

# Lékařská mikrobiologie pro ZDRL

---

Týden 5: Antibiotika I (úvod, přehled)

Ondřej Zahradníček 777 031 969  
[zahradnicek@fnusa.cz](mailto:zahradnicek@fnusa.cz) ICQ 242-234-100

# Než začneme

---

- Z praktických důvodů se antibiotik týkají tři přednášky. Tato přednáška se týká úvodu do problematiky a přehledu antibiotik
- Naučit se názvy aspoň hlavních antibiotik a jejich charakteristiku bude spíše na vaše samostudium, na tom totiž není co vysvětlovat a zvládnete to i sami.

# Možnosti „boje“ s mikrobry

---

- **Imunizace** – využívá přirozených mechanismů makroorganismu
- **Dekontaminační metody** – hrubé fyzikální a chemické vlivy, působení vně organismu
- **Antimikrobiální látky** – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus

# Ještě dekontaminace, nebo už antimikrobiální látka?

---

- Hranice mezi dekontaminačními metodami a antimikrobiálními látkami je **neostrá**.
- Zpravidla se za dekontaminaci ještě považuje působení na **neporušenou kůži**.
- Aplikace do rány už znamená užití antimikrobiální látky (antiseptika)
- Důsledky i **legislativní**: dekontaminační prostředky schvaluje hlavní hygienik, antimikrobiální látky stejně jako ostatní léky **SÚKL**

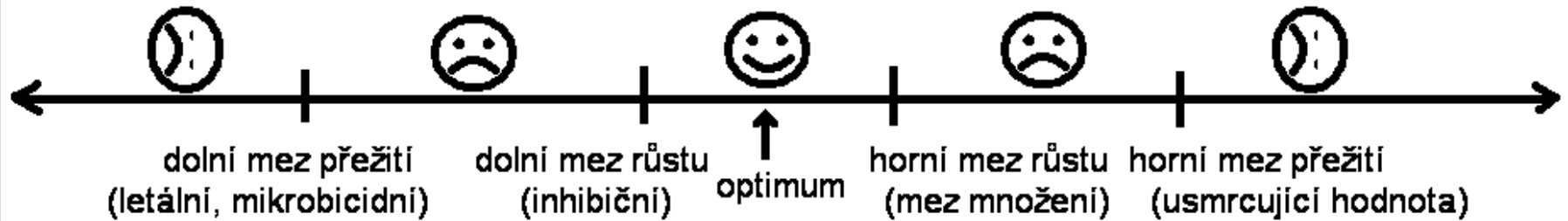
# Druhy antimikrobiálních látek

---

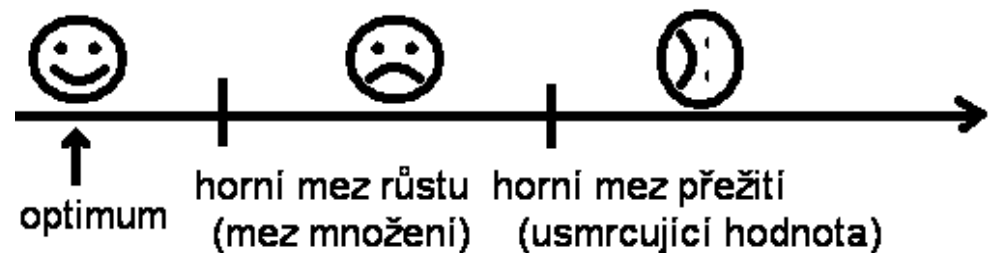
- Látky působící celkově:
  - Antiparazitární látky proti parazitům
  - Antimykotika proti kvasinkám a vláknitým houbám
  - Antivirotika proti virům
  - Antituberkulotika proti mykobakteriím
  - Antibiotika proti bakteriím (přírodního původu)
  - Antibakteriální chemoterapeutika také proti bakteriím, ale syntetická

