

Antibiotika v lékařské mikrobiologii

Filip Růžička

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přednáška pro II. r. VL 2015

„Válka“ s mikroby

Dekontaminace - fyzikální a chemické vlivy, působení v zevním prostředí (usmrcení mikrobů -mikrobicidní efekt)

Podpora obranyschopnosti – využívá přirozených obranných mechanismů makroorganismu

Imunizace

Probiotika, prebiotika

Životní styl

Antimikrobiální látky – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus - počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek

Antimikrobiální látky - selektivně působící jedy

Látky působící celkově:

Antiparazitární látky - proti parazitům

Antimykotika - proti kvasinkám a vláknitým houbám

Antivirotika - proti virům

Antituberkulóza - proti mykobakteriím

Antibiotika - proti bakteriím (přírodního původu)

Antibakteriální chemoterapeutika - proti bakteriím
(syntetická)

Látky působící lokálně

Antiseptika - netoxická dezinfekce povrchů těla (vč. ran)

Lokální ATB - používané pro místní aplikaci na povrchy
těla (vč. ran), p.o. ATB, která se
nevstřebávají z GIT

↓ bakteriální rezistence (možnost použít ↑ c)

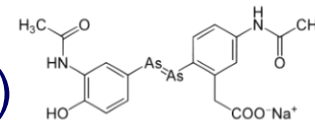
↓ toxické účinky, dráždivé a senzibilizační účinky

Využívání přírodních ATB látek od pradávna, zejména rostliny. ATB se našly v mumiích (stopy tetracyklinu), léčba ran ve středověku – plíseň a pavučiny

Éra chemoterapeutik

1909 P. Ehrlich syntetizoval salvarsan (arsfenamin)

1932 E. Domagk: prontosil → sulfonamidy



Éra antibiotik

1871 popsán antagonismus *Penicillium* sp. vs. Bakterie

1898 Honla, Bukovský - antimikrobiální účinky extraktu *P. aeruginosa*

1896 E. Duchesne (využití extraktu kultury *Penicillium* sp.)

1928-1929 Flemingův objev penicilinu.

1939 H. W. Florey a E. B. Chain izolují penicilin z kultury *P. notatum*.

1941 - 1. použití, do praxe koncem II. světové války

Pojem antibiotikum byl navržen v roce **1942 Waksmanem**

Nyní je známo >10 000 antibiotik, z nich je odvozeno >100000 polysyntetických a syntetických látek. Jen zlomek z nich se používá v klinické praxi

Antibiotika (chemoterapeutika)

Selektivní + netoxické + dostupné

Typ účinku

Baktericidní - MIC \cong MBC

Bakteriostatická - MIC \ll MBC (počítá se se spoluúčastí imunit. syst.)

Mechanismus účinku

- Inhibice syntézy bakteriální stěny: PNC, cefalosporiny, glykopept.
- Poškození syntézy cytoplasmatické membrány: peptidy
- Porucha syntézy nukleových kyselin: RIF, chinolony
- Inhibice metabolismu: sulfonamidy, trimethoprim
- Inhibice proteosyntézy: AMG, makrolidy, TET, CMP, linkosamidy

Spektrum účinku - mikroby, na které ATB teoreticky působí

Antibiotika s **úzkým spektrem** účinku

Antibiotika se **širokým spektrem** účinku

Podle chemické struktury

! názvy 1 ATB = 1 x chemický + 1 x generický + n x firemní

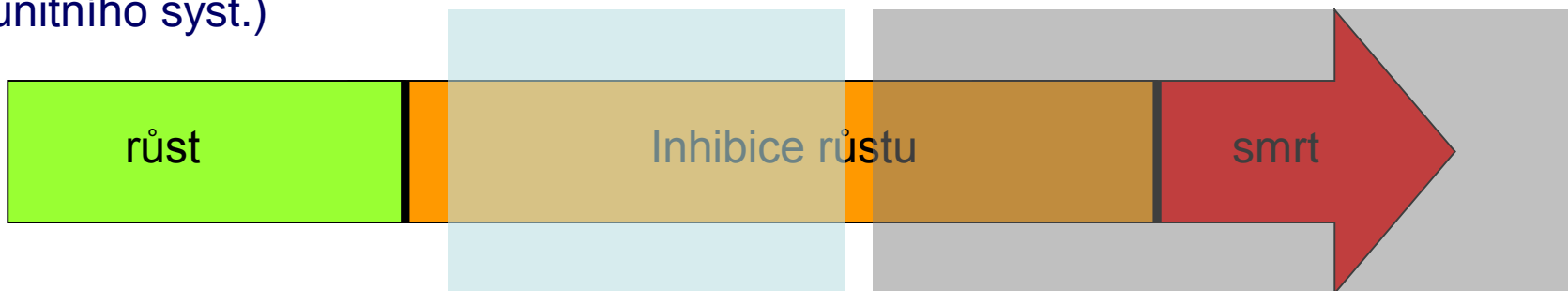
MIC – minimální inhibiční koncentrace nejmenší koncentrace inhibující růst bakterií

MBC – minimální baktericidní koncentrace nejmenší koncentrace usmrcující bakterie

Primárně bakteriostatická

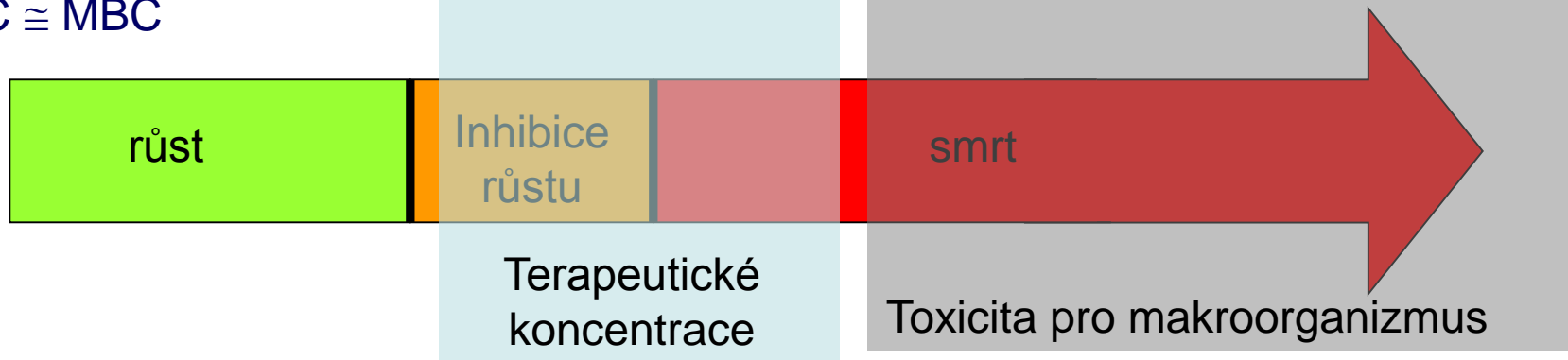
MIC <<< MBC

(počítá se spoluúčastí imunitního syst.)



Primárně baktericidní

MIC \cong MBC



Mechanismus účinku

Inhibice syntézy bakteriální stěny:

betalaktamy- peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy (blok transpeptidázy)
glykopeptidy (vazba na acyl-D-alanyl-D-alanin), bacitracin

Poškození syntézy cytoplasmatické membrány:

peptidy - polymyxin (vazba na LPS)

Porucha syntézy nukleových kyselin:

ansamyciny - rifampicin (RNA-polymeráza) , chinolony (gyrázy)

Kompetitivní inhibice metabolismu:

sulfonamidy (PABA→DHF), trimethoprim (DHF →THF)

Inhibice proteosyntézy:

aminoglykosidy (30S a 50S), makrolidy (50S), linkosamidy (50S), chloramfenikol (50S), tetracykliny (30S)

Účinek závislý na koncentraci ATB - C_{\max}/MIC

(aminoglykosidy, koloistin, metronidazol,...)

