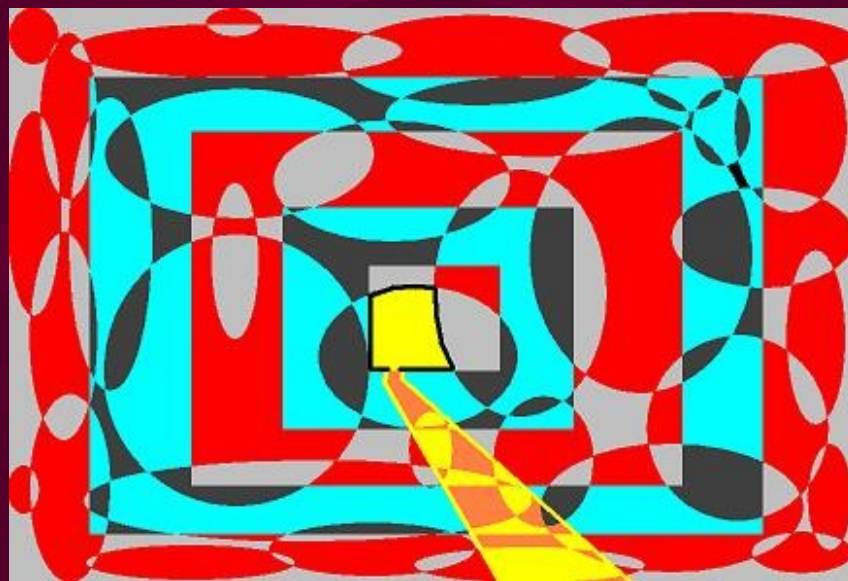


Jednotlivé skupiny antibiotik II



Základy antimikrobiální terapie – VSAT081

Týden 3

Ondřej Zahradníček

Aminoglykosidy

- Působí na úvodní fázi proteosyntézy
- Jsou **baktericidní**
- Jsou **ototoxické** a **nefrotoxické**
- Používají již se poměrně dlouho

Už ve starých dílech „Nemocnice na kraji města“ zaznamenáváme léčbu

„gentlemanovými kouličkami“ ... vlastně gentamicinovými kuličkami 😊

Synergie s betalaktamy – snížení toxicity

Některé pro toxicitu jen **lokální** (neomycin)

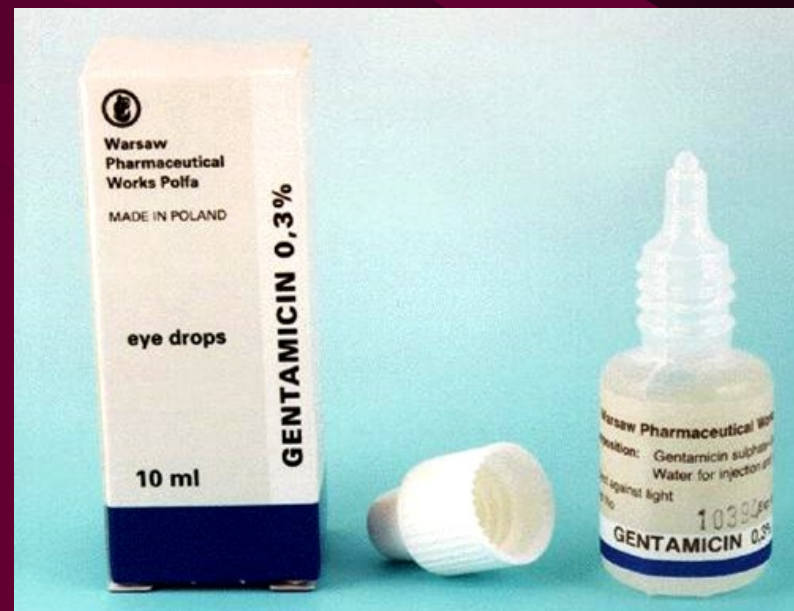
Přehled aminoglykosidů v praxi

- **Streptomycin** se v praxi používá jen jako antituberkulotikum
- **Tobramycin** a **kanamycin** se už používají jen výjimečně
- **Gentamicin** má stále své využití, stejně jako **netilmicin**, **amikacin**
- **Spektinomycin** ještě výjimečně u kapavky
- **Neomycin** s **bacitracinem** = **framykoin**