*V poslední době se stírají rozdíly mezi posledními dvěma*
- Látky působící lokálně: antiseptika

# Působení určitých vlivů na mikroby I



- Při působení vlivu jako je pH má osa působení horní i dolní extrém



- Při působení antimikrobiálních látek má logický smysl pouze pravá polovina osy

# Působení vlivů na mikroby II

---

- Při dekontaminaci trváme na usmrcení mikrobů (mikrobicidní efekt)
- Při užití antimikrobiálních látek můžeme počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek
- Toto však neplatí u akutních stavů či imunokompromitovaných pacientů, kde se snažíme o mikrobicidní působení vždy

# MIC, MBC, MBIC, MBEC

---

**MIC** – minimální inhibiční koncentrace je pojem, který se u antibiotik používá pro označení meze růstu (množení) mikroba

**MBC** – minimální baktericidní koncentrace se používá pro mez přežití bakterie. U virů by se použil pojem „minimální virucidní“ a podobně.

**MBIC, MBEC** – minimální biofilm inhibující/eradikující koncentrace, nové pojmy reflektující růst bakterií ve formě biofilmu



# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

---

Primárně baktericidní jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny

Primárně bakteriostatická jsou atb, u kterých se využívá hodnoty nad MIC, ale nikoli nad MBC

*Primárně bakteriostatická antibiotika lze použít jen tam, kde „nespěcháme“, tj. **ne** u akutních pacientů, jejichž život je bezprostředně ohrožen*

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická atb

Primárně baktericidní atb

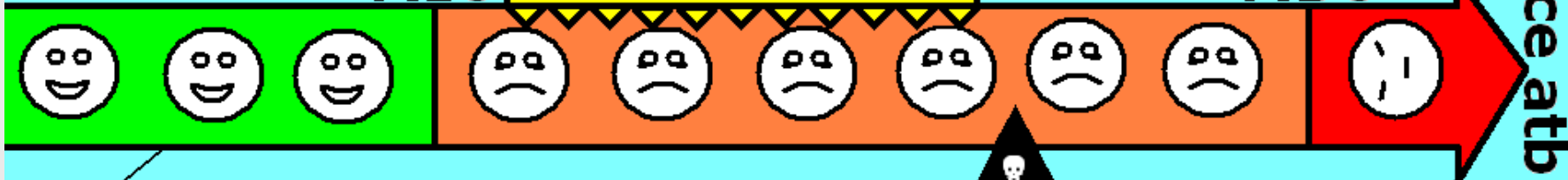
MIC MBC



LÉČEBNÉ KONCENTRACE

MIC

MBC



toxická pro makroorgs.

Primárně bakteriostatické atb

# Mechanismy působení antibiotik

---

- Na buněčnou stěnu (baktericidní)
  - Betalaktamová antibiotika
  - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- Na cytoplasmatickou membránu – polypeptidy (baktericidní)
- Na nukleovou kyselinu – chinolony (baktericid.)
- Na proteosyntézu: aminoglykosidy (baktericidní); makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)
- Na metabolismus – sulfonamidy, bakteriostatické

# Betalaktamová antibiotika

- Mají ve struktuře tzv. **betalaktamový kruh**
- 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**
- **Patří sem:**
  - Peniciliny (deriváty kyseliny penicilanové)
  - Cefalosporiny (deriváty kys. cefalosporanové)
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy

# Různé formy „klasického“ (Flemingova) penicilinu

- Parenterální (injekční) 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 (ústí podávané) formy
  - Fenoxymetylpenicilin (V-penicilin). **Lékem volby u angíny**, v sekvenční léčbě\* po G-penicilinu aj.
  - Penamecilin

\*Sekvenční léčba je postup, kde se začne injekčním antibiotikem a pokračuje se perorálním.