Snaha o dosažení max. plazmatické koncentrace

Zvýšení koncentrace ATB (8 – 10 x MIC) výrazně zvýší cidní efekt Aplikace méně často ve formě bolusu → vysoká hladina rychlé hubení bakterií

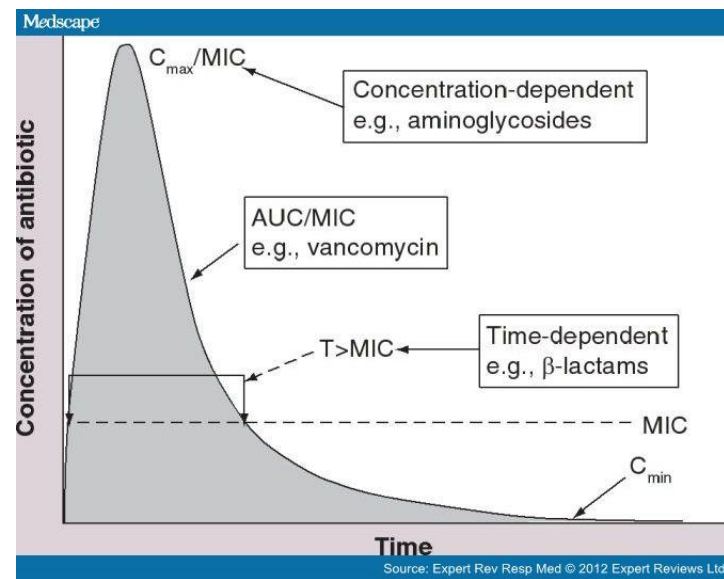
Účinek závislý na čase – $T > MIC$

(β -laktamy, makrolidy, linkosamidy, linezolid, ...)

Zvýšení koncentrace ATB neovlivní účinek

Snaha dosáhnout MIC v krvi co nejdéle

($c(ATB) > MIC$ po 40–70% času)



Účinek závislý na koncentraci v čase – AUC/MIC

(fluorochinolony, glykopeptidy, tetracykliny, ...)

Zvýšení koncentrace ATB neovlivní účinek – dosáhnout MIC v krvi po co nejdelší dobu ($c(ATB) > MIC$ po 40–70% času)

Post-antibiotický efekt (PAE)

účinek na mikroba přetrvává i po poklesu hladiny ATB pod MIC

Doba, která je třeba, aby kultura (po přenesení z média s ATB do média bez ATB) dosáhla logaritmické fáze růstu.

U ATB s dlouhým PAE (> několik hodin), lze prodloužit intervaly podávání (**β -laktamy, aminoglykosidy, fluorochinolony** aj.)

Hydrofilní ATB - **β -laktamy, aminoglykosidy, glykopeptidy** aj...

↓ distribuční objem

nepronikají membránami (ne IC patogeny)

převažuje eliminace ledvinami (v nezměněné formě)

(výjimky, např. OXA, ceftriaxon – biliární exkrece)

Lipofilní ATB - **fluorochinolony, makrolidy, RIF, CMP, tetracykliny, linkosamidy, linezolid** aj.

↑ distribuční objem

volný průnik membránami

převažuje eliminace v játrech (metabolizovány)

(výjimky, např. CIP – 60 % eliminováno renálně)

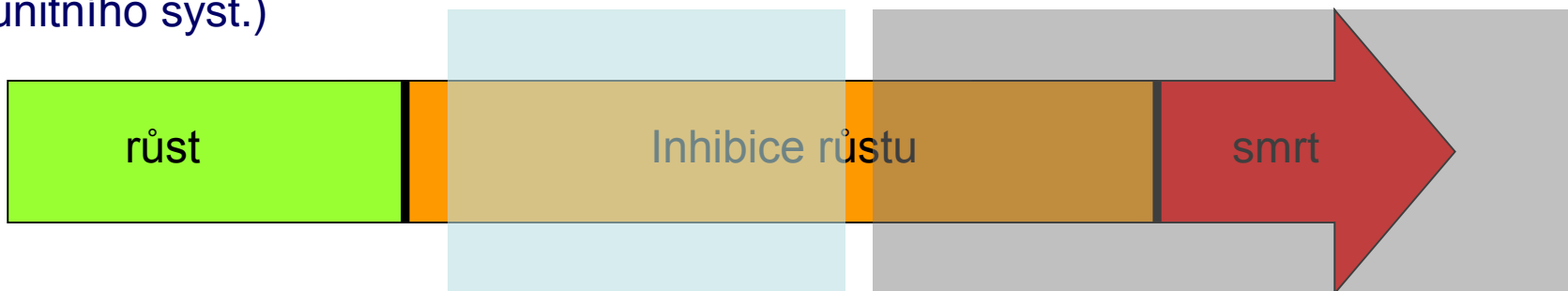
MIC – minimální inhibiční koncentrace nejmenší koncentrace inhibující růst bakterií

MBC – minimální baktericidní koncentrace nejmenší koncentrace usmrcující bakterie

Primárně bakteriostatická

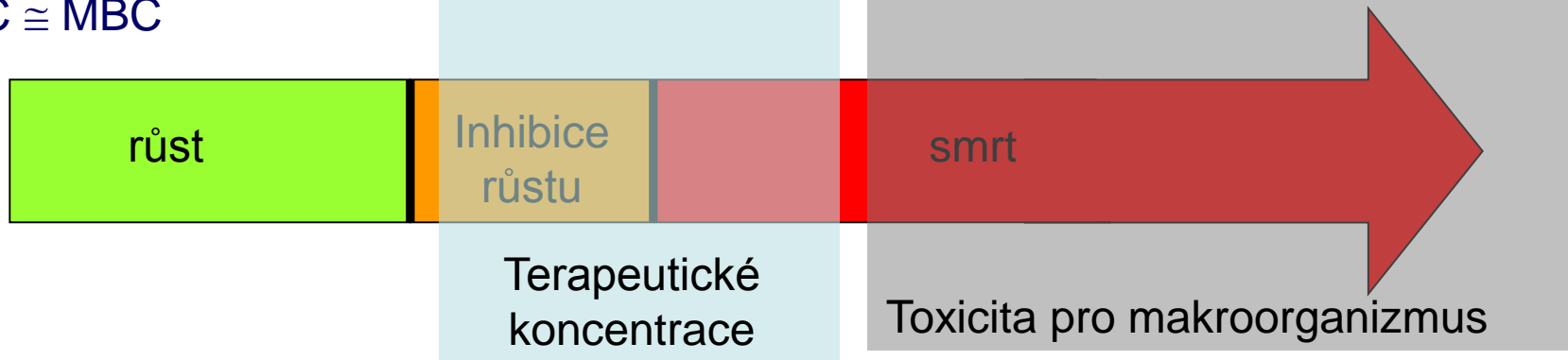
MIC <<< MBC

(počítá se spoluúčastí imunitního syst.)



Primárně baktericidní

MIC \cong MBC



Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

Primární přirozená rezistence – rezistence všech kmenů daného druhu, a to bez ohledu na event. předchozí expozici antibiotiku

(např. β -laktamová ATB nepůsobí na mykoplasmata - nemají stěnu)

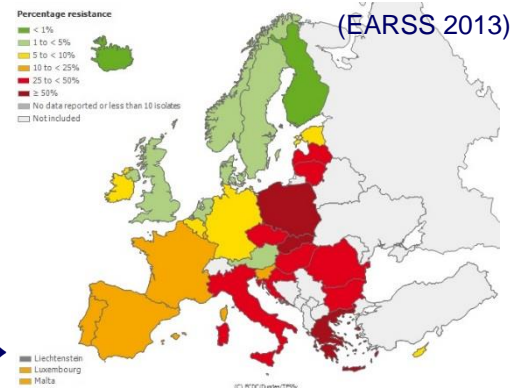
Sekundární získaná rezistence – rezistence určitého kmene, vyvolaná obvykle předchozí expozicí antibiotiku

Penicilinový typ (multiple step mutation) - po dlouhodobém podávání některých antibiotik (penicilinu)

Streptomycinový typ (one step mutation) - rychlý vznik vysoce rezistentních kmenů (streptomycin, erytromycin, linkomycin, rifampicin)

MDR (*multi-drug resistance*) -

K. Pneumoniae (FQ, AMG, CEF III.) →



Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

Mutace genu na chromozomu

Extrachromozomálního elementy (plazmid, transpozom) –
snadný přenos

Mechanismy rezistence:

- **Omezená penetrace antibiotika do bakteriální buňky**
- **Aktivní vypuzení ATB z buňky – efluxní pumpy**
- **Změna cílové struktury (receptoru) – změna PBP**
- **Metabolické změny v bakteriální buňce**
- **Enzymatická inhibice/inaktivace antibiotika**

Zkřížená rezistence - současná rezistence k ATB, která mají podobnou chemickou strukturu a stejný mechanismus účinku (oboustranně či jednostranně zkřížená rezistence)

Nežádoucí účinky ATB

Hypersenzitivita (Alergické reakce)

Pestré klinické projevy (urtika, kožní exantémy, kontaktní dermatitis, léková horečka, cévní projevy, Quinckeho edém, sérová nemoc, **anafylaktický šok**).