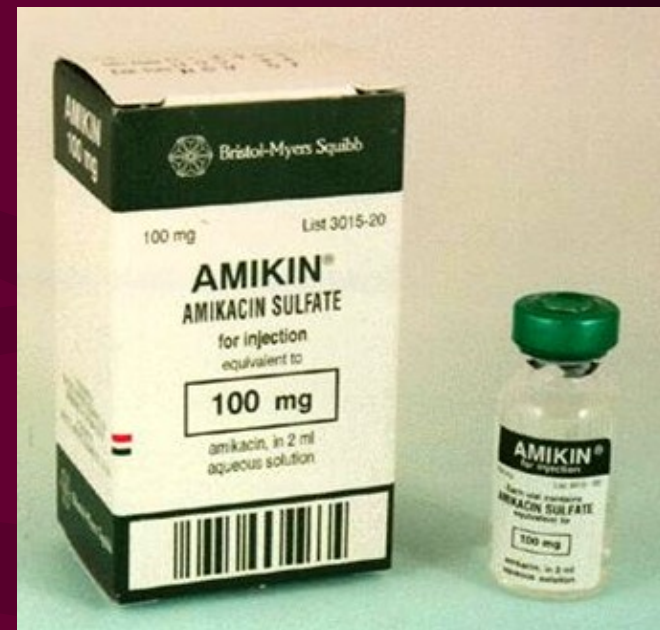
Ukázky gentamicinu



Všechny fotografie antibiotik
převzaty z AISLP na intranetu FN
USA



Různé další aminoglykosidy



Působení aminoglykosidů

E-coc. faecal.	R
Pseudomonas	(C)
Enterobacter	C
Klebsiella sp.	C
Escher. coli	C
Staph. aureus	C
Str. pyogenes	R
GEN	

U ostatních aminoglykosidů je situace podobná, i když citlivost/rezistence nemusí být vždy zkřížená a zejména amikacin je zpravidla účinnější než např. gentamicin

Farmakokinetika aminoglykosidů

- Vylučování ledvinami: 70 až 90 %
- Průnik do žluče (v % sérových koncentracích)
 - Většina 50 – 100 %, vyšší u kanamycinu
- Průnik do kostní tkáně špatný, lze řešit lokální aplikací (viz „gentlemanovy kouličky“)
- Špatný také průnik do mozkomíšního moku

Příklady praktického použití

- Kombinace betalaktamového antibiotika (například ko-amoxicilinu) + aminoglykosidu při **empirické terapii** s neznámým původcem
- K léčbě **gramnegativních infekcí**, zejména způsobovaných pseudomonádami a jinými gramnegativními nefermentujícími tyčinkami, popřípadě enterobakteriemi produkujícími širokospektré betalaktamázy
- Naopak nelze použít u infekcí působených streptokoky, enterokoky či anaeroby

Využití AGL v diagnostice bakterií

- **Krevní agar s amikacinem** – selektivní půda pro streptokoky a enterokoky, byť mohou přerůst také např. kvasinky či rezistentní pseudomonády
- Očkujeme na něj výtěry z ran. Zejména u dekubitů a bércových vředů je tato půda často nenahraditelná, bez ní bychom jednoho z patogenů (a často je to *Streptococcus pyogenes*!) vůbec neodhalili
- **Disky s amikacinem** se používají také při kultivaci anaerobních bakterií. Hledají se drobné bakterie kolem disků.

Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

- Působí na **proteosynézu**, avšak nikoli na její počáteční fázi. Všechny jsou **bakteriostatické**
- **Makrolidy a linkosamidy** jsou vhodné jen pro **grampozitivní bakterie** (až na výjimky, jako jsou hemofily a některé G- anaeroby)
- **Tetracykliny a amfenikoly** mají široké spektrum
- Tetracykliny a amfenikoly patří k **starším antibiotikům**, dnes se pro toxicitu užívají spíše méně. Naopak makrolidy se dnes až **nadužívají**.

