

Lékařská mikrobiologie pro ZDRL

Týden 6: Antibiotika I (úvod, přehled)

Upraveno podle
Ondřeje Zahradníčka

Možnosti „boje“ s mikroby

- **Dekontaminační metody** – hrubé fyzikální a chemické vlivy, působení vně organismu
- **Podpora obranyschopnosti**
 - **Imunizace** – využívá přirozených mechanismů makroorganismu
 - probiotika, prebiotika
 - životní styl
- **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 (ATB)** proti bakteriím (přírodního původu)
 - **Antibakteriální chemoterapeutika** také proti bakteriím, ale syntetická

V poslední době se stírají rozdíly mezi posledními dvěma
- **Antiseptika** - látky působící lokálně – dezinfekce povrchu těla včetně ran
- **Lokálně působící antibiotika** – pro místní aplikaci na povrchy těla, včetně ran., p. o. ATB nevstřebávající se z GIT



Historie

- **Chemoterapeutika**


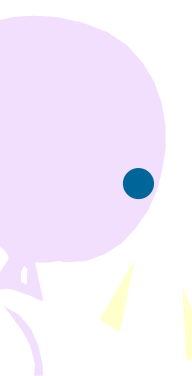
- 1909 P. Ehrlich – salvarsan
- 1932 E. Domagk prontosil – sulfonamidy

- **Antibiotika**

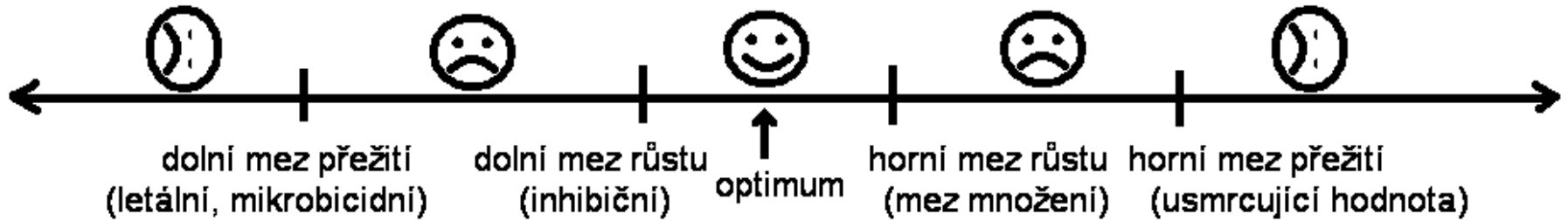
- 1871 – popsán antagonismus mezi *Penicillium* a bakteriemi
- 1898 Honla, Bukovský – antimikrobiální účinky extraktu z *P. aeruginosa*
- 1896 – E. Duchesne využití extraktu z kultury *Penicillium*
- **1928-1929 – A. Fleming objevil penicilin**
- 1939 H. W. Florey a E. B. Chain izolují penicilin z *P. notatum*
- 1941 – 1. použití, do praxe na konci 2. sv. války



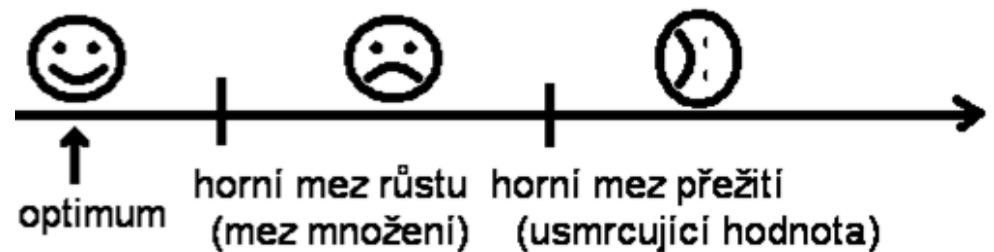
Antibiotika

- Selektivní, netoxická, dostupná
 - **Dělení ATB**
 - typ účinku
 - baktericidní × bakteriostatická
 - mechanismus účinku
 - viz níže
 - spektrum účinku
 - širokospektrá × s úzkým spektrem
 - **Názvy antibiotik**
 - 1 × chemický, 1 × generický, n × firemní
- 
- 