Biologické účinky antibiotik

Vliv na přirozenou bakteriální mikroflóru

Širokospektrá antibiotika, příp. ATB účinná na anaeroby

→ **superinfekce** (kandidy, pseudomonády, MRSA, *C. difficile* - pseudomembr. colitis aj.)

→ **dysmikrobie** GIT (dyspepsie, hypovitaminóza k),
vagina, DÚ

! Pozor na interakce s jinými léčivy !

např.: indukce jaterní metabolizace (RIF) → ↓C makrolidů, TET aj.

inhibice – cytochrom P450 - makrolidy, FQ, azoly – ↑ warfarin aj.

fyzikálně-chem. Inkompatibilita (**aminoglykosidy X cefalosporiny**)

Přímá toxicita

Lokální dráždění - bolestivá aplikace - i.m., tromboflebitis - i.v.,
GIT potíže - p.o.

Nefrotoxicita - selhání ledvin

(aminoglykosidy, polypeptidy, glykopeptidy, amfotericin B)

Hepatotoxicita

(OXA, kotrimoxazol, makrolidy, RIF, tetracykliny, nitrofurantoin aj.)

Hematotoxické účinky - poškození krvetvorby - aplastická
anémie, agranulocytóza aj.(CMP, linezolid, amfotericin B)

Kardiotoxicita (makrolidy)

Ototoxicita (aminoglykosidy)

Neurotoxicita - neuromuskulární blokáda či neuropatie

(vysoké dávky PNC, karbapenemy, FQ aj.)

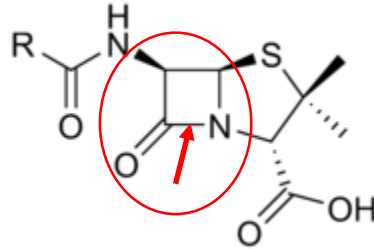
Porucha kostního a zubního vývoje (tetracykliny)

Teratogenní účinky

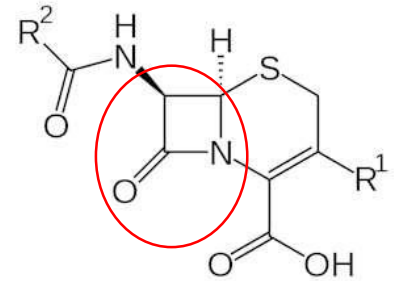
aj.

β -laktamová antibiotika

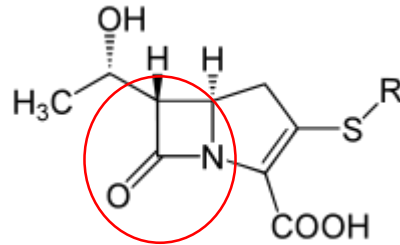
Peniciliny



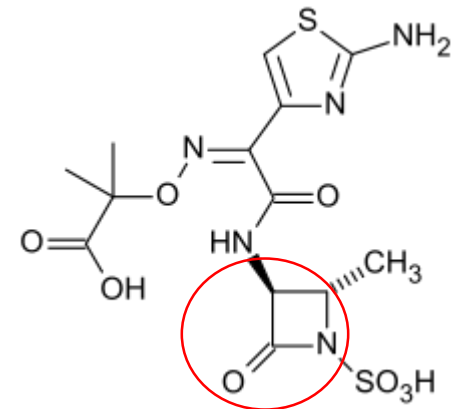
Cefalosporiny



Karbapenemy

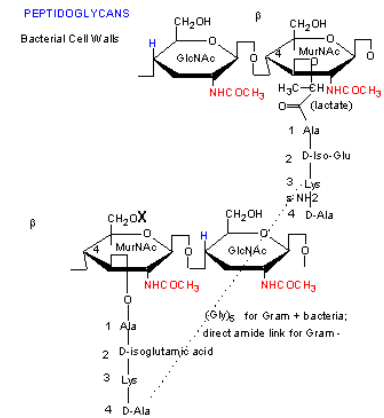
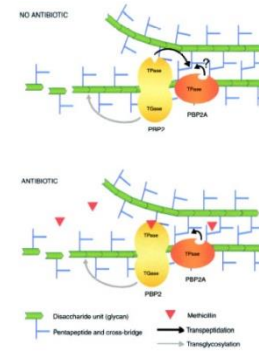
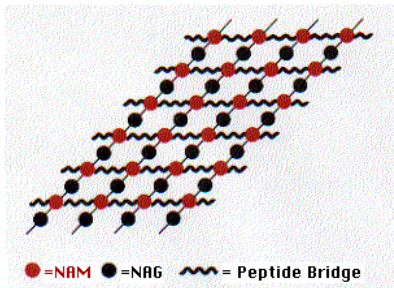


Monobaktamy



β-laktamová antibiotika

účinné proti rychle rostoucím mikrobům, které syntetizují peptidoglykanovou stěnu - **blok transpeptidázy „penicillin binding proteins“ (PBP) → inhibice synt. buněčné stěny (autolýza > syntéza stěny)**



Baktericidní účinek, ale jen na rostoucí bakterie

Minimální toxicita (CNS) a dobrá snášenlivost

X

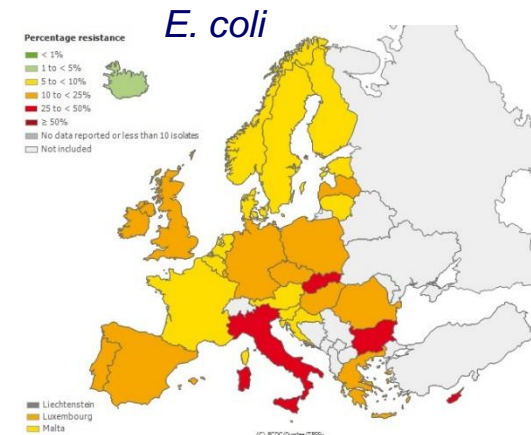
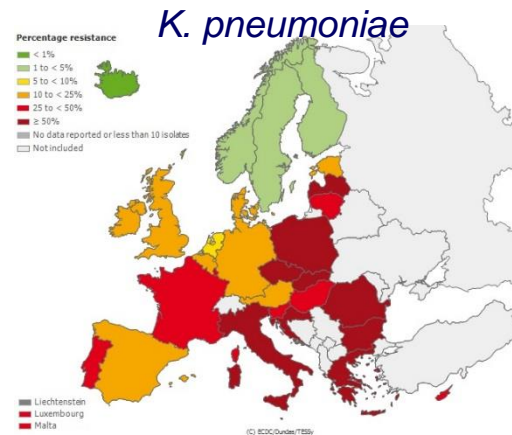
Relativně častý výskyt různých forem alergie (cca 5 %)

ŠS PNC – biologický efekt - pseudomembranózní kolitida

Významné β -laktamázy gramnegativních bakterií

- **Širokospektré β -laktamázy (ESBL = Extended Spektrum Beta – Lactamases)**. Plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, inhibovatelné k. klavulanovou
- **Amp C cefalosporinázy**
chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny (mimo 4.g.), neinhibovatelné k. klavulanovou
- **Karbapenemázy**
MBL (metalo- β -laktamázy) - hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu
KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) hydrolyzují všechny β -laktamy

Rezistence k cefalosporinům III. generace



(EARSS 2013)

Penicilinová antibiotika

Základem je kys. 6-aminopenicilánová

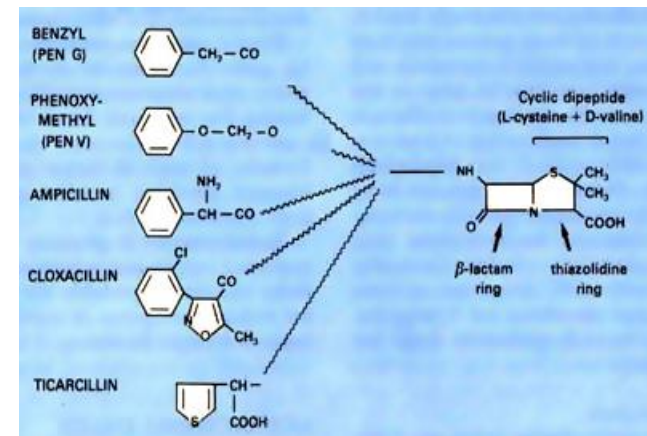
Nejpoužívanější antibiotika

- baktericidní
- rychlý nástup účinku
- krátký postantibiotický efekt
- netoxická

Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (ne pro intracelulárně se množící bakterie).

