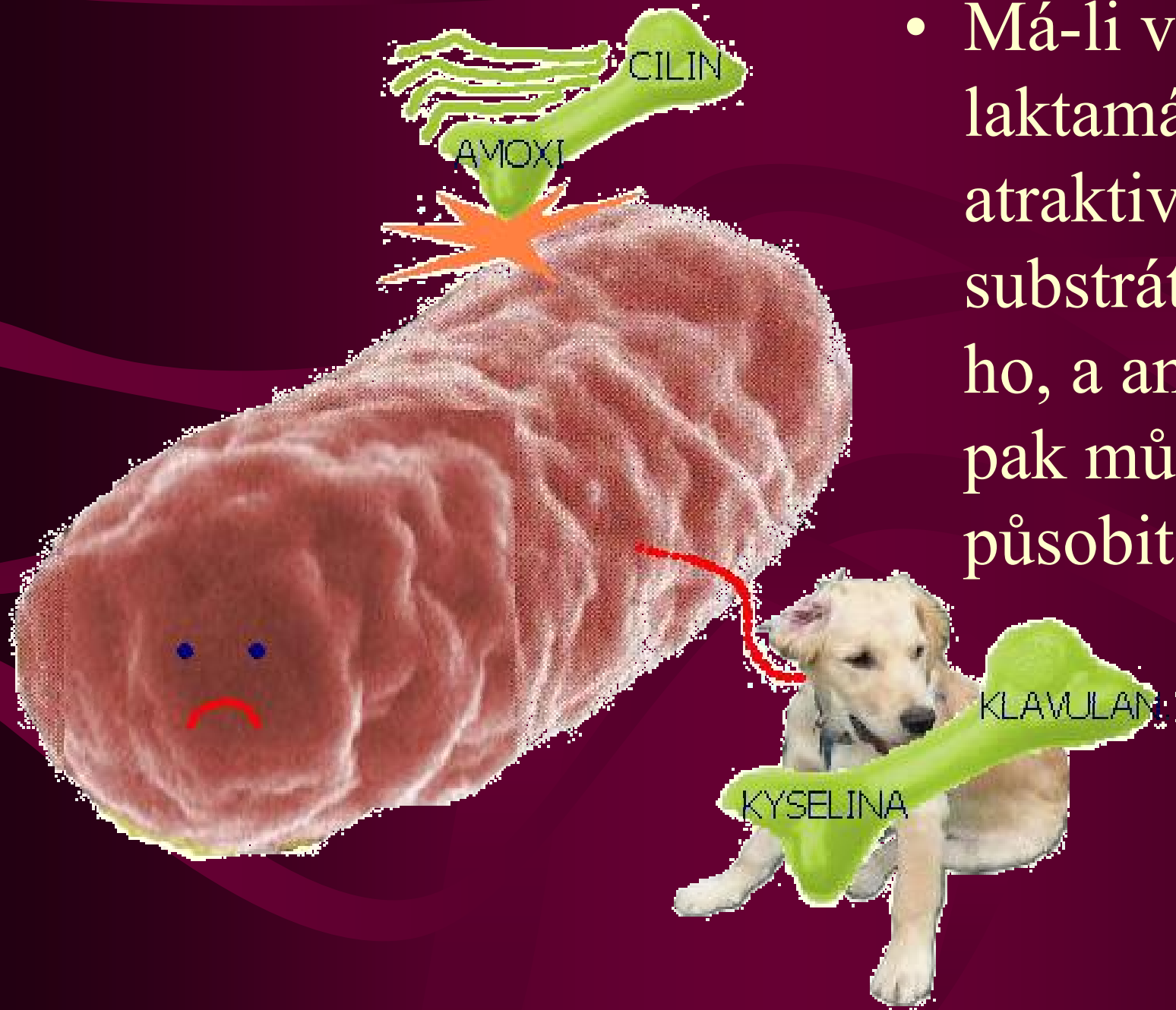
14

Inhibitory betalaktamáz – 1



- Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

Inhibitory betalaktamáz – 2



- Má-li však laktamáza na výběr atraktivnější substrát, zvolí si ho, a antibiotikum pak může nerušeně působit.

