

Lékařská mikrobiologie pro ZDRL

Týden 5: Antibiotika I (úvod, přehled)

Ondřej Zahradníček
zahradnicek@fnusa.cz

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 (dnes už spíše jen požadavky na ně kladené), antimikrobiální látky jako ostatní léky SÚKL

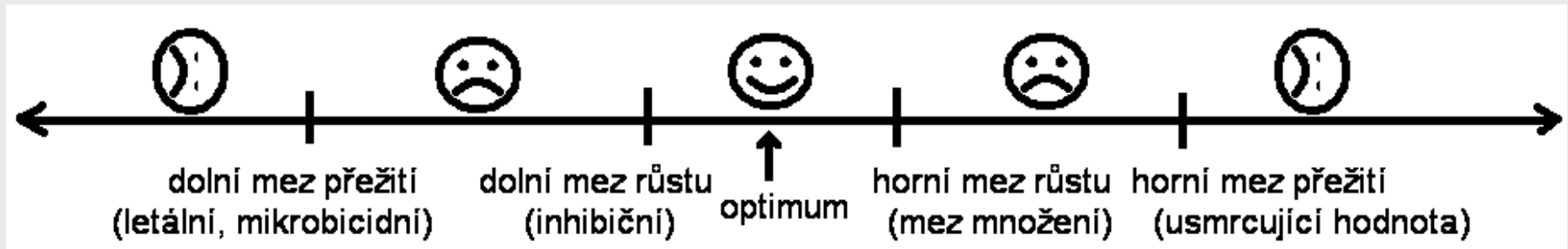
Reálně ovšem existuje řada látek používaných jako antiseptika i jako desinfekční prostředky

Druhy antimikrobiálních látek

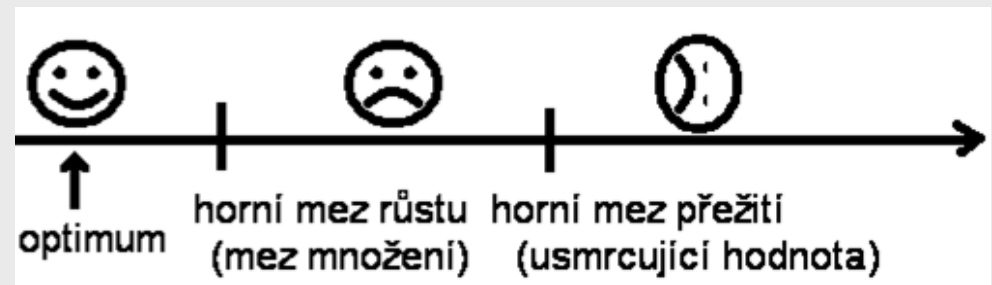
- Látky působící celkově:
 - **Antiparazitární látky** proti parazitům
 - **Antimykotika** proti kvasinkám a vláknitým houbám
 - **Antivirotika** proti virům
 - **Antituberkulotika** proti mykobakteriím
 - **Antibiotika** proti bakteriím (přírodního původu)
 - **Antibakteriální chemoterapeutika** také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