Liší se mezi sebou stabilitou v žaludečním prostředí a citlivostí na degradující enzymy a antimikrobiálním spektrem

- **úzkospektré** - klasické PNC, antistafylokokové PNC
- **širokospektré** - ampicilin, amoxicilin



Základní (přirozené) PNC

Citlivé k účinku penicilináz

Spektrum: lékem volby v léčbě infekcí způsobených **pneumokoky** a **β -hemolytickými streptokoky (A/B)**, neisseriemi (**meningogoky**, gonokoky), ***Treponema pallidum***, některé borrelie, *Corynebacterium difterie*, *Bacillus anthracis*. Citlivé jsou i některé anaeroby (***klostridia*, aktinomycety**)

Acidolabilní –podávají se parenterálně

Benzylpenicilin (Penicilin G)- (i.v. po 4 hod)

Prokain-penicilin G – (i.m. po 24 hod)

BenzathinPNC (PENDEPON) – depotní preparát –
suspenze (i.m. 1x 21 dnů – doléčování)

Acidostabilní PNC- podávají se *per os*

Fenoxymethylpenicilin (PENICILIN V)

Benzathin-fenoxymethylpenicilin (OSPEN) (6 - 8 h)

Penamecilin (PENCLLEN)

Isoxazolyl-PNC (stabilní vůči stafylokokové penicilináze)

lék volby u stafylokokových infekcí (ne **MRSA**)

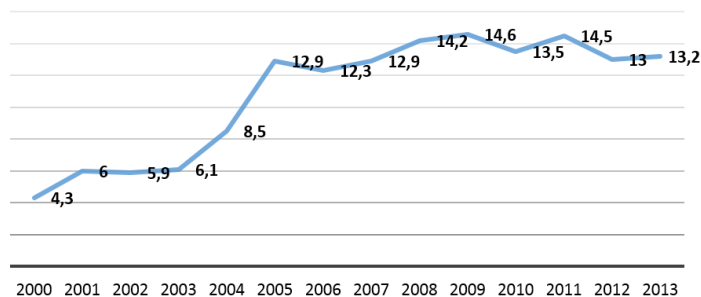
Oxacilin (PROSTAPHYLIN) – (jen inj.)

Methicilin – není v ČR k dispozici

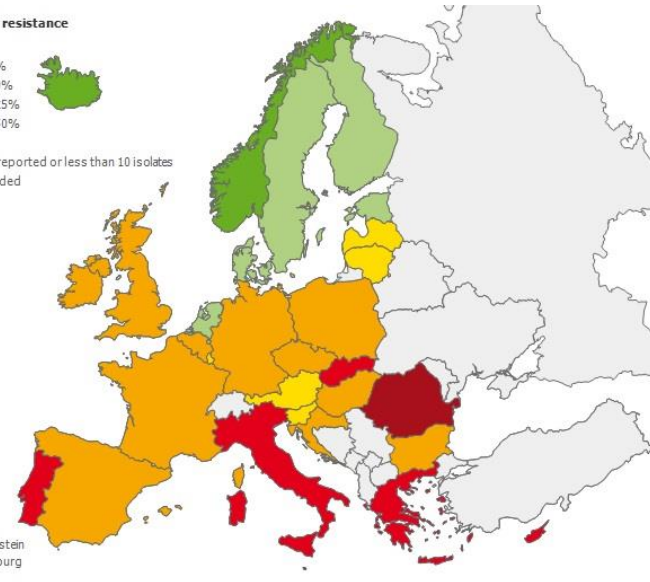
!!! **MRSA – methicilin rezistentní *S. aureus***

Změna PBP (transpeptidázy) → PBP2a
→ rezistence ke všem β -laktamům

MRSA v ČR



Percentage resistance



Často sdružená s rezistencí k jiným ATB

Širokospektré PNC

Rozšířený účinek na G - bakterie

Citlivé k β -laktamázám - kombinace s inhibítorem β -laktamáz (např. s klavulanovou kys. či sulbaktamem)

AminoPNC – ampicilin (inj.), **amoxicilin** (p.o.)

Široké spektrum vč. některých entrobakterií, hemofilů, entrokoků aj.

Indikace: inf. UG, DC, *H. pylori* aj.(dále např. IE, meningitis aj.)

často s inhibitory β -laktamáz

Klavuanová kys. + amoxycilin (AUGMENTIN)

Sulbaktam +ampicilin (UNASYN)

UreidoPNC – piperacilin (s inhibítorem β -laktamáz

tazobaktamem - TAZOCIN) jen i.v.

Širokospektré G+ i G- s účinností na pseudomonády

Indikace: pseudomionádové inf., smíšené nozokom. Infekce

KarboxyPNC – ticarcilin - (šs., i na pseudomonády) nedostupné v ČR

Peniciliny potencované inhibitory β -laktamáz

Ochrana před některými typy β -laktamáz

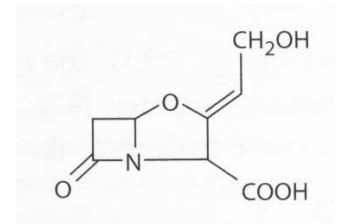
→ rozšíření spektra i na mikroorganismy produkující penicilinázu

Kyselina klavulanová

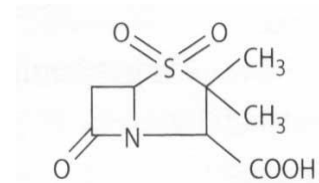
(+ amoxicilin = AUGMENTIN)

Rozšíření spektra o bakterie produkující β -laktamázy

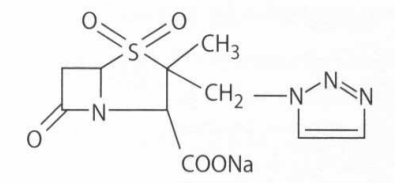
Ne ESBL, Amp C, karbapenemázy



Sulbaktam (+ ampicilin = UNASYN)

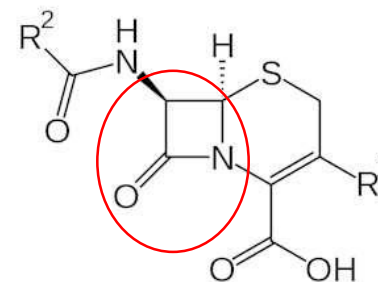


Tazobaktam (+ piperacilin = TAZOCIN)



Cefalosporiny

**kyselina 7-aminocefalosporanová –
produkty *Cephalosporium* sp.
+ semisyntetické a syntetické deriváty**



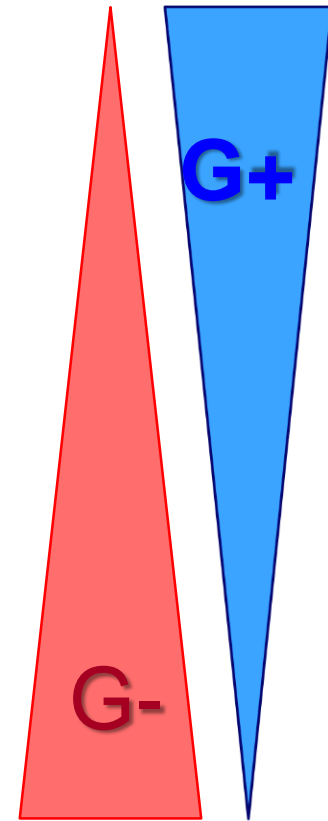
Může být zkřížená rezistence s PNC

Může být zkřížená alergie s peniciliny (7-20 %)

**Nepůsobí na enterokoky, listerie , MRSA, aneroby,
G- producenty ESBL, Amp C (mimo IV.g.), karbapenemáz**

Dělení cefalosporinů a spektrum účinku

- I. generace** – vyšší účinnost zejména na **G+** bakterie (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky), méně na **G-** (neisserie, *E. coli*, *Klebsiella* sp.)
 - II. generace** - rozšířené spektrum, účinnost na **G+** a některé **G-** bakterie (hemofily, *E.coli*, *Klebsiella* ...)
 - III. generace** - účinnost především na **G-** (některé i na *Psae*), méně účinné na **G+** (streptokoky)
 - IV. generace:** relativně vyrovnané spektrum, účinnost zejm. na **G-** i *Psae* a na producenty některých (AMP C) a na **G+** (vč. stafylokoků)
- Cefalosporiny** účinné i na **MRSA** (jinak podobné spektrum jako III. generace cefalosporinů)