Ko-ampicilin a ko-amoxicilin

- **Ko-ampicilin** je označení ampilicilinu se sulbaktamem, známé např. pod firemním názvem Unasyn
- **Ko-amoxicilin** je označení amoxicilinu s kys. klavulanovou, známé např. jako Augmentin, Amoksiklav apod
- Lékem první volby je ko-amoxicilin pouze u **pokousání člověkem či zvířetem**. Jako druhá volba je možný u některých respiračních či tkáňových infekcí apod.





Piperacilin a tikarcilin

- Oproti předcházejícím mají širší spektrum zejména na **gramnegativní nefermentující tyčinky**.
- Nejsou však účinné proti enterobakteriím, které produkují betalaktamázy
- Lékem volby jsou právě u **pseudomonádových infekcí** a infekcí dalšími gramnegativními nefermentujícími tyčinkami
- Používají se také **kombinace s inhibitory betalaktamázy**, podobně jako u ampicilinu či amoxicilinu

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

Cefalosporiny 1

- Jsou částečně příbuzné penicilinům
- Zkřížené alergie peniciliny × cefalosporiny méně časté než např. mezi peniciliny navzájem. V případě nutnosti lze při alergii na peniciliny za kontroly stavu použít cefalosporiny a naopak
- Některé rezistence jsou společné, jiné se týkají pouze penicilinů, pouze cefalosporinů, nebo pouze některých preparátů
- Většinou se oproti penicilinům více vylučují močí, hodí se proto lépe u cystitid (včetně stafylokokových, místo oxacilinu)

Cefalosporiny 2

- Všechny enterokoky a listerie jsou rezistentní na všechny cefalosporiny – přitom peniciliny jsou na tyto bakterie účinné (klasický penicilin jen částečně)
- Někdy se zvláště vyčleňují tzv. **cefamyciny** – sem patří cefoxitin, popř. cefotetan. Vyznačují se lepším působením na anaerobní bakterie.
- **Cefamyciny se používají i v diagnostice**, např. při ověření kmene MRSA, jde-li o skutečný kmen MRSA, nebo jen kmen s hyperprodukcí stafylokokové betalaktamázy

Cefalosporiny 3

- **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 jako induktory a selektory betalaktamáz

- Cefalosporiny jsou např. oproti ko-amoxicilinu **slabšími induktory betalaktamáz**. To znamená, že méně povzbuzují tvorbu bakteriálních betalaktamáz
- Cefalosporiny, zejména 3. generace, jsou zato **výraznými selektory betalaktamáza pozitivních kmenů**. Jsou prostě tak účinné, že vybijí všechno kromě velmi rezistentních kmenů. Ty se pak stávají obávanými původci nemocničních infekcí