# Perorální peniciliny – V penicilin...



... a penamecilin

# Kde je G-penicilin lékem volby (jen pro ilustraci!)

- 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

(po podání se dlouho udržuje v organismu určitá hladina)



Depotní formy penicilinu pro dlouhodobou léčbu



# Protistafylokokové peniciliny

## Spektrum rozšířené o stafylokoky, ale ne o jiné bakterie

- **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 některé gramnegativní bakterie, enterokoky a další bakterie
- Ampicilin je užitečný hlavně v injekční formě, perorální se příliš nedoporučuje (místo něj raději amoxicilin)
- Amoxicilin je doporučován k léčbě zánětů středního ucha a přínosních dutin. (Zde nemá smysl vyšetřovat např. výtěr z nosu či ucha a je lépe rovnou zahájit léčbu.)

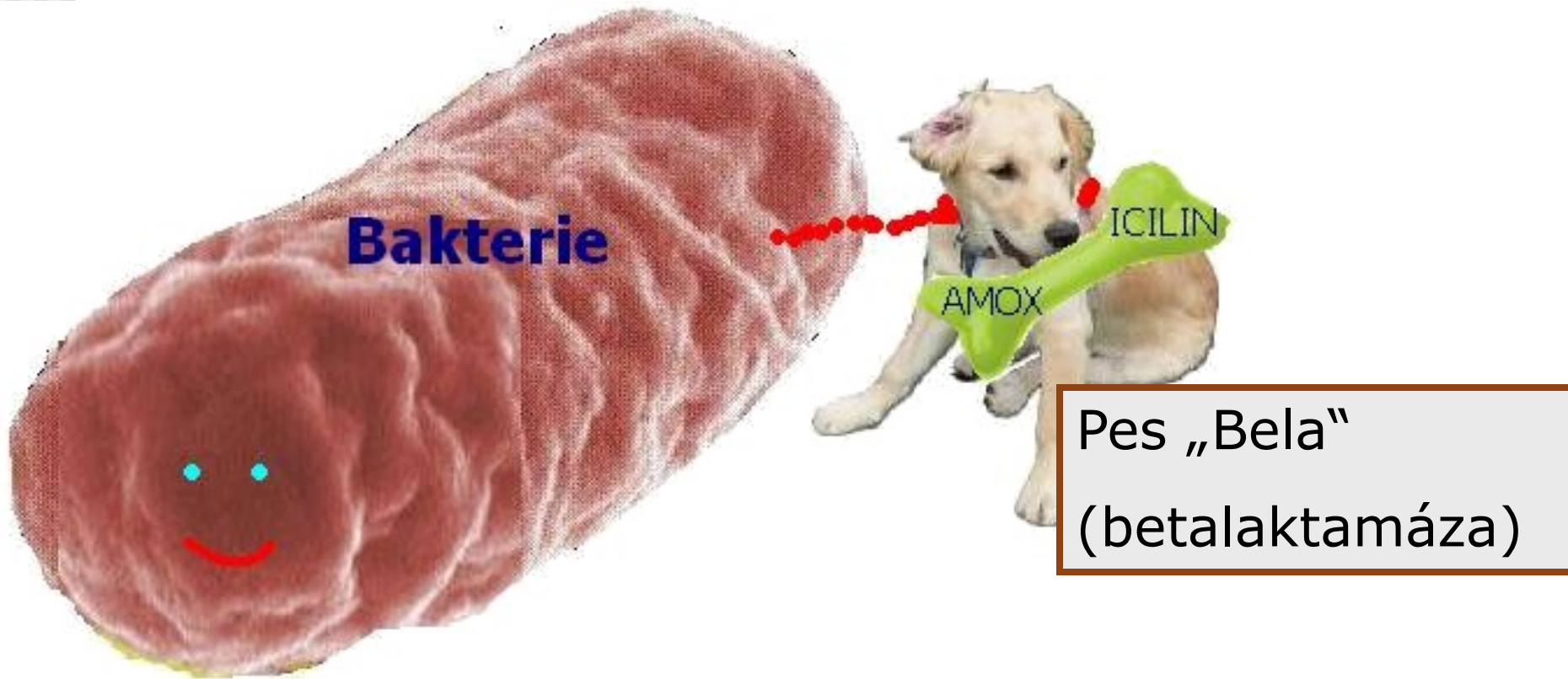


# Problém: betalaktamázy

---

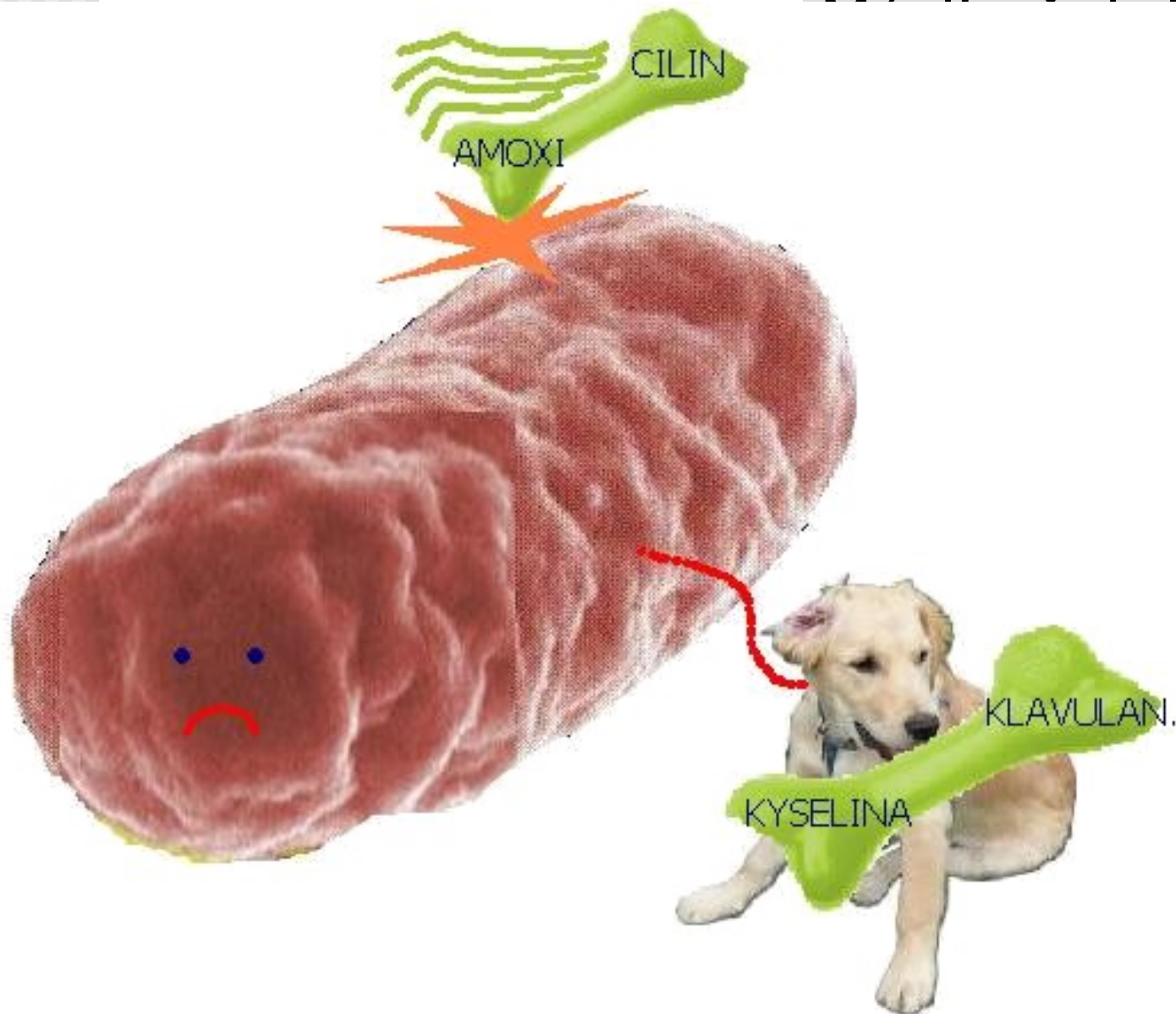
- Řada bakterií produkuje různé typy betalaktamáz, ať už primárně (tj. vždycky) nebo sekundárně (tj. jen některé kmeny). V takovém případě např. amoxicilin nemusí být účinný.
- Možným řešením je spolu s antibiotikem podat tzv. inhibitor betalaktamázy, který zajistí účinnost amoxicilinu (či jiného antibiotika) i za těchto okolností.

