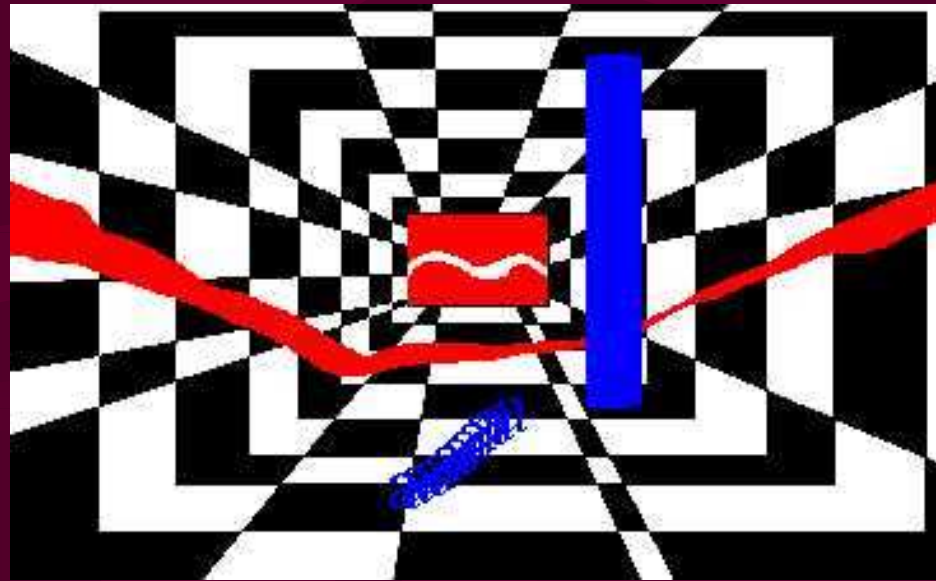


# Jednotlivé skupiny antibiotik I



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 ...



Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP na intranetu FN USA



... 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 nesporulujícími anaeroby (s výjimkou *Bacteroides fragilis*), např. aspirační pneumonie a plicní absces.
- Aktinomykóza.
- Neuroborrelióza.
- Anthrax, diphtherie, červenká.
- 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-streptokokových a stafylokokovo-pneumokokových. Zato v případě stafylokoků by se měl používat u nealergických pacientů striktně, nenahrazovat makrolidy, na které velice vzrůstá počet rezistencí