Makrolidy a azalidy (dle Konsenzu)

- Makrolidy jsou od poloviny minulého století velmi oblíbenou skupinou antibiotik v ambulantní péči. Důvodem je relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a zejména jejich široké spektrum, které zahrnuje většinu typických a atypických původců komunitních respiračních infekcí.
- V současné době jsou v klinickém používání makrolidy se 14 členným laktonovým kruhem (**erythromycin** a jeho deriváty **roxithromycin**, **clarithromycin** a azalid **azithromycin**) a se 16 členným laktonovým kruhem (**josamycin** a **spiramycin**).

Přehled makrolidů a azalidů

- **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá málo.
- **II. generace:** roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- **III. generace:** klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED). Azithromycin je vlastně azalid, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

Poznámka: Některé prameny neuznávají dělení na generace a hovoří pouze o „starších“ a „novějších“ preparátech.

Makrolidy a azalidy (dle Konsenzu)

S výjimkou novějších makrolidů clarithromycinu a azithromycinu, které mají navíc specifický účinek na *Mycobacterium avium* complex, je spektrum účinku makrolidů in vitro téměř identické a u grampozitivních koků shodné také se spektrem účinku určitých chemicky nepodobných látek, se kterými tvoří skupinu MLS_B antibiotik (makrolidy, linkosamidy a streptogramin_B).

Z „Konsenzu“

- *„Znehodnocení antibiotik skupiny MLSB rychlým nástupem rezistence lze odvrátit pouze zpřesněním indikací makrolidů. Poučení z Japonska nebo Finska ukazují cestu, jak dát makrolidům jejich místo.“*

Indikace erythromycinu (dle Konsenzu, zkráceno)

- **Lék první volby** pro mykoplasmatické pneumonie, legionellové pneumonie infekce způsobené kampylobaktery, chlamydiové pneumonie a konjunktivitidy u novorozenců a malých kojenců, profylaxi a léčbu černého kašle a záškrtu a některé vzácnější choroby
- **Alternativa penicilinu** (při alergii) u streptokokové tonzilofaryngitidy, pneumokokových infekcí dýchacích cest
- **Alternativa amoxicilinu** (při alergii) u infekcí dýchacích cest
- **Alternativa oxacilinu** (při alergii) u povrchové infekce *S. aureus*, nelze-li použít klindamycin.
- **Alternativa tetracyklinu** u časného stadia lymeské nemoci (ECM) a některých dalších indikací

Indikace roxithromycinu a spiramycinu (dle Konsenzu, zkráceno)

- **Roxithromycin** (RULID) není lékem volby
- Je alternativou erythromycinu, penicilinových a tetracyklinových antibiotik za určitých okolností
- **Spiramycin** je lékem volby pro léčbu primární toxoplasmosy v těhotenství a makrolidem volby u astmatických pacientů léčených teofylinem či pacientů po transplantaci ledvin s cyklosporinem
- Je alternativou ostatních makrolidů, penicilinů aj. za určitých okolností



Indikace klarithomycinu a azithromycinu

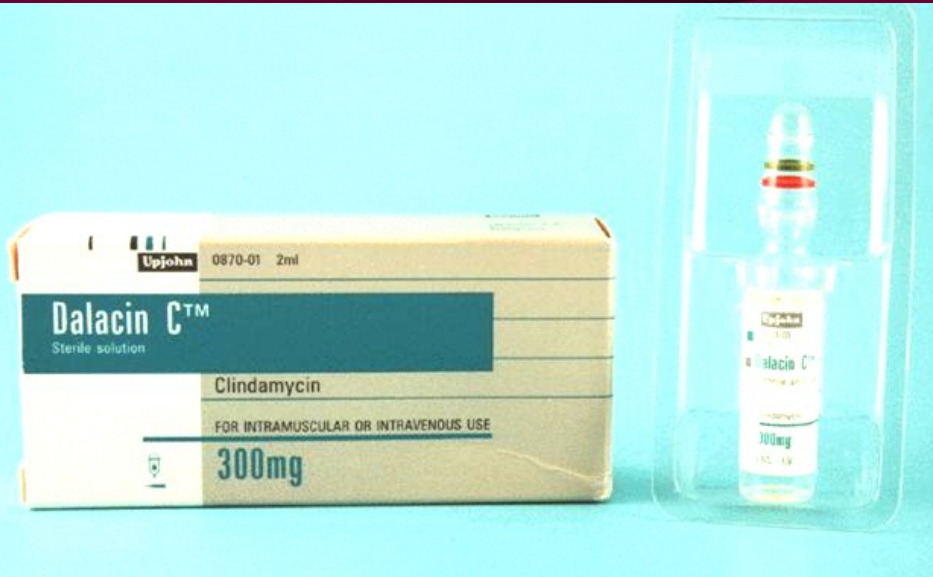
- **Klarithromycin** je lékem volby u infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibítorem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u diseminované mykobakteriízy v kombinaci s dalšími nejméně dvěma tuberkulostatiky
- **Azithromycin** není lékem volby
- Oba jsou **alternativou za podobných situací jako předchozí** (tj. některé respirační infekce, některé infekce způsobené mykoplasmaty a chlamydiemi, lymeská borrelióza)