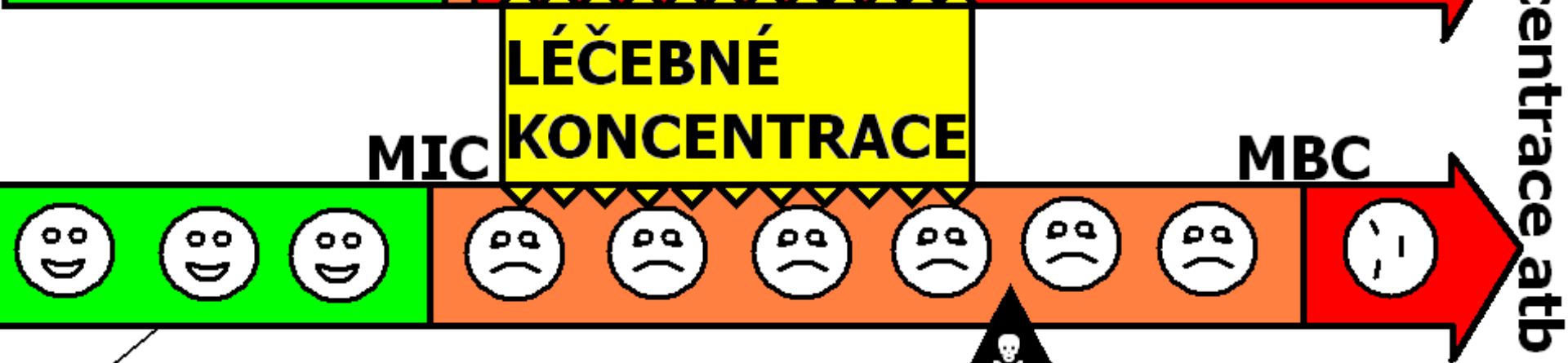
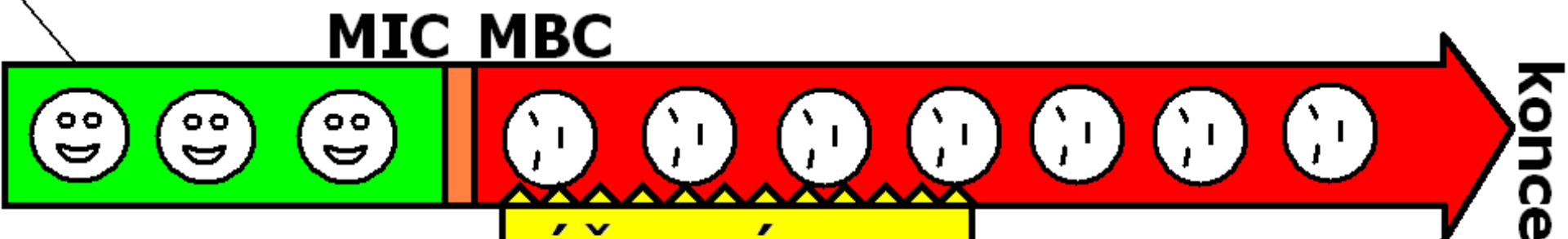
Primárně baktericidní jsou atb, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny

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



Primárně bakteriostatické atb

Mechanismy působení antibiotik

- **Na buněčnou stěnu (baktericidní)**
 - Betalaktamová antibiotika
 - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- **Na cytoplasmatickou membránu** – polypeptidy (baktericidní)
- **Na nukleovou kyselinu** – chinolony (baktericidní)
- **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 (acidolabilní)
 - **Benzylpenicilin** (G-penicilin), nitrožilní. Lékem volby u řady infekcí (viz dále).
 - **Prokain-benzylpenicilin**, nitrosvalový. Hůře se drží hladina v krvi – nepomůže ani zvýšení dávky
 - **Benzatin-benzylpenicilin**, nitrosvalový. Měl by se používat pouze na streptokoky a treponemata
- Perorální (ústí podávané) formy (acidostabilní)
 - **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 penamercilin

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, diftérie, 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. Problém ovšem je, že u nás je