I. generace – relativně úzké spektrum - působí na **G+** koky (vyjma enterokoky a MRSA) a slabě na některé **G-** (část enterobaktérií, *neisserie*) (uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání)

Perorální - **cefadroxil** (DURACEF), **cefalexin**(CEFACLEN)

Injekční - **cefazolin** (KEFZOL) chirurgická profylaxe

I. - II. generace - **cefaclor** (CECLOR) (p.o.)

II. generace - vyšší stabilita k beta-laktamázámspektrum rozšířeno na některé **G-** tyčky a hemofily (vyjma pseudomonád), příp. anaeroby (uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání)

Injekční - **cefuroxim** (ZINACEF)

- **cefoxitin** (MEFOXIN) + anaeroby

Perorální - **cefuroxim axetil** (ZINNAT)

Cefalosporiny III. generace

- odolné k β -laktamázám (ne AMPC a ESBL), rezervní ATB - závažné infekce (zejména nozokomiální)

Cefotaxim (CLAFORAN) spektrum především G- , určitá účinnost i na G+ (stafylokoky, pneumokoky), borrelie
Dobrý průnik do CNS (při zánětu)

Ceftriaxon (ROCEPHIN, LENDACIN) podobný jako cefotaxim

Protipseudomonádové cef. III.g.

Ceftazidim (FORTUM) více na G- i na Psae (pro těžké NI)
méně na G+

Cefoperazon (CEFOBID) + **sulbaktam** (SULPERAZON)
působí na G- i Psae a částečně i G+

IV. generace cefalosporinů

Léčba závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunoprese, neutropenie).

Spektrum: na **G- bakterie** včetně **Psae** a bakterií rezistentních k III. generaci CEF (některé betalaktamázy - AMP C), na rozdíl od III.g vyšší efekt i na G+ (hl. **stafylokoky**)

parenterální – **cefpirom** (CEFROX), **cefepim** (MAXIPIM)

Cefalosporiny účinné i na MRSA

ceftarolin (ZINFORO)

jak cef. III.g. + **MRSA** ! a **pneumokoky** rezist. k PNC

Jiná betalaktamová antibiotika

Karbapenemy - odolné k většině β -laktamáz,
Širokospektré, vč. anaerobů (vyjma intracel. bakterií,
MRSA, většiny enterokoků, *S.maltophilia*...).

Rezervní léky pro těžké, nozokomiální, polymikrobilání
nebo multirezistentní infekce. Jen injekční formy.

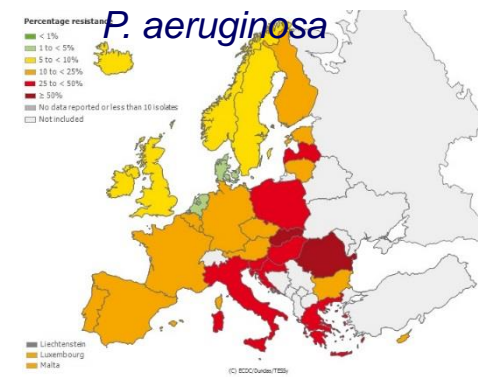
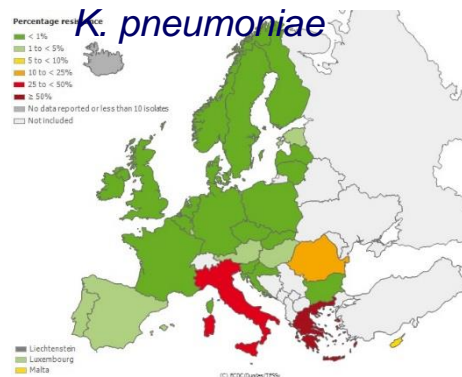
Imipenem+cilastatin (kompet. inhib. ren. dehydropeptidázy) (Tienam) - G+ i
G- včetně kmenů ESBL a AMP C a většina Psae, anaeroby
Meropenem (MERONEM) podobné spektrum jako IMI

↓ G+, ↑ Psae

Ertapenem (INVANZ) podobné spektrum jako IMI,
↓ Psae a GNFB

Karbapenemázy rezistence

(EARSS 2013)



Monobaktamy

Odolné k většině β -laktamáz G- bakterií

Spektrum: G- bakterie včetně pseudomonád

Nepůsobí však na G+ a na anaeroby

Aztreonam – v ČR jen ve formě inhalační na léčbu pseudomonádových infekcí u CF

Aminoglykosidy

Blok **proteosyntézy** (interference s vazbou formylmethionyl tRNA na 30S podj. ribozomu → blok iniciačního komplexu) - **baktericidní** při vyšší dávce

↑ **PAE** (PostAntibiotický Efekt) u G- bakterií – aplikace 1x denně

Závislost účinku na koncentraci

Nevstřebávají se z GIT – jen parenterální aplikace

Spektrum: G- infekce (**entrobakterie**, **pseudomonády**; včetně kmenů produkujících beta-laktamázy), **stafylokoky** (vč. **MRSA**), **mykobakteria**.

Omezený úč. na **streptokoky** či **entrokoky** (jen v komb. s β -laktamy).

Nepůsobí na **intracel. patogeny**, na **anaeroby** (vstup do buňky aktivní transport přes vnitřní část membrány, závislém na O_2).

↓ efekt na biofilm a opouzdřené mikroby.

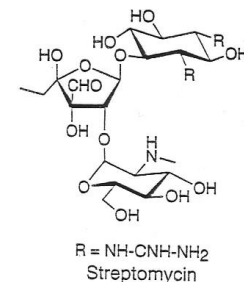
Synergické kombinace: PNC, CEF, aj. (s β -laktamy aplikovat odděleně)

Hlavní indikace: septické stavy, infekce DCD (v kombinaci), těžké uroinfekce (pyelonefritidy), IE, ortopedické a chirurg. inf.

Vyjma UG inf. používat v kombinaci

Značná **toxická: nefrotoxická** (renální tubuly) – závislá na čase
ototoxická (vláskové bb.)

Vhodné **monitorování hladin** (účinek i toxicita – korelace s plazm. konc.)



Aminoglykosidy s vymezenou indikací:

Streptomycin – antiTBC 1. řady, IE, zoonózy (brucelóza, tularémie, mor....)

Kamanycin či **neomycin** – toxické – jen lokální podání

Spektinomycin – (statický)- *N. gonorrhoeae* (kapavka)

Silně účinné novější AG:

Gentamicin – **G+** (stafylokoky) i **G-** (*Psae*, enterobakterie)

Netilmicin – podobné spektrum, nižší tox.

Tobramycin – inhalační na léčba *pseudomon* infekcí plic

Amikacin - (AMIKIN) – rezervní ATB

u **G-** nebývá zkřížená rezistence s GEN
širší spektrum, vč. ↑ rezist. **G-** (*Psae*), mykobakt.

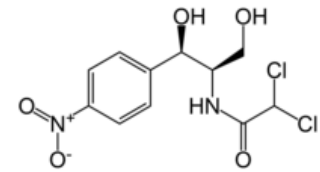
Pozn.:

Streptomyces sp., *Actinomyces* sp.

Micromonospora purpurea (gentamicin)

Amfenikoly (Chloramfenikol)

(*Streptomyces venezuelae*)



Inhibice proteosyntézy – vazba na 50S podj. ribozomu
→ blok peptidyltransferázy - **bakteriostatický**

Širokospektrý: G+ i G-, anaeroby, intracelulární mikroorg.
(mykoplazmata, chlamydie, ricketsie)

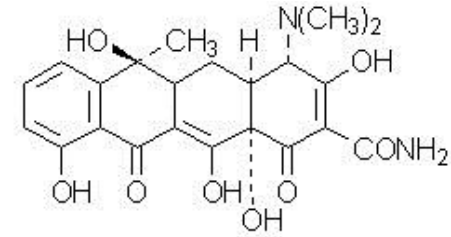
Dobrý průnik do buněk, tkání, abscesů, **prostup do CNS**

Indikace: purulentní meningitida (meningokok, pneumokok),
polymikrobiální infekce (absces), abscesy CNS.
Alternativa u salmonel (břišní tyfus), hemofilové
epiglottitidy, pertusse...