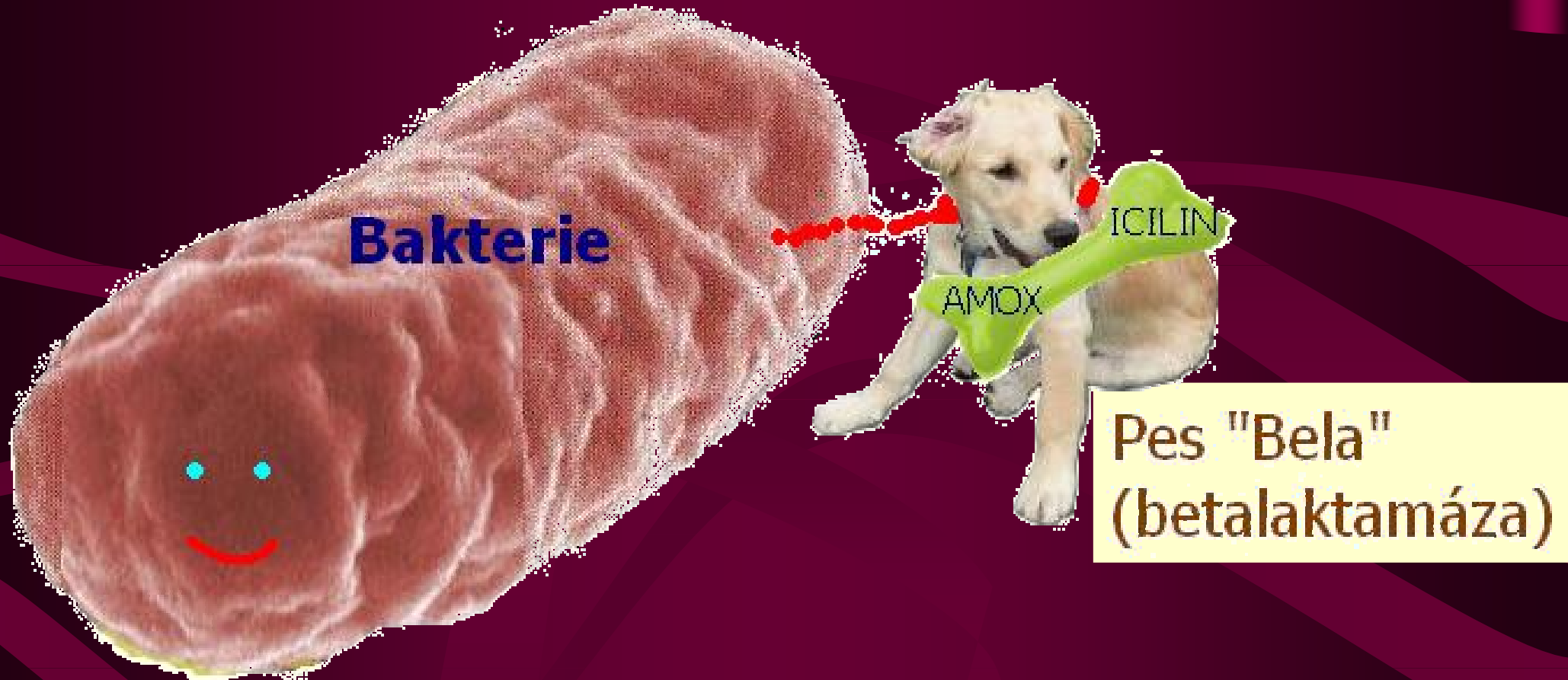


# Ampicilin a amoxicilin

- **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).