Linkosamidy a jejich praktické použití

- Používá se linkomycin (LINCOCIN) a klindamycin (DALACIN C)
- **Rezervní antibiotika** určená zejména pro použití v orotpedii, chirurgii a stomatologii
- Velmi dobrý účinek **na většinu anaerobů** (což je i negativum – vybití běžné flóry střeva)
- Výjimkou je *Clostridium difficile* – riziko pseudomembranosní enterokolitidy

Ukázky linkosamidů



Farmakokinetika makrolidů

- Vylučování ledvinami $< 10 \%$
- Koncentrace ve žluči $> 100 \%$
- Dobrý průnik do kostí (nad 30%)
- Špatný průnik do mozkomíšního moku

Farmakokinetika linkosamidů

- Vylučování ledvinami $10 - 15 \%$
- Koncentrace ve žluči $> 100 \%$
- Velmi dobrý průnik do kostí
- Vůbec nepronikají do mozkomíšního moku

Tetracyklinová antibiotika

- Jedna z **prvních skupin** antibiotik po penicilínech
- **Tetracyklin, doxycyklin (DEOXYMYKOLIN)**
- Poměrně **široké spektrum**, málo primárních rezistencí, ale mohou být sekundární rezistence
- **Nesmějí se podávat do deseti let (vývoj zubů)**
- V mnoha indikacích **byla nahrazena** například makrolidy či chinolony
- Zůstávají však **lékem první volby** např. u brucelózy, u respiračních i urogenitálních infekcí působených chlamydiemi a mykoplasmaty aj.

Tetracykliny – ukázky



Amfenikolová antibiotika

- V humánní klinické praxi se používá jen chloramfenikol, další jsou ve veterinární praxi
- Je výrazně hematotoxický (ovlivnění krvetvorby)
- Výhodou je široké spektrum a nepříbuznost s jinými skupinami antibiotik (nejsou zkřížené rezistence)
- Významný je vynikající průnik do likvoru



Farmakokinetika tetracyklinů

- Vylučování ledvinami: TET 50 %, DOX 20 %
- Průnik do žluče nad 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: nad 30 %
- Pronikají do likvoru jen při porušených meninzích

Farmakokinetika chloramfenikolu

- Vylučování ledvinami: < 10 %
- Průnik do žluče nad 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %
- Pronikají do likvoru i při neporušených meninzích