# Inhibitory betalaktamáz – 1



Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

# Inhibitory betalaktamáz – 2



...vlastní beta-laktamáza

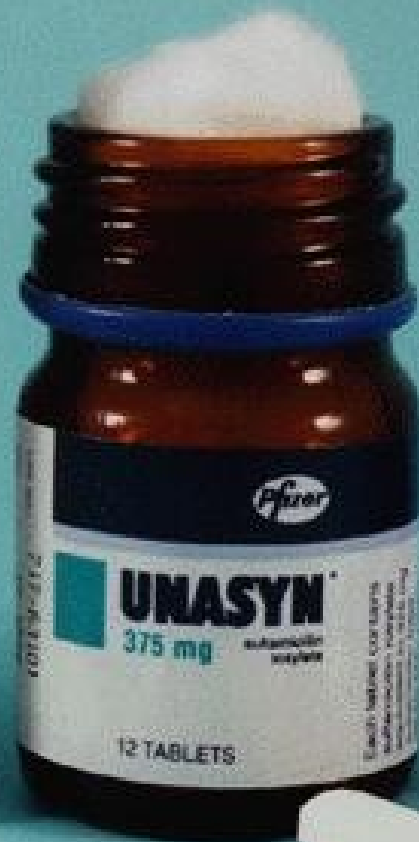
...si  
...olí si ho,  
...um pak  
...eně

# 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
- Neměly by se používat tam, kde stačí např. samotný amoxicilin, povzbuzují bakterie k tvorbě betalaktamáz. U rezistentních bakterií jsou ale užitečné.







# Piperacilin a tikarcilin

- Oproti předcházejícím mají širší spektrum zejména na gramnegativní nefermentující tyčinky (například pseudomonády).
- 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