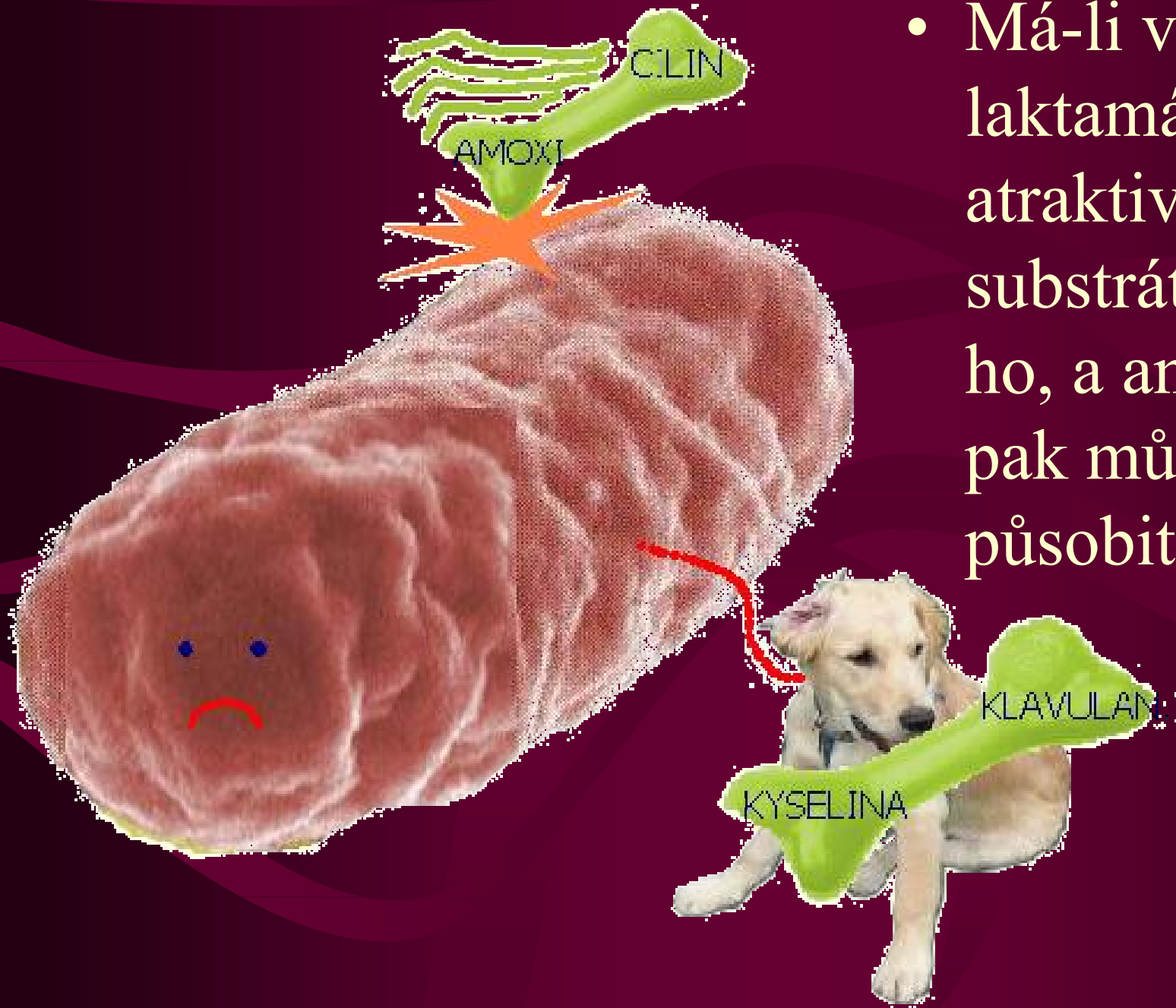
# Inhibitory betalaktamáz – 1



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



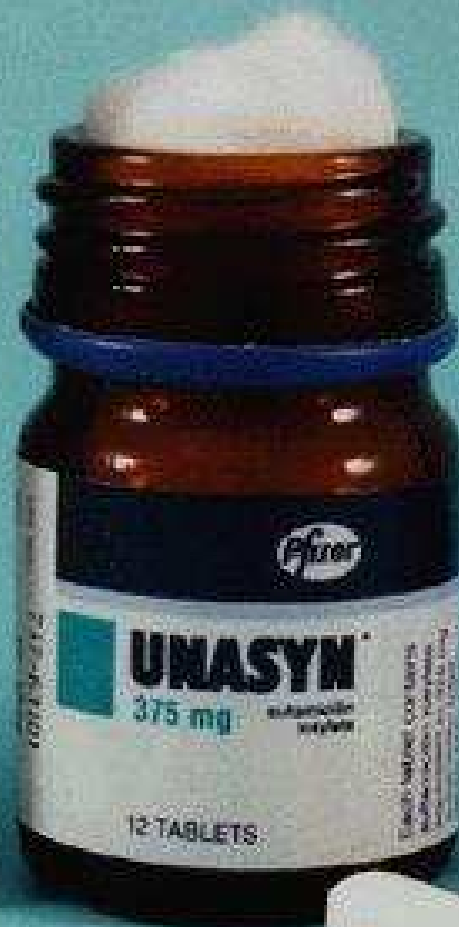
# Inhibitory betalaktamáz – 2



- 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.
- Jsou induktory, ne však selektory betalaktamáz







# 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 selektory 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 nasetkáte. 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



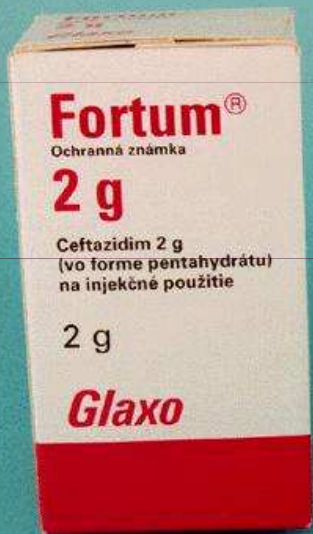


# Hlavní indikace léčby cefalosporiny 3. a 4. generace

- 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 nefermentující 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 používá ertapenem (INVANZ), který je levnější, neúčinkuje však příliš dobře na pseudomonády