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 bakteriostatická MIC \lll MBC, počítá se s imunitním systémem

Primárně baktericidní atb

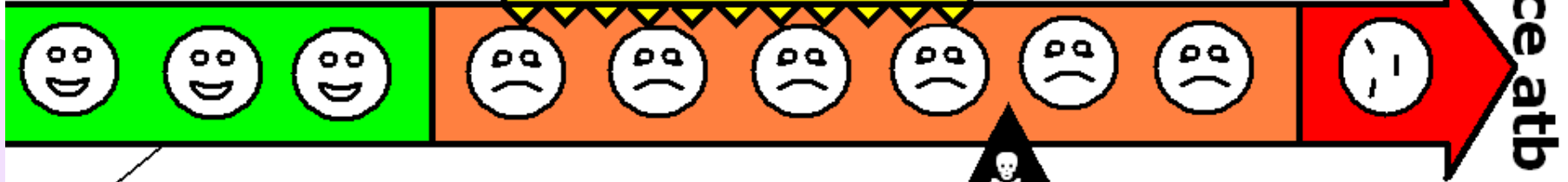
MIC MBC



**LÉČEBNÉ
KONCENTRACE**

MIC

MBC



toxicita pro makroorgs.

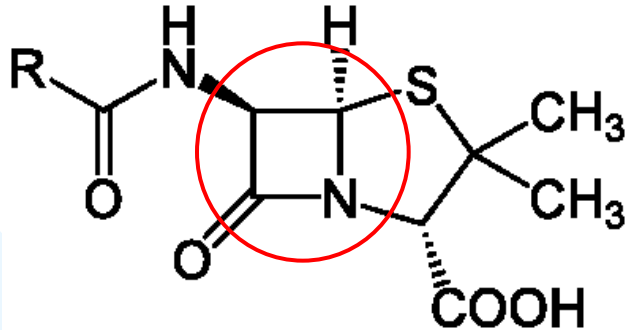
Primárně bakteriostatické atb

Mechanismy působení antibiotik

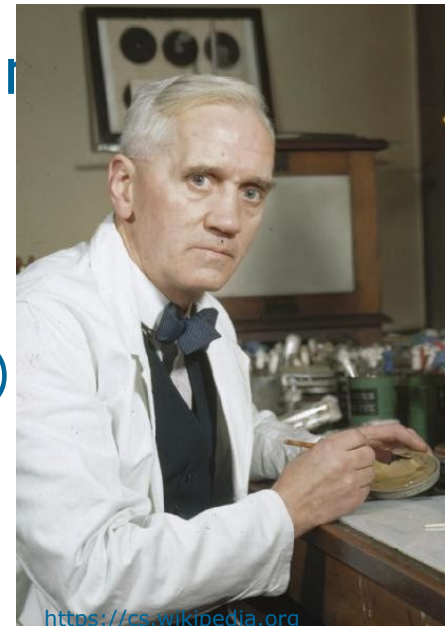
- **Na buněčnou stěnu (baktericidní)**
 - Betalaktamová antibiotika
 - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- **Na cytoplasmatickou membránu (baktericidní)**
 - polypeptidy - polymyxin
- **Na nukleovou kyselinu (baktericidní)**
 - chinolony, ansamyciny - rifampicin
- **Na proteosyntézu:** aminoglykosidy (baktericidní); makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly (bakteriostatické)
- **Na metabolismus (bakteriostatické)**
 - sulfonamidy, trimethoprim

Betalaktamová antibiotika

- Mají ve struktuře tzv. **betalaktamový kruh**
- působí na **buněčnou stěnu**



- Jsou **baktericidní**, působí však jen na **rostoucí bakterie**, které si budují stěnu
- Jsou téměř **netoxické** (lidské buňky stěny 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 (Pendepon)**, nitrosvalový měl by se používat pouze na streptokoky a treponemata
- Perorální (ústí podávané) formy (acidostabilní)
 - **Fenoxymetylpenicilin** (V-penicilin, Ospen). **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
- 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*) – rezistentní ke všem β -laktamům
- **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