Ampicilin a amoxicilin

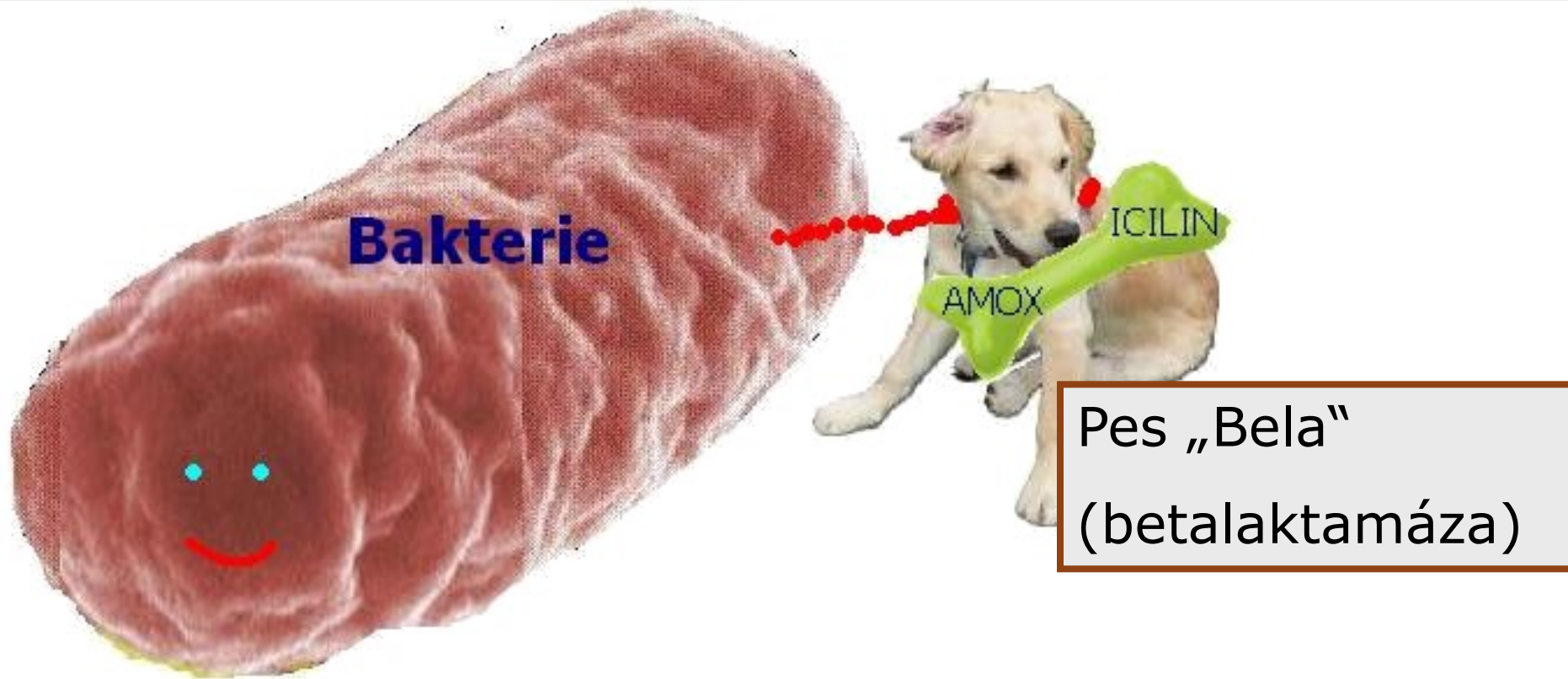
- **Rozšíření účinku** na některé gramnegativní bakterie, enterokoky a další bakterie
- **Ampicilin** je užitečný hlavně v injekční formě, perorální se příliš nedoporučuje (místo něj raději amoxicilin)
- **Amoxicilin** je doporučován například k léčbě zánětů středního ucha a vedlejších dutin nosních (neboli paranasálních dutin), a to i v případě, že neznáme původce – obvyklí původci jsou na něj citliví



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.