↑↑↑ **toxická: Hematotoxicita** - myelosuprese (závislá na dávce a délce podávání); aplastická anémie (irreversibilní, nezávisí na dávce - imunotoxický mechanismus, predispozice)

„ Gray baby syndrom“

Tetracykliny



Blok proteosyntézy

(blok vazky aminoacyl-tRNA) – **bakteriostatické**

Široké spektrum: G+ i G-, spirochety (borrelie intracel. patogeny (mykopl., chlamydie, ricketsie ...), některá mykobakteria, někteří prvoci (toxoplazma, plazmodia, babesie)

Vstřebatelné z GIT – na lačno (>1,5 h), ne mléko a antacida
(Ca²⁺, Al³⁺...)

Nežádoucí účinky: GIT: nauzea, zvracení,
hepatotoxicita, fotosensibilisace,
ukládání tetracyklinů do kostí a do zubů

Indikace: lék volby u inf. způsobených mykopl., ureaplazmaty, chlamydiemi, ricketsiemi (atypické pneumonie, inf. UG) a borreliemi. Zoonózy (brucelóza, tularémie, leptospiróza).

I. generace: Tetracyklin (4 x denně)

II. generace: farmakologicky výhodnější

Doxycyklin (DEOXYMYKOIN, DOXYBENE....)

↑ poločas (2 x denně)

Minocyklin (1x denně)

Glycylcykliny (mechanismus účinku – jak TET, ↑ odolnost)

Spektrum: G+ (vč. **MRSA** a **VRE**) i některé **G-**

včetně multirezist. G- bakterie (ESBL, AmpC, KPC aj.), **anaeroby**

↓ účinek na **pseudomonády** a **Proteus** sp.

Tigecyklin (TYGACIL)

Indikace: alternativa u nezávažných polymikrob. infekcí s anaeroby a polyrezistent. inf.

Linkosamidy (*Streptomyces lincolnensis*)

Blok proteosyntézy (jak makrolidy)- primárně **bakteriostatické**

Linkomycin

Klindamycin (DALACIN) (výhodnější farmakokinetika)

Spektrum: G+, zejm. **stafylokoky, streptokoky, anaeroby.**

Dobrý průnik do **tkání** (vč. **kostí, šlach a kloubů**) i **abscesů**

Indikace: osteomyelitidy, stafylokokové a streptokokové infekce, smíšené a anaerobní (nitrobřišní, DC), akné plynatá sněť, toxický šok (blok proteosynt. → ↓ tox.)

Nežádoucí účinky: pseudomembranosní kolitida (*C. difficile*), hepatotoxicita, aj.....

Rezistence MLSB: alterace vazebného místa (metylace rRNA)
→ rezistence k makrolidům, linkosamidům a streptograminům

Makrolidy (*Streptomyces erythreus*)

Blok proteosyntézy na 50S
(brání uvolnění tRNA) - **bakteriostatické**

Účinek závislý na čase

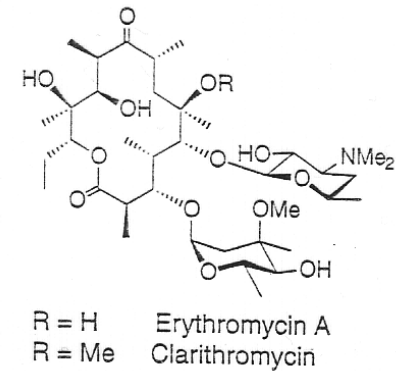
Široké spektrum: G+ (stafylokoky, streptokoky, korynebakterie, pneumokoky), **G-** (gonokoky, brucely, bordately, kampylobaktery a helicobaktery), treponemata, intracel. parazité (legionelly, mykoplasmata, chlamydie, ricketsie) prvoci (entameby, lamblie, toxopl.)

Podání P.O.

Dobrý průnik do tkání (mimo CNS)

Nežádoucí účinky:

GIT (nauzea a zvracení), hepatotoxicita, alergie



Krátkodobé – ↓ poločas (3-4 x d), GIT problémy

Erytromycin (EMU-V, ERTHROCIN)

Spiramycin (ROVAMYCIN) - toxoplazmóza

Oleandomycin, Josamycin

Střednědobé - lepší snášenlivost, ↑ poločas, ↓ toxicita, širší spektrum

Klaritromycin (KLACID) 2 x d

Roxitromycin (RULID) 3 x d

Dlouhodobé

Azalidy - Azitromycin (SUMAMED, AZITHROX) 1 x 3 dny

Indikace:

Inf HDC i DCD (chlamydie, mykopl., staf., strp, legionářská nemoc, hemofily?), náhrada za penicilin u streptokoků, brucelóza, pertusse, difterie, legionelóza, listerióza, borelióza, kamylobakt. a helikobakter (s inhib. protonové pumpy), prvoci (entameby, lamblie, toxoplazmy) aj.

ATB příbuzná makrolidům

Streptograminy

Qinpristin/dalfopristin (SYNERCID) - směs (30:70) i.v.

Indikace: **G+** (VRE, MRSA)

Macrolide-lincosamide-streptogryuamin B (MLS) resistance

Oxazolidinony

Linezolid (ZYVOXID) – p.o., i.v.

Indikace: **G+** (VRE, MRSA, PNC-rezistentní streptokoky),
pneumonie (↓ toxinů - PVL), infekce měkkých tkání

Polypeptidy

Poškození **buněčné membrány** - **baktericidní**

↑ **toxická** (nefrotoxická)

POLYMYXINY (*Bacillus polymyxa*) - kationický detergent

Spektrum: pouze na **G-** tyčinky včetně **pseudomonád**

Ne **intracel. patogeny**

Prim. rezistence: *Proteus*, *Serratia*, *Providentia*,
Morganella a *B. cepacia*, aj.

Indikace: polyrezist **entrobakterie** a **pseudomonády**

Colistin (polymyxin E) – I.V., lokálně (0 resorbce z GIT)

Polymyxin B - ↑ **toxická** → jen lokální použití

BACITRACIN (*Bacillus subtilis*)

Spektrum: **G+** bakterie včetně **MRSA**

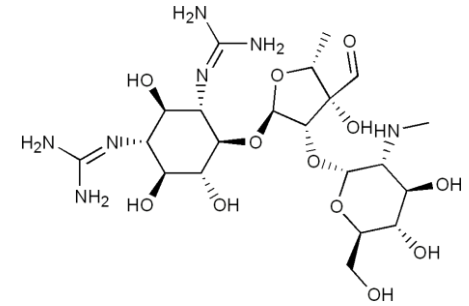
↑ **toxická** → jen lokální použití

→ kombinace s neomycinem (FRAMYKOIN, PAMYCON)

Ansamyciny (*Streptomyces mediterranei*)

Inhibice syntézy m-RNA (inhib. bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy)

→ **baktericidní**



Rifampicin

Rifabutin (↑ na mykobakteria)

Rifamixin (nevstřebatelná forma) – p.o., lokálně v masti

Spektrum: Širokospektrý účinek **G+** i **G-**, mykobakteria, intracel. mikroby (chlamydie, mykoplazmata, rickettie, legionely)

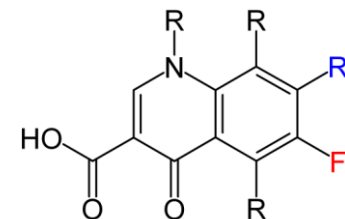
P.O. , I.V. i lokální formy, průnik do CNS, úč. na biofilm

Nízká toxicita (hepatotox.), moč a další sekrety oranžové

Rezistence: změny afinity polymerázy či pokles vstupu proti rezistenci – **vždy v kombinaci !**

Chinolony / fluorchinolony

(chemoterapeutika)



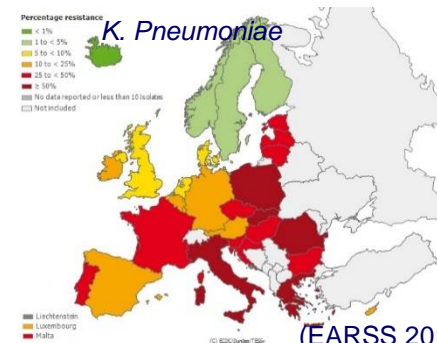
inhibice bakteriální gyrázy (topoisomeráza II a IV)
– **baktericidní účinek závislý na koncentraci i na čase, ↑ PAE**

Široké spektrum: G- (enterobakterie, *H. influenzae*) u
II. g. I pseudomonády, mykobakterie, intracel. parazité
(legionelly, mykoplasmata, chlamydie, rickettsie),
omezeně proti některým **G+**. U IV g. - anaeroby.