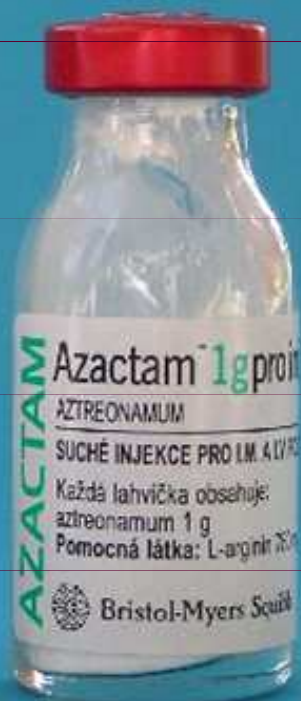
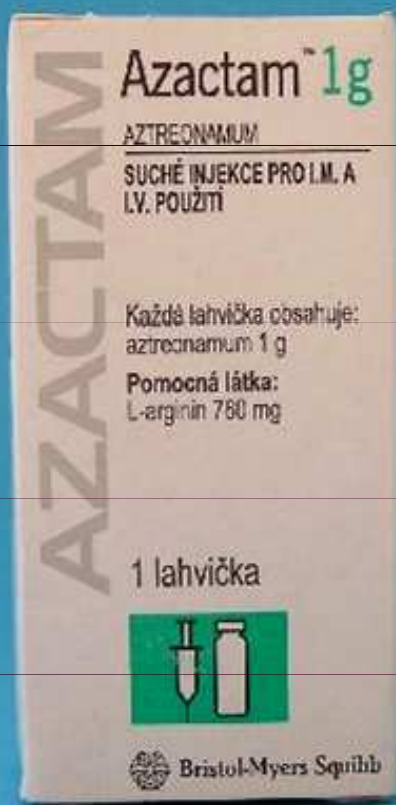