Pamatujte si pro svou budoucí praxi

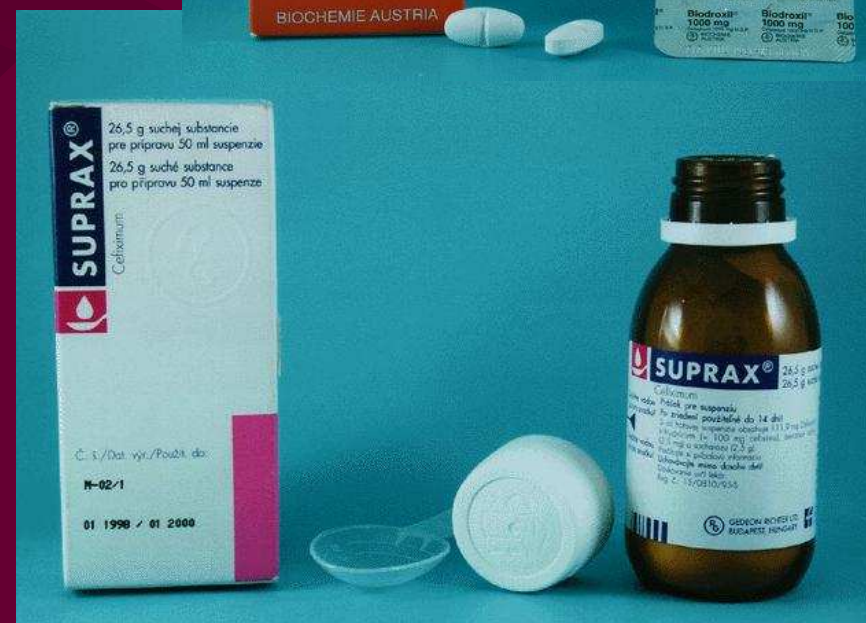
- Nemocnice, které drasticky omezily užívání cefalosporinů 3. generace, zaznamenaly výrazný pokles výskytu nozokomiálních infekcí, způsobených producenty betalaktamáz
- V ambulantní praxi se s cefalosporiny 3. generace prakticky neseťkáte. Nežádoucí je ale i nadužívání cefalosporinů 1. a 2. generace (cefalexin, cefuroxim axetil), zejména u respiračních infekcí, kde je lékem volby např. penicilin, oxacilin či ampicilin

Hlavní indikace léčby cefalosporiny 1. a 2. generace

- Alternativa nitrofurantoinu či ko-trimoxazolu u **nekomplikovaných cystitid** působených citlivými organismy (cíleně, je-li prokázána významná bakteriurie)
- Cefuroxim je jedním z léků volby **u některých respiračních infekcí**, je-li prokázána **hemofilová či moraxelová etiologie**; v případě hemofila pouze tehdy, je-li pravděpodobná jeho skutečná patogenní účast