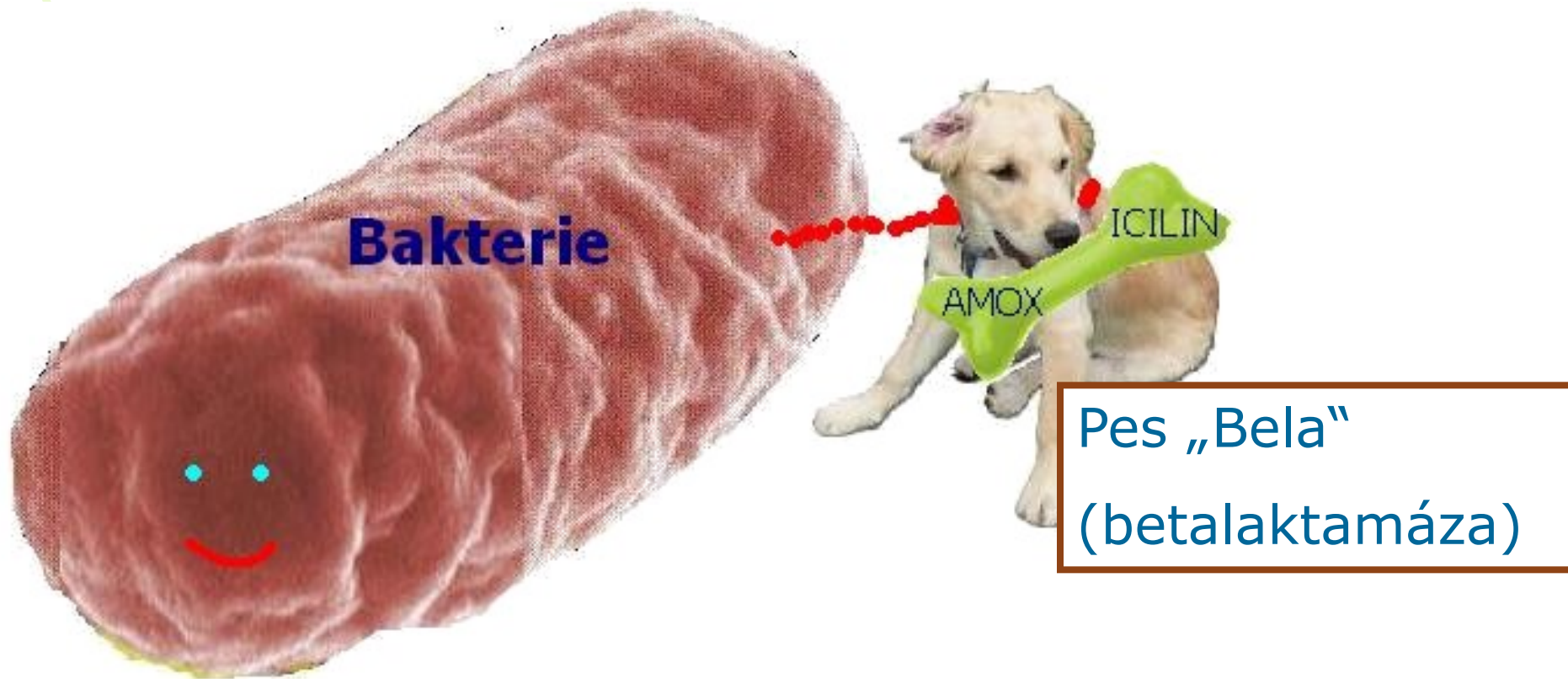
- **Rozšíření účinku** na některé gramnegativní bakterie, enterokoky a další bakterie
- **Ampicilin** je užitečný hlavně v injekční formě, perorální se příliš nedoporučuje (místo něj raději amoxicilin)
- **Amoxicilin** je doporučován například k léčbě zánětů středního ucha a vedlejších dutin nosních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