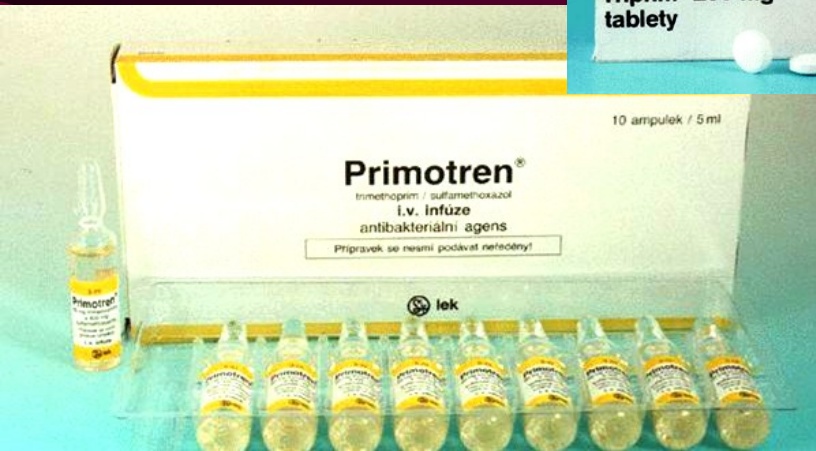
Působení MA, LI, TET, AMF

	Str. pyogenes	Staph. aureus	Escher. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter	Pseudomonas	E-coc. faecal.
ERY	C	C	R	R	R	R	R
AZI	C	C	R	R	R	R	R
LIN	C	C	R	R	R	R	R
TET	C.	C	C	C	(C)	R	C
CMP	C	C	C	C	(C)	R	(C)

Analoga kyseliny listové

- Patří sem sulfonamidy a diaminopyridiny
- Sulfonamidy: nejstarší antimikrobiální látky
- Používají se nejen jako antimikrobiální látky, ale i u některých neinfekčních chorob
- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem
- Tato kombinace (ko-trimoxazol – BISEPTOL, SEPTRIN, SUMETROLIN, NOPIL, PRIMOTREN, BACTRIM ...) je velmi levnou a oblíbenou léčbou zejména močových infekcí
- Jsou bakteriostatická a mají špatný průnik do tkání

Co-trimoxazol - ukázky



Sulfonamidy – farmakokinetika, využití

- Vylučování ledvinami 60 – 90 %
- Koncentrace ve žluči nízké
- Hůře pronikají do kostí
- Průnik do likvoru u některých relativně dobrý
- Nežádoucí účinky: poškození ledvin těžce rozpustnými krystalky sulfonamidů, alergie, GIT
- Výhodná je nepříbuznost s jinými antimikrobiálními látkami. Přesto množství rezistentních kmenů je dnes bohužel značné.
- Hodí se i pro léčbu infekcí nefermentujícími tyčinkami, nikoli však *Pseudomonas aeruginosa*!

Nitrofurantoin

- Působí na **metabolismus cukrů**. Je **bakteriostatický**
- **Nitrofurantoin** je oblíbené, levné a s jinými látkami nepříbuzné chemoterapeutikum pro močové infekce, s poměrně širokým spektrem.
- Má však závažné **nežádoucí účinky**: poruchy GIT, alergické kožní reakce, polyneuropatie, postižení plic a hematotoxicita
- Barví moč (ale i např. MH agar) na žluto, nedoporučuje se kombinace s alkoholem, moč musí být kyselá

*Nitrofurantoin Monohydrate/
Macrocrystals Capsules*



Nitroimidazoly

- Působí na **syntézu nukleových kyselin** u **anaerobních bakterií**. Kromě nich ale působí také na **protozoa** (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Ve 3 % se objevují poruchy GIT
- U nemocných s nádory vyvolávají zvýšenou citlivost na ozáření
- Používá se **metronidazol** (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL)

Nitroimidazoly – ukázky (Klion je kombinace s antimykotikem)



Další skupiny antibakteriálních látek

- **Kyselina fusidová (FUSIDIN)** , výjimečně u stafylokokových infekcí. Není s ničím příbuzná.
- **Deriváty pristinamycinu (streptograminy)** v praxi se nepoužívají. Zkřížené MLS resistance.
- **Fosfomicin (MONURIL)**, širokospektré atb, neujalo se, teoreticky lze užít u moč. infekcí
- **Linezolid (ZYVOXID)** – nové perspektivní protistafylokokové antibiotikum
- **Rifampicin** – dnes už jen proti tbc, a určitě ne k monoterapii

Děkuji za pozornost

macrolide antibiotics block the ribosomal tunnel
(<http://www.riboworld.com/collagen/xmas/xmas2005-ball14h-eng.html>)

Použitá literatura:

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

O. Lochmann: Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky

a webové materiály, zejména ze stránek České lékařské společnosti
(www.cls.cz)