# Farmakokinetika nových betalaktamů

- 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



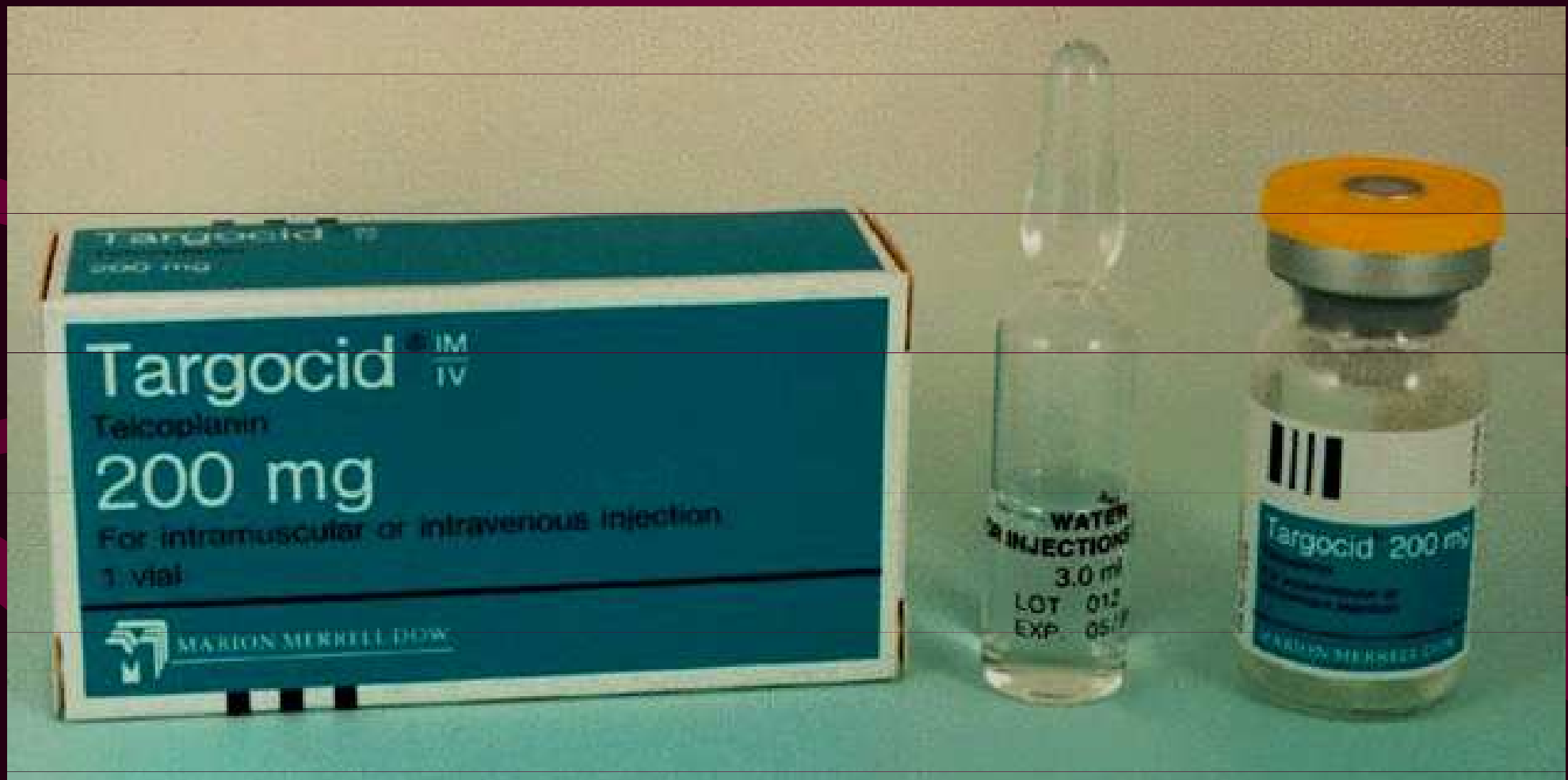
# Glykopeptidová antibiotika – 1

- 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





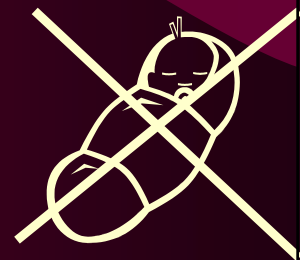
# Polypeptidová antibiotika



- 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<sup>+</sup> 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)

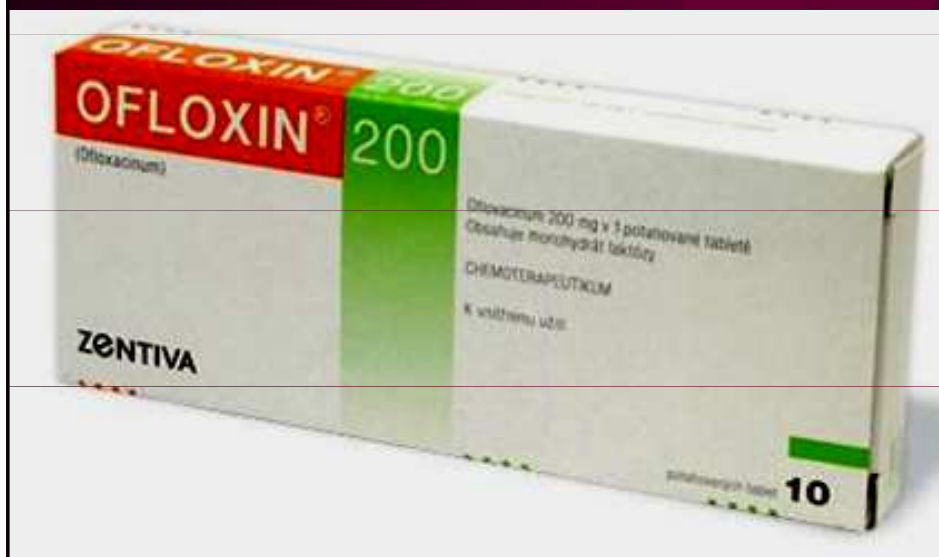
- **Ofloxacin** je lékem volby u cholery, břišního tyfu a komplikovaných salmonelových infekcí.  
Alternativní použití je podobné ciprofloxacinu, stejně je tomu i u **pefloxacinu**
- **Levofloxacin a moxifloxacin** by se použily u polyrezistentních pneumokoků, které se však u nás nevyskytují.
- **Fluorochinolony 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](http://www.caqh.org/antibioticsinfo) for more information.

CAQH