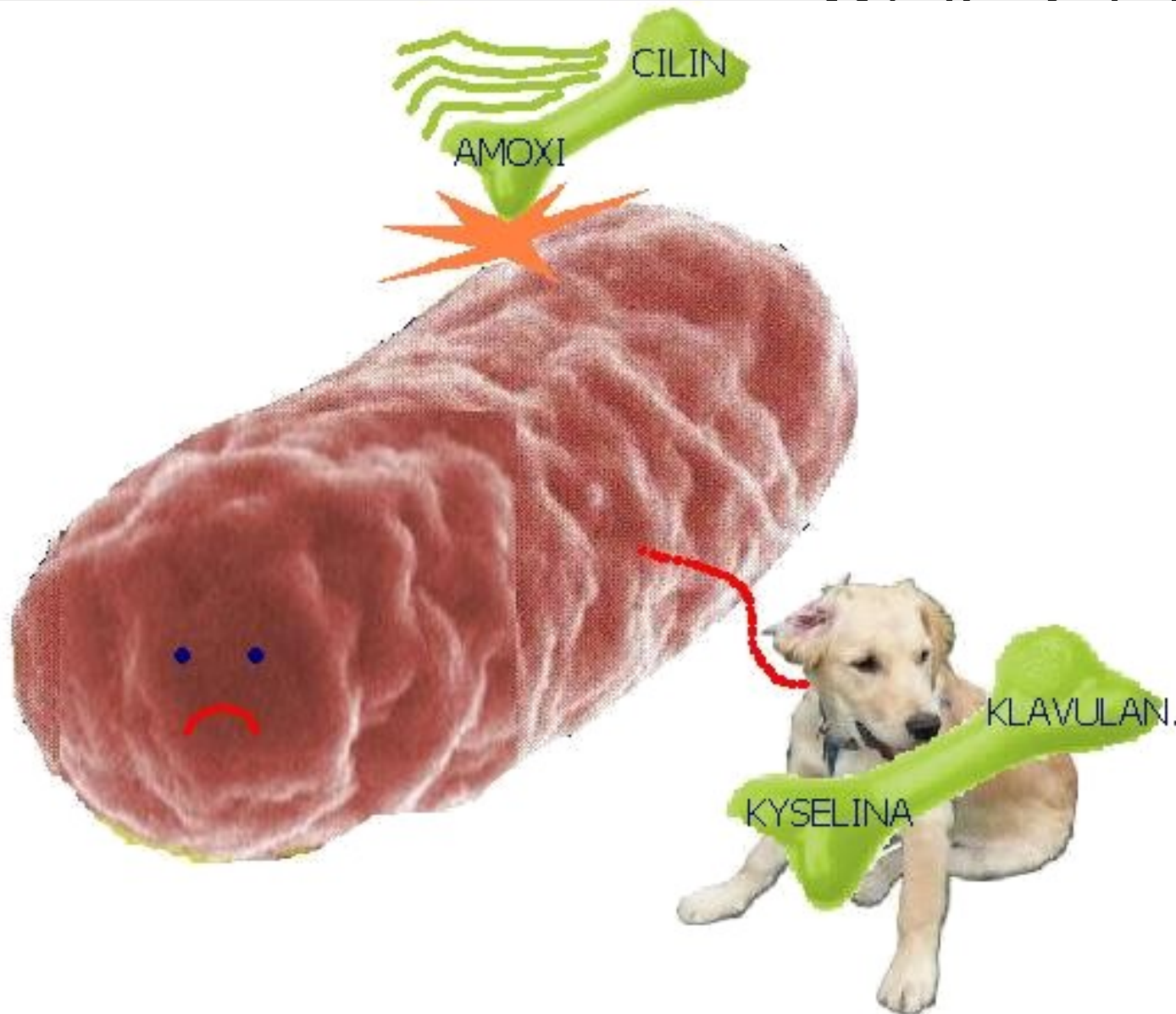
Inhibitory betalaktamáz – 1



Pes „Bela“
(betalaktamáza)

Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

Inhibitory betalaktamáz – 2

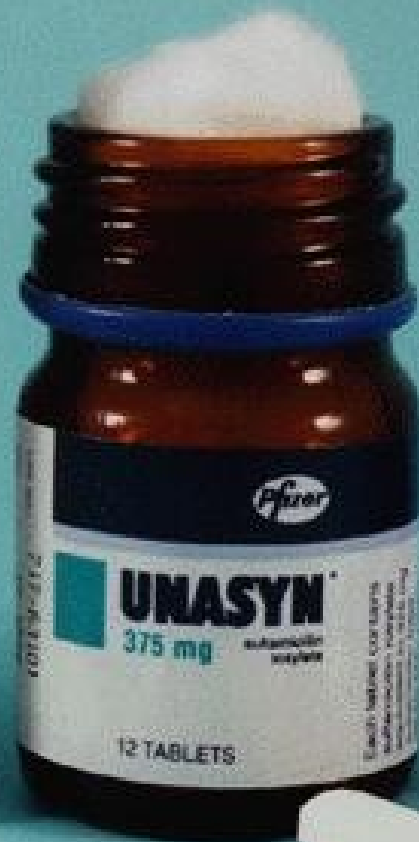


...vůči beta-laktamáza

...sí
...olí si ho,
...um pak
...eně

Ko-ampicilin a ko-amoxicilin

- **Ko-ampicilin** (někdy psáno jako co-ampicilin) je označení ampicilinu se sulbaktamem, známé např. pod firemním názvem Unasyn
- **Ko-amoxicilin** je označení amoxicilinu s kyselinou 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)

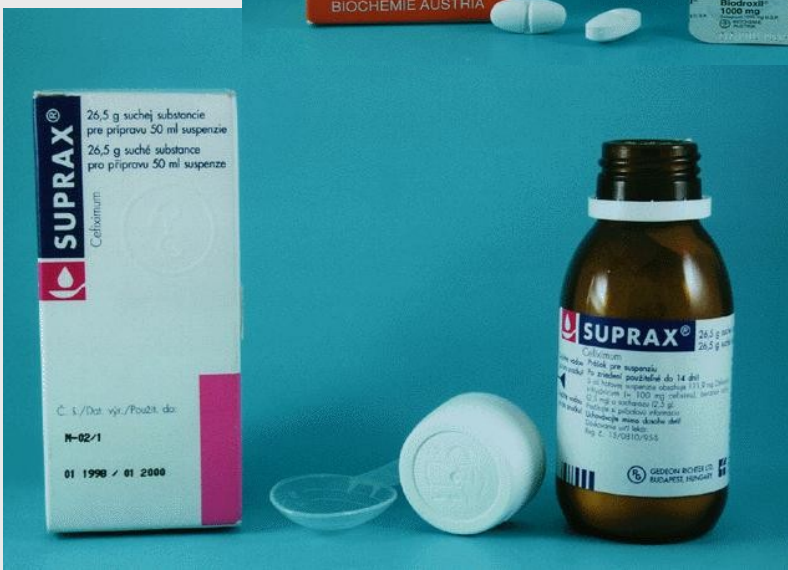
Cefalosporiny 2

- Všechny **enterokoky a listerie jsou rezistentní na všechny cefalosporiny** – přitom peniciliny jsou na tyto bakterie účinné (klasický penicilin jen částečně)
- Někdy se zvlášť 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