Cefalosporiny – ukázky

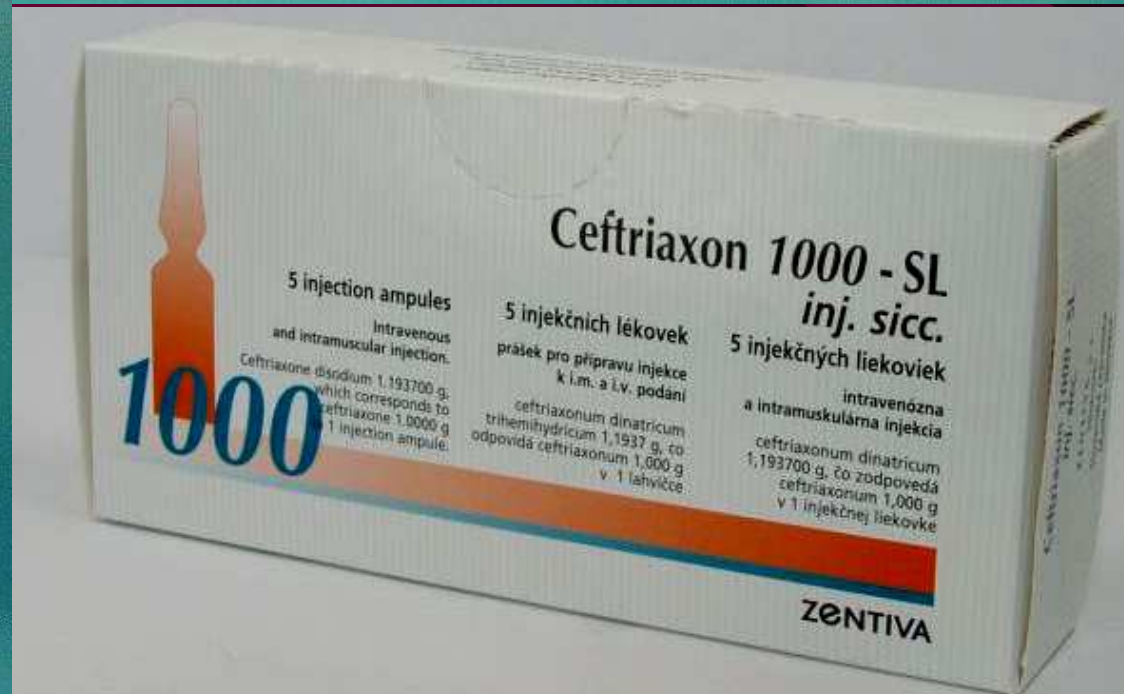
1. a 2. generace



Hlavní indikace léčby cefalosporiny 3. a 4. generace

- Jde o **rezervní antibiotika**, který by ani na specializovaných pracovištích neměla být podávána rutinně
- Hlavní indikace je **infekce rezistentními mikroby**, pokud neexistuje lepší alternativa. Může jít např. o enterobaktery, morganely, u protipseudomonádových cefalosporinů také pseudomonády a jiné gramnegativní nefermetující bakterie
- Je-li aspoň trochu možno, mělo by předcházet **vyšetření citlivosti** příslušného patogena

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

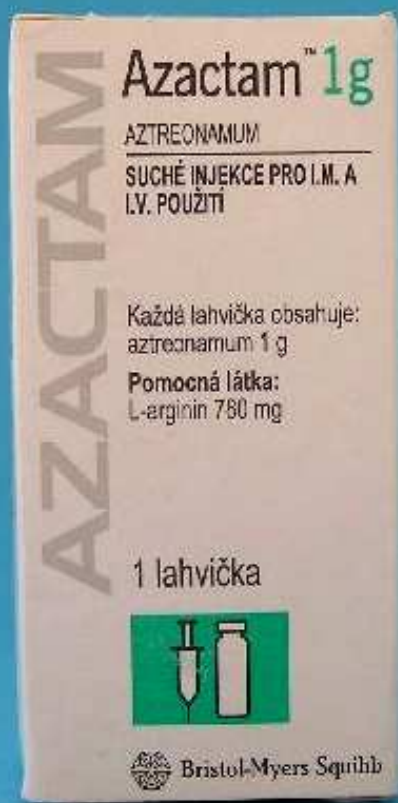
„Nové betalaktamy“

- 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 se používal ertapenem (INVANZ), který je levnější, neúčinkuje však příliš dobře na pseudomonády; momentálně není dostupný

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 – 1

- 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
- Jsou nefrotoxické, k nežádoucím účinkům patří flebitidy, alergie s horečkou, „red man syndrom“ (zarudnutí kůže uvolněním histaminu)

Glykopeptidová antibiotika – 2

- Používají se jako rezervní, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA) – zde jsou lékem volby (byť tyto kmeny vykazují in vitro třeba citlivost na tetracykliny)
- I na ně ovšem vznikají rezistence. Zejména u osob s leukopenií nalézáme VRE – vankomycin rezistentní enterokoky. V USA se již vyskytují i VISA a VRSA (vankomycin intermediární a vankomycin rezistentní zlaté stafylokoky).
- Patří sem vankomycin (EDICIN) a méně toxický, ale zato dražší teikoplanin (TARGOCID)




Příklad preparátu - teicoplanin





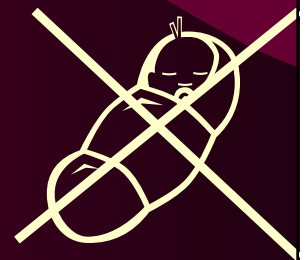
Polypeptidová antibiotika



- 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
- Jejich jedinou výhodou je **nepříbuznost s ostatními**

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 18 let a těhotným a kojícím ženám, neboť je podezření na ovlivnění růstových chrupavek



Chinolonová chemoterapeutika II

- Dlouhou dobu považována za léky pro močové infekce – **I. generace** (nefluorované chinolony)
- Ani **II. (II.A) generace** (norfloxacin – NOLICIN) se nehodí k léčbě systémových infekcí
- Hodně používaná **II B. (někdy uváděná jako III.) generace** – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) a další. Vzájemně se liší způsobem vylučování a tím i vhodností u různých infekcí
- **III. generace** má lepší účinek na pneumokoky. Žádný z jejích zástupců u nás není registrovaný.