# 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

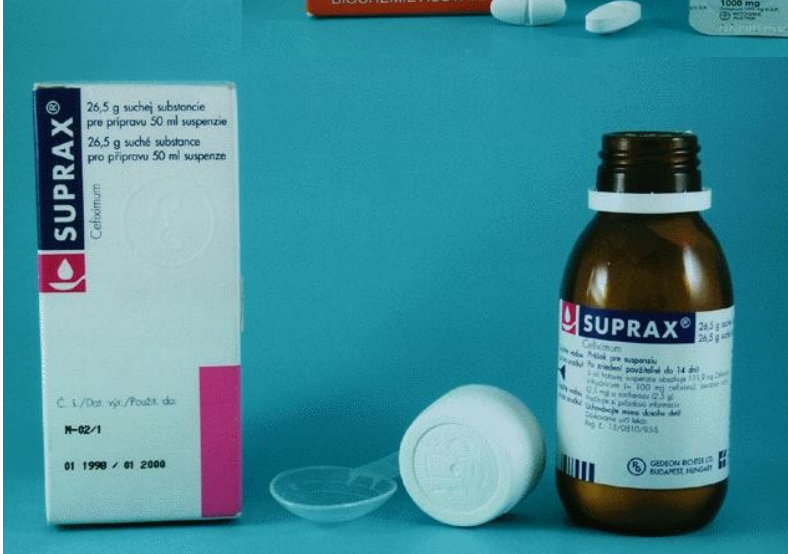
---

- 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

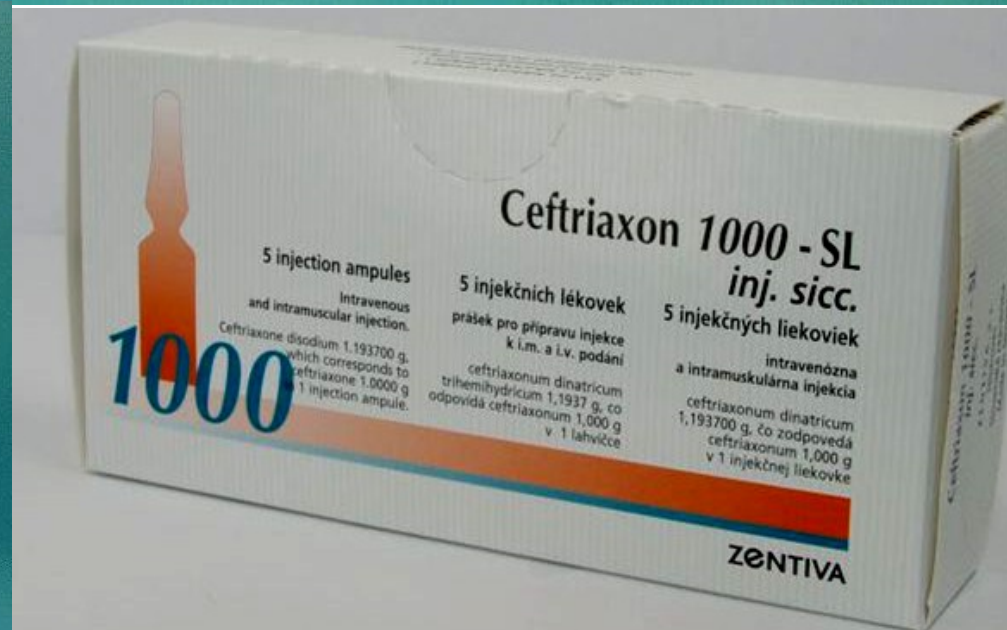
# Cefalosporiny 3

- **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 některých betalaktamáz (tzv. ampC), obecně ještě lepší na G- bakterie