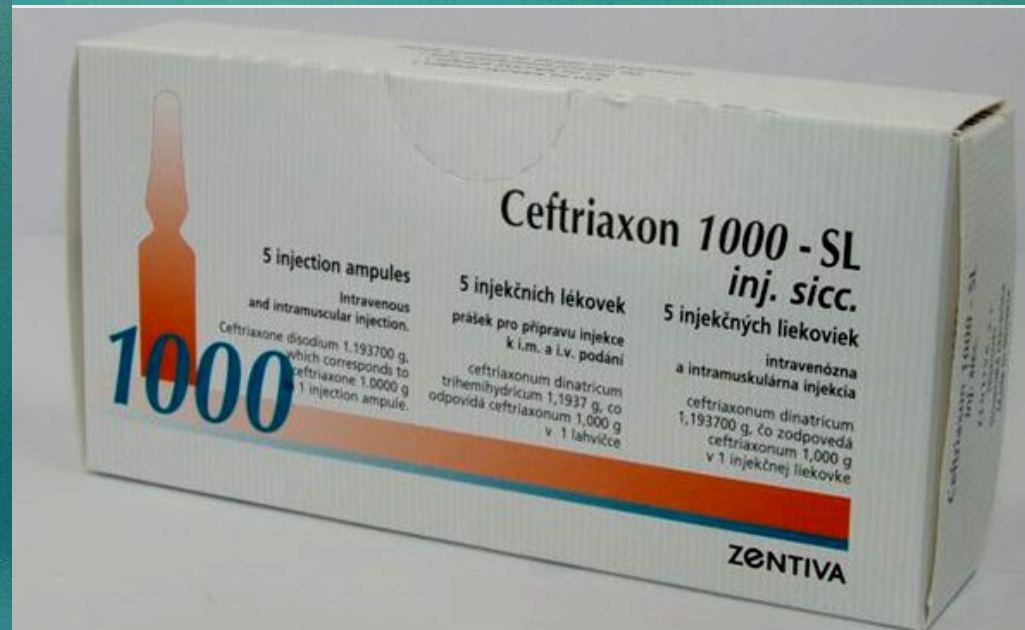
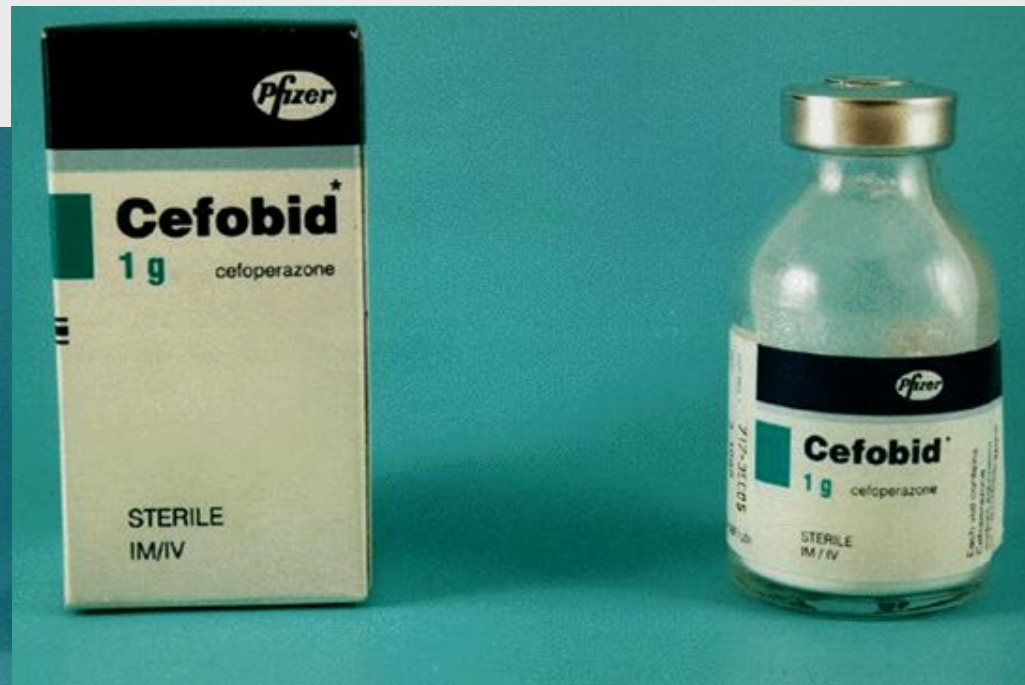
Cefalosporiny 3