Podání P.O. i I.V. (inkompatibilita s b-laktamy) dobrá
biologická dostupnost

Nežádoucí účinky: ↓ toxicita (hepatotox.), relativní KI v
dětském věku - poškození kloubních chrupavek,
možnost superinfekce GIT

Rezistence je v různém stupni zkřížená s
ostatními chinolony (mutace DNA gyrasy)



1. generace

Kyselina nalidixová a oxolinová – jen infekce UG

úzké spektrum: **G** - (enterobakterie), nedostupné v ČR.

1-2. generace

Norfloxacin (NOLICIN) - **Spektrum: G** - (ente↓robakterie),

Indikace: infekce UG (vč. kapavky)

2. generace

Ciprofloxacin (CIPLOX)

Spektrum: G - (vč. pseudomonád), intracel. parazité, mykobakteria,
omezeně **G+** (ne streptokoky, pneumokoky, anaeroby, MRSA)

Indikace: pseudomonádové otitidy, infekce UG, inf. DC,
systémové bakteriální inf., profylaxe a léčba antraxu, GIT
(s./s./camp.)

Ofloxacin (OFLOXIN) – lepší vstřebávání, ↓ úč.;

4. generace

Moxifloxacin (AVELOX) – „respirační chinolony“

Indikace: infekce DC (pneumoniae, bronchitidy) – alternativa !

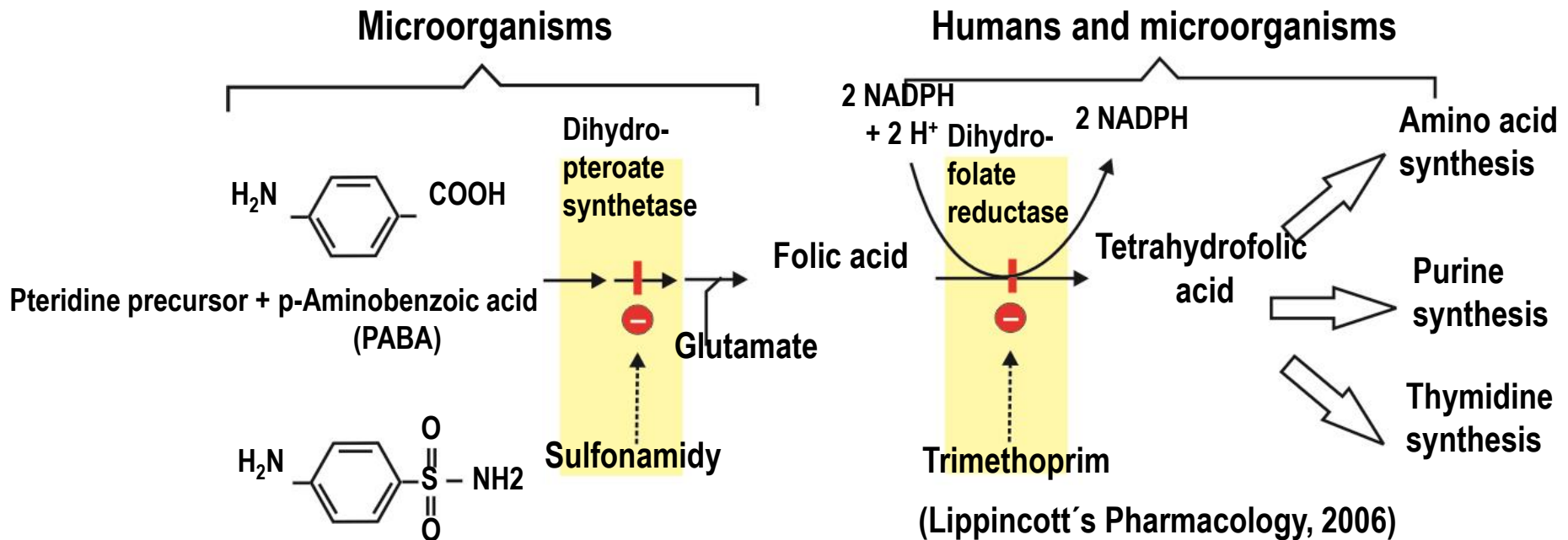
Spektrum: respirační patogeny - chlamydie, mykoplazmata,
hemofily, legionely, streptokoky (rezist. pneumokoky) a anaeroby

Ne na pseudomonády, ↓ úč. na enterobakterie

Antagonisté kyseliny listové

Sulfonamidy

podobné kyselině p-aminobenzoové (PABA) – kompetitivní inhibitor (folát: bakterie syntetizují X lidé z potravy)



Inhibitory dihydrofolát reduktázy - inhibice bakteriální >>> savčí
trimetoprim
pyrimethamin

Sulfonamidy (chemoterapeutika) - ↓ používání

Kompetitivní inhibice PABA →

inhibice syntézy kys. listové → inhibice syntézy NK
baktericidní

Krátce působící (absorpce z GIT)

Sulfadiazin + pyrimethamin = léčby toxoplasmózy

Sulfamethoxazol + trimetoprim = **cotrimoxazol**

Dlouze působící (absorpce z GIT) - **Sulfamethopyrazin**

↓ absorpce z GIT - **Sulfasalazin** (m. Crohn či ulcer. kolitida).

Lokální - **Sulfathiazol**

Spektrum: některé **G+** a **G-** bakterie (inf. UG), chlam., nokardie

Nežádoucí účinky: nefrotoxické (v kyselém pH precipitují – krystalurie), alergie, hematopoetické poruchy (hemolytická anemie, Granulocytopenie, trombocytopenie)

Častá rezistence (změna enz., mutace-↑ PABA, inaktivace)

Trimetoprim - účinnější než SA

Užíván samotný u akutních infekcí moč. traktu.

Nežádoucí účinky - deficit folátu (↓ hemopoéza)

+ sulfmethoxazol (5:1) = synergie,

možnost užít ↓ dávky, ↓ NÚ, ↓ resistance

Cotrimoxazol (BISEPTOL)- baktericidní

Širokospektrý účinek: **G+** i **G-** (vč. pseudomonád)...

Indikace: inf. DC, UG, nokardióza,

Pneumocystis jirovecii

Nežádoucí účinky: nefrotox., ↓ hemopoéza

Nitrofurany (chemoterapeutika)

Blok proteosyntézy i poškození DNA - **bakteriostatické**

Nitrofurantoin (FURANTOIN) (vyšší aktivita na anaeroby)

Indikace: inf. močových cest **G-** (entrobakterie) i **G+** koky
↑ **nežádoucí účinky:** GIT, pneumonitis, neurotox,
hemolytická anemie, alergie

Nitroimidazoly

Účinek: ? redukce nitroskupiny na tox. metabolity - **cidní**

Indikace: léčba anaerobních a smíšených infekcí a *C.difficile*
antiparazitární účinek (*Trichomonas vaginalis* a
Entamoeba)

Metronidazol (METRONIDAZOL, EFLORAN)

Ornidazol (AVRAZOR)

Ostatní chemoterapeutika

Dapson - inhibice syntézy NK (jako sulfonamidy) -
bakteriostatický

Indikace: *M. leprae*, *Pneumocystis carinii*, babesie,
plazmodia

Antituberkulotika

Isoniazid - inhibice syntézy buněčné stěny (↓ kys. mykolové)
bakteriostatický - cidní

Pyrazinamid - baktericidní

Ethambutol - inhibice tvorby RNA –**bakteriostatický**

Terapie TBC

dlouhodobá (min. 6-12 měs)

vždy **v kombinaci** spolu s ATB (rifampicin, streptomycin, kanamycin, amikacin, ofloxacin aj....)

↓ rezistence, synergie, zasažení všech mykobakterií
(intra i extracel.)

AntiTBC

První řada (Nižší toxicita, vysoká aktivita):

rifampicin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, pyrazinamid

Druhá řada (nižší účinnost, vyšší toxicita):

PAS, kanamycin, cykloserin, viomycin, amikacin

Zásady antimikrobiální terapie

Filip Růžička

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přednáška pro II. r. VL 2015

ATB základní

ATB první volby

ATB alternativní

ATB rezervní

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB**
- 2) Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta**
- 4) Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)**

Volba ATB ve vztahu k typu a citlivost mikroba

Empirická terapie - ? mikrob i jeho citlivost

- typ infekce (očekávaný původce, znalost etiologie)
- místo (komunitní x nozokomiální, cestovní anamnéza),
- stav pacienta (věk, imunita)
- aj....