Chinolonová chemoterapeutika III

- **IV. generace** dnes u nás zahrnuje pouze moxifloxacin, ostatní se buď nepoužívají, nebo byly staženy pro nežádoucí účinky

Mikrobiologické laboratoře monitorují i vznik rezistence k cefalosporinům nižších generací, protože pak bývá zhoršení účinnosti i na cefalosporiny generací vyšších.

V anglické literatuře je hledějte pod Q jako Quinolones, občas se používá zkratka FQ pro fluorované chinolony

Chinolony – farmakokinetika

- Vylučování ledvinami u ofloxacinu 70 – 80 %, u ciprofloxacinu jen 40 – 50 %, u pefloxacinu 10 %
- Koncentrace ve žluči přesahují sérové koncentrace
- Dobře pronikají do kostí

Chinolony – vývoj rezistence

- Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony
- Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u G+ koků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují ani v případě in vitro citlivosti

Rezistence na chinolony u G- bakterií

dle Konsensu

- V ČR se rezistence k ciprofloxacinu u invazivních kmenů *Escherichia coli* zvýšila v průběhu pěti let z 8 % v roce 2001 na 20 % v průběhu roku 2005 (viz EARSS, <http://www.szu.cz/cem/>).
- Ještě rychlejší vzestup frekvence rezistence byl pozorován u druhů *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, kde po počáteční dobré účinnosti je v současné době k fluorochinolonům rezistentní třetina, respektive polovina invazivních kmenů (*poznámka Zahradníčka: opravdu jich s časem přibývá mikrobiologům před očima*)

Pozor na dávkování

dle Konsensu

- **Subinhibiční koncentrace** fluorochinolonů, které jsou vytvářeny v důsledku podání nízkých dávek nebo nedostatečné systémové distribuce některých starších přípravků, **selektují rezistentní buňky** z původně citlivé populace bakterií
- Bylo prokázáno, že **fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů MRSA k povrchům obsahujícím fibronektin**, jako jsou například lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.

Indikace chinolonů 1 (podle Konsensu)

- **Norfloxacin** není lékem volby, je jednou z alternativ u nekomplikovaných cystitid
- **Ciprofloxacin** je lékem volby u některých pseudomonádových infekcí, alternativou např. u yersiniových, kampylobakterových a legionelových infekcí a alternativou také při jednorázové léčbě kapavky – první volbou je ale ceftriaxon. Je také alternativou v léčbě tuberkulózy, působené polyrezistentními kmeny (samozřejmě v kombinaci)

Indikace chinolonů 2 (podle Konsensu)

- **Ofloxacin** je lékem volby u cholery, břišního tyfu a komplikovaných salmonelových infekcí. Alternativní použití je podobné ciprofloxacinu, stejně je tomu i u **pefloxacinu**
- **Levofloxacin a moxifloxacin** by se použily u polyrezistentních pneumokoků, které se však u nás nevyskytují.
- **Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.**

Ukázky chinolonů 1



Ukázky chinolonů 2



Děkuji za pozornost

Použitá literatura:

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

O. Lochmann: Stručný
přůvodce léčbou
antibiotiky a
chemoterapeutiky

Doporučené postupy a
konsensy na stránkách
ČLS JEP



THINK YOU NEED AN ANTIBIOTIC?

THINK AGAIN

Antibiotics kill bacteria, not viruses. So when you're sick, antibiotics are not always the answer.

In fact, taking an antibiotic for viruses like a cold or the flu can actually be harmful.

Talk to your doctor about the proper use of antibiotics or visit www.caqh.org/antibioticsinfo for more information.

CAQH