- **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

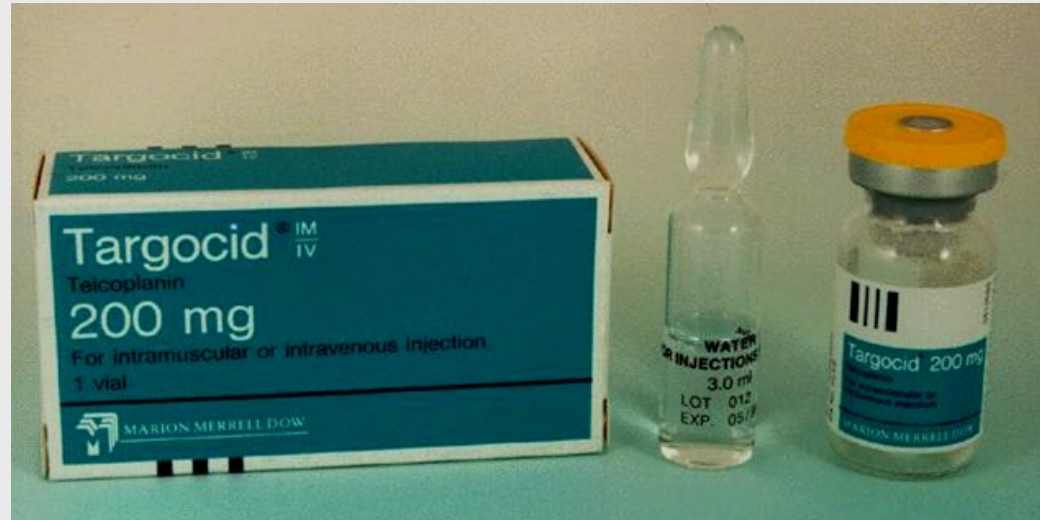


„Nové betalaktamy“

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



Glykopeptidová antibiotika



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



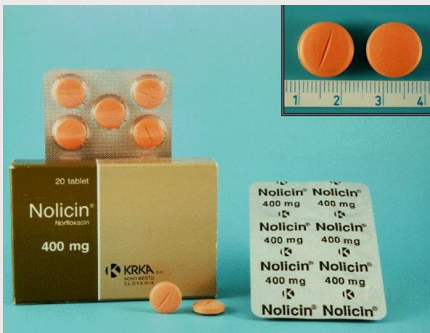
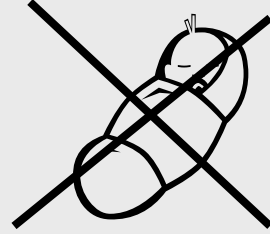
Polypeptidová antibiotika



- Působí na cytoplasmatickou membránu
- Jsou vysoce toxická: **ototoxická (= sluch)**, **nefrotoxická (= ledviny)**
- **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 kouličkami 😊*

Ukázky aminoglykosidů



Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

- Působí na **proteosyntézu**, 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 **glycylcyklinová 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 ortopedii a chirurgii**
- Velmi dobrý účinek **na většinu anaerobů**
- Výjimkou je ***Clostridium difficile*** – **riziko pseudomembranózní 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



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 se používá **lokálně v gynekologii** (součást kombinovaného přípravku Macmiror Complex)
- Nitrofurantoin je **poměrně levný**
- Barví na žluto jednak moč, jednak i agar při provádění testu citlivosti

Nitroimidazoly

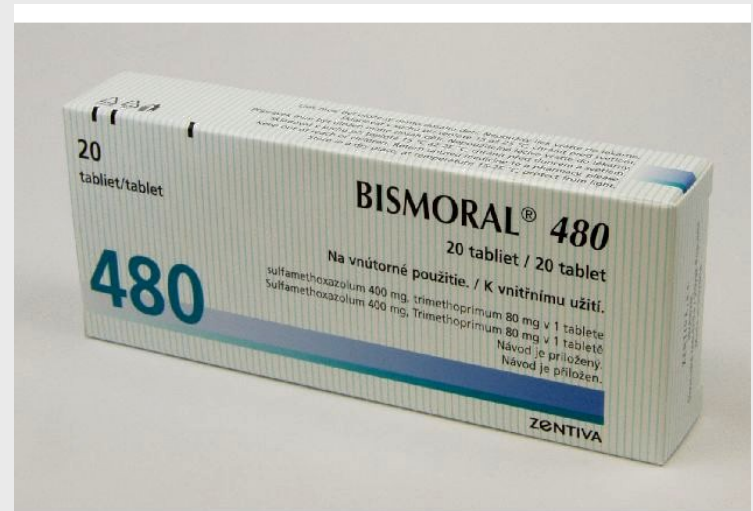
- Působí na **syntézu nukleových kyselin u anaerobních bakterií**. Kromě nich ale působí také na prvoky (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Používá se **metronidazol** (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL)

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!