# Cefalosporiny – ukázky 1. a 2. generace



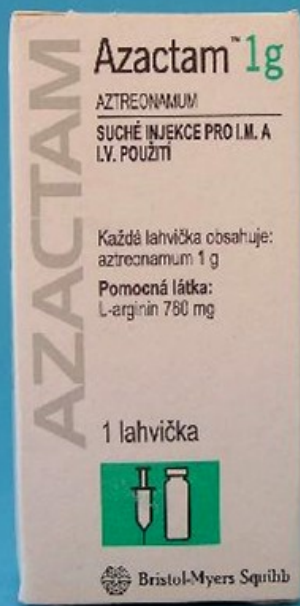
# 3. generace



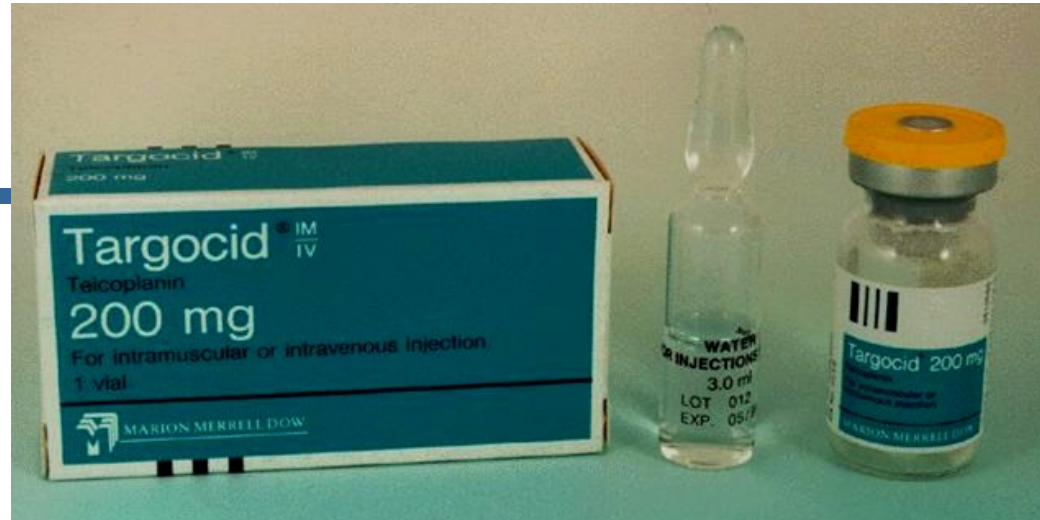


# „Nové betalaktamy“

- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty širokospektrých betalaktámů



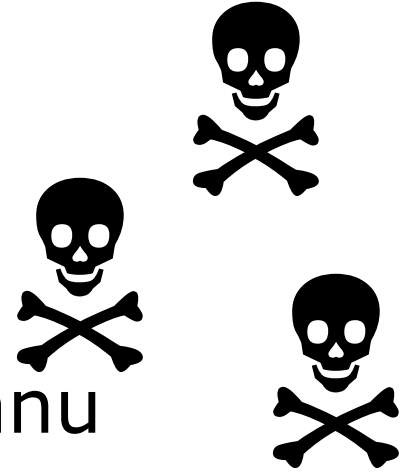
# Glykopeptidová antibiotika



- Působí také na syntézu buněčné stěny, nejsou však příbuzná s betalaktamy. Jsou jen na G+.
- Používají se jako rezervní, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA)
- Patří sem vankomycin (EDICIN) a méně toxický, ale dražší teikoplanin (TARGOCID)



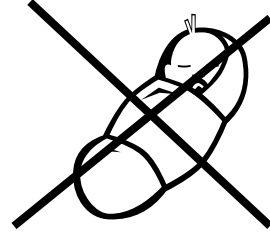
# Polypeptidová antibiotika



- 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)
- Od 2. generace jsou baktericidní
- Nepodávat do 15 let (růstové chrupavky)
- I. generace (kyselina oxolinová) a II. generace (norfloxacin – NOLICIN) jen pro močové infekce
- Hodně používaná III. generace – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) – i pro systémové infekce



# Aminoglykosidy



- Působí baktericidně v úvodu proteosyntézy
- Jsou ototoxické a nefrotoxické
- Synergie s betalaktamy – snížení toxicity
- Streptomycin už jen antituberkulotikum.  
Užívá se gentamicin, netilmicin, amikacin
- Neomycin s bacitracinem = framykoin  
(neomycin je příliš toxický, proto jen lokálně)  
*Už ve starých dílech „Nemocnice na kraji města“ se  
léčí „gentlemanovými kouličkama“... vlastně  
gentamicinovými kuličkami 😊*

# Ukázky aminoglykosidů



# 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)

---

- **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá dnes už poměrně málo.
- **II. generace:** roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- **III. generace:** klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED).  
Azithromycin se někdy vyčleňuje do zvláštní skupiny tzv. azalidů. Od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem



# Tetracyklinová antibiotika

- Poměrně široké spektrum, ale mohou být sekundární rezistence
- Nesmějí se podávat do deseti let (vývoj zubů)
- Používají se dnes méně než dříve, ale občas jsou stále nenahraditelné (u některých atypických pneumonií, některých gynekologických infekcí apod.)
- Spíše než klasický tetracyklin se dnes používá doxycyklin (Deoxymykoin)
- Vzdáleně příbuzná jsou nová glycylycyklinová antibiotika. Preparát tigecyklin je širokospektrý a představuje šanci u rezistentních kmenů.