Možno zahájit terapii širokospektrými ATB či kombinací pokrývající G+ i G- . (zvl. u možných polymikrobiálních infekcí)

Intervenční léčba – schéma postupného používání ATB

Získat odběr před zahájením léčby, je-li to možné!

Cílená terapie – výhodnější

znalost typu a citlivosti mikroba

Někdy lze předvídat citlivost na ATB dle druhu mikroba
(SRPY)

Obvykle je nutno testovat citlivost (stanovení MIC a MBC)

Nejčastější metody testování citlivosti

Kvalitativní

Disková difusní metoda

technická jednoduchost, cenová dostupnost, kontaminace

X

vyšší nároky na standardizaci, kvalitativní hodnocení
(nezjistíme MIC)

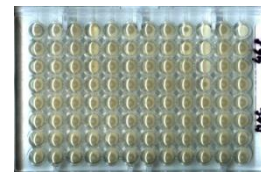


Kvantitativní:

Minimální inhibiční koncentrace - nejnižší koncentrace inhibující růst testovaného mikroba

Minimální baktericidní koncentrace - nejnižší koncentrace schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu

Diluční metody (agar, bujón)



Mikrodiluční mikrometody

Testy s gradientem ATB (např. E-test)



Výsledky testování a jejich interpretace

Hraniční koncentrace (breakpoint)

definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC daného kmene kategorii citlivý/rezistentní/hraničně citlivý (citlivost závislá na dávce)

Mikrobiologické BP - distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh

Farmakologické BP - farmakologické vlastnosti přípravku

Klinický BP - klinická účinnost

Citlivý – kategorie přípravků použitelných pro léčbu; po splnění dalších kritérií -, bez prokazatelného mechanismu rezistence

!!! citlivost *in vitro* ne vždy koreluje s citlivostí *in vivo*

Hraniční citlivost (citlivost závislá na dávce) – riziko léčebného selhání, přítomen určitý stupeň přirozené nebo získané R → zvýšení dávkování

Rezistentní – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané rezistence

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB**
- 2) Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta**
- 4) Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)**

Místo a charakter infekce

Závažné infekce – baktericidní ATB

Průnik ATB do místa infekce - bariéry

Vazba na plazmatické bílkoviny (↓ průnik endotelem kap.)

Liposolubilita – průnik přes bariéry (hemato-encefal. bariéra)
i do buněk (intracelulární infekce)

Velikost molekuly - Nízkomolekulární – větší přestup

Způsob vylučování ATB

Biofilmové infekce

Přítomnost ložiska

Intra / extracelulární patogeny

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
- 2) Místo a charakter infekce
- 3) Stav pacienta
- 4) Bezpečnost ATB
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Vliv stavu pacienta na volbu ATB terapie

Imunitní systém: podílí se na eliminaci infekčního organismu
(zejména u bakteriostatických ATB)

Imunosuprese → baktericidních ATB, vyšší dávkování,
delší doba léčby

Renální či jaterní dysfunkce - kumulace ATB

Špatná perfuse: diabetici - ↓ cirkulace DK - ↓ ATB - obtížná
léčba bérc. vředů

Věk: novorozenci (↓ ren. a hep.eliminace) – ↑citlivost na tox.
účinky (CMP, SAM)

do 8 let – ne tetracykliny (růst kostí, zuby).

Těhotenství a laktace: !!! ATB prostupující placentou a do
mléka

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
- 2) Místo a charakter infekce
- 3) Pacient
- 4) **Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Hypersenzitivita (Alergické reakce)

Pestré klinické projevy (urtika, kožní exantémy, kontaktní dermatitis, léková horečka, cévní projevy, Quinckeho edém, sérová nemoc, **anafylaktický šok**).

Biologické účinky antibiotik

Vliv na přirozenou bakteriální mikroflóru

Širokospektrá antibiotika, příp. ATB účinná na anaeroby

- **superinfekce** (kandidy, pseudomonády, MRSA, *C. difficile* - pseudomembr. colitis aj.)
- **dysmikrobie** GIT (dyspepsie, hypovitaminóza k), vagina, DÚ

Přímá toxicita

Lokální dráždění - bolestivá aplikace - i.m., tromboflebitis - i.v.,
GIT potíže - p.o.

Nefrotoxicita - selhání ledvin

(aminoglykosidy, peptidy, glykopeptidy)

Hepatotoxicita

(oxa., kotrimoxazol, makrolidy, rifa., tetracykl., nitrofurantoin)

Hematotoxické účinky - poškození krvetvorby (aplastická anémie, agranulocytóza), hemolytické anémie (CMP)

Ototoxicita (aminoglykosidy)

Neurotoxicita - neuromuskulární blokáda či neuropatie

(vysoké dávky PNC, glykopeptidy, peptidy, nitrofurantoin)

Porucha kostního a zubního vývoje (tetracykliny)

aj.

Teratogenní účinky

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB**
- 2) Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta**
- 4) Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)**

Doba léčby

jednorázová (kapavka)

7-14 dní-bežné infekce (DC, UG)

dlhodobá (až měsíce)– TBC, IE, abscesy, granulomy,
osteomyelitidy, komplikované inf....

Velikost dávky a cesta podání

Racionální dávkování je založeno zejména na

Farmakodynamice (vztah koncentrace k antimikrobiálnímu
účinku)

Farmakokinetice (absorpce, distribuce, eliminace)

Koncentračně/časově-dependentním účinku

Post-ATB efektu

Způsob podání

p.o. - mírnější infekce, nehospitalizovaní,
socio-ekonomické faktory

Parenterálně – látky špatně vstřebatelné z GIT, léčba
závažných infekcí

razantní začátek **i.v.** → potom přechod na **p.o.**

i.m. , aj.

Lokální - ↑ koncentrace, možnost použít i tox. ATB
rány, kůže, selektivní dekolonizace GIT

Kombinace ATB

Jen ve vybraných případech

(monoterapie je mnohdy racionálnější)

Rozšíření spektra ATB terapie (často u empirické terapie či smíšených infekcích)

Prevence vzniku rezistence

Zvýšení účinku (synergie)

sekvenční blokáda - současnou inhibicí po sobě jdoucích metabolických pochodů (kotrimoxazol)

inhibice enzymatické inaktivace (inhibitory β -laktamáz)

zvýšení průniku antibiotika do bakterie (β -laktam +AMG)

Vhodné a osvědčené kombinace

Synt. buněčné stěny (β -laktamy) + cidní účinek na metabolismus (aminoglykosidy)

Synt. buňčné stěny (β -laktamy) + účinek na buněčnou membránu (polypeptidy)

Synt. buněčné stěny (β -laktamy) + DNA replikace (chinolony)

Zásah na různých místech metabolismu (linkosamidy + aminoglykosidy)

Zásah na různých místech syntézy buněčné stěny (β -laktamy + glykopeptidy)

!!! Nevhodné kombinace

Bakteriostatická + cidní poškozující buň. stěnu (β -laktamy)

Antibiotika které silně indukují β -laktamázy (imipenem, ceftaxim, ampicilin)

Kombinace toxických preparátů (aminoglykosidy / glykopeptidy / polypeptidy)

Monitorování antimikrobiální terapie

Sledování klinického stavu nemocného

Monitorování plazmatických hladin ATB

u ATB se závislostí mezi plazmatickými koncentracemi a terapeutickými nebo toxickými úč.

ATB s úzkým terapeutickým oknem

↓ interval účinnou – toxickou koncentrací (AMG)

Rizikovní pacienti (děti)

Kultivační vyšetření + vyšetření citlivosti

Profylaktické podávání ATB

pouze tam, kde přínos je větší než - riziko vzniku rezistence či superinfekce

Prevence streptokokové infekce u pac. s revmatickou
srdeční chorobou

Rizikovní pacienti s implantátem (chlopeč) – redukce
bakteriémie např. při. extrakci zubu

Prevence TBC, antrax aj., kteří se s inf. agens setkali

Léčba před některými chirurgickými zákroky (např. GIT,
náhrada kloubu, UG)

„Antibiotická politika“ a ATB střediska

ATB střediska - zřizována při velkých nemocnicích.

Brání nadužívání ATB a zneužívání širokospektrých antibiotik (↓ selekčního tlaku – ↓ rezistence)

„Volná“ ATB - lékaři předepisují volně

„Vázaná“ ATB - nutno schvalovat ATB střediskem

Poradenská činnost

Monitorování rezistencí