# Linkosamidy

---

- Používá se linkomycin (LINCOCIN) a klindamycin (DALACIN C)
- Rezervní antibiotika určená zejména pro použití v orotpedii a chirurgii
- Velmi dobrý účinek na většinu anaerobů
- Výjimkou je *Clostridium difficile* – riziko pseudomembranosní enterokolitidy

# Chloramfenikol (amfenikoly)

---

- **Široké spektrum a nepříbuznost s jinými antibiotiky** je jeho výhodou
- Má vynikající **průnik do likvoru**
- Avšak: je **výrazně hematotoxický** (ovlivnění krvetvorby)
- V humánní klinické praxi se používá pouze chloramfenikol, ostatní amfenikoly se používaly ve veterinární medicíně
- Zůstává jako rezerva, kdyby jiné možnosti selhávaly

# Makrolidy a tetracykliny: kdy ano, kdy ne

---

- U onemocnění způsobených mykoplasmaty, chlamydiemi, helikobakterem, brucellou apod. jsou **lékem volby**. (Mykoplasmata nemají buněčnou stěnu → betalaktamová antibiotika na ně neplatí)
- U angíny či zánětu středního ucha pouze tam, kde je pacient alergický na **lék volby** (penicilin, amoxicilin)

# Ukázky makrolidů a linkosamidů



# Tetracykliny a amfenikoly – ukázky



# Analoga kyseliny listové

---

- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem – **ko-trimoxazol** – BISEPTOL...
- Bakteriostatický, horší průnik do některých tkání, ale poměrně dobrý průnik do mozkomíšního moku
- Běžně se používá **k léčbě močových infekcí**, ale lze jej použít i k léčbě některých respiračních infekcí

# Nitrofurantoin

---

- Působí na **metabolismus cukrů**. Je bakteriostatický. Má poměrně široké spektrum
- Používá se na **záněty močového měchýře**, protože po podání dosáhne dostatečných koncentrací pouze v moči
- Příbuzný nifuratel lokálně v gynekologii (součást přípravku Macmiror)
- Je poměrně levný
- Barví na žluto jednak moč, jednak i agar



# Nitroimidazoly

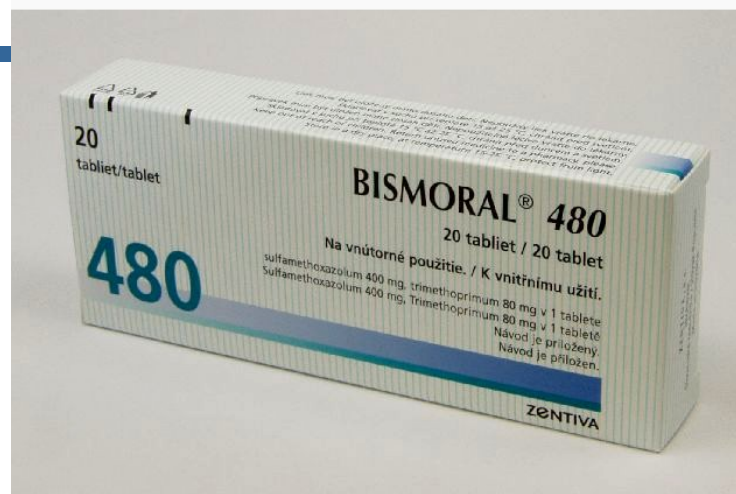
- Působí na syntézu nukleových kyselin u anaerobních bakterií. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se metronidazol (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a ornidazol (AVRAZOR, TIBERAL)

Další skupiny antibakteriálních látek

*Stále jsou vyvíjeny nové látky. Např.:*

- Linezolid – perspektivní protistafylokokové atb (oxazolidinové)
- Quinupristin/dalfopristin – kombinace dvou streptograminových antibiotik

# Ukázky ko-trimoxazolu a nitroimidazolů



Hezký zbytek dne!