Problém: betalaktamázy

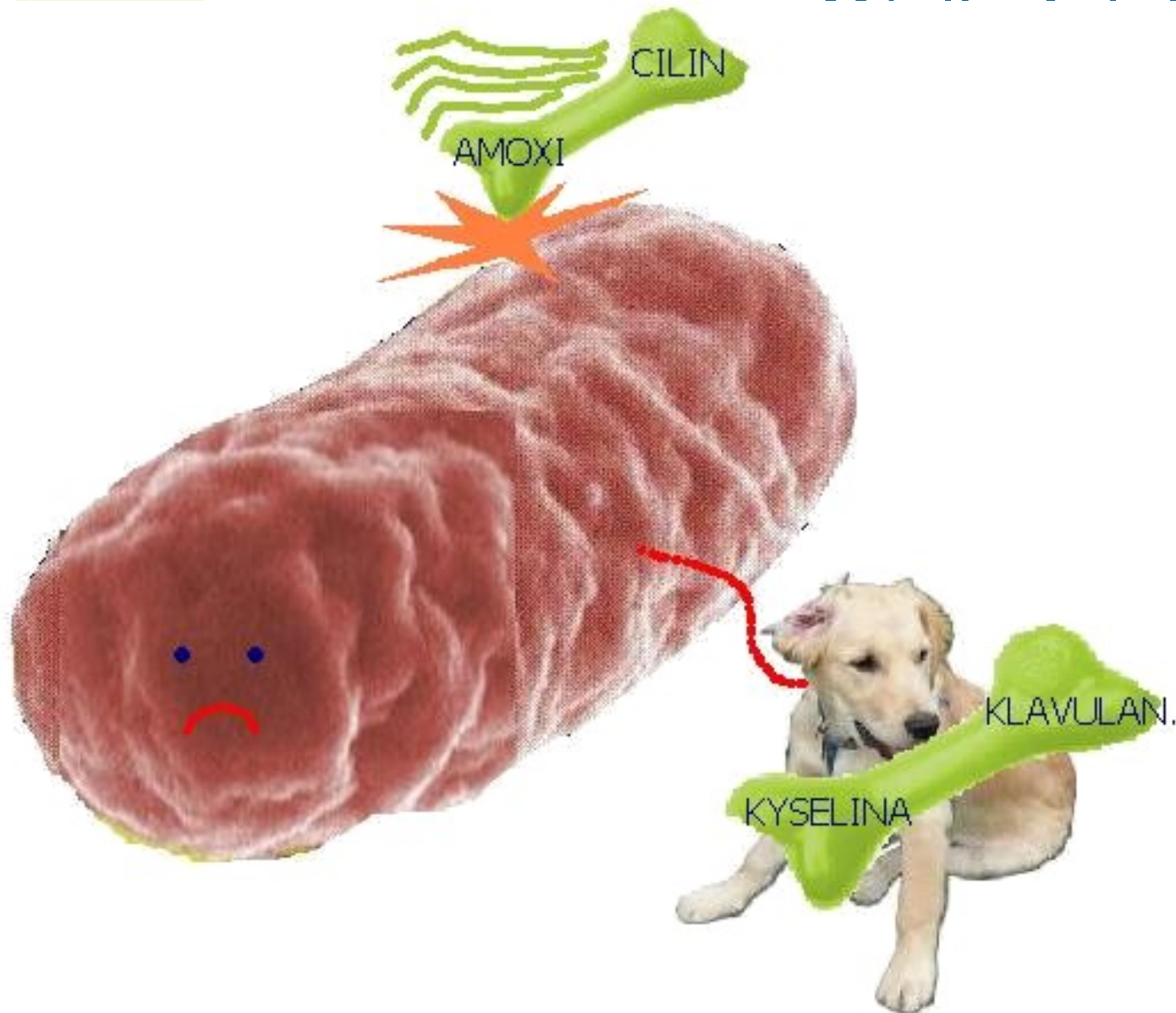
- Řada bakterií produkuje **různé typy betalaktamáz**, ať už primárně (tj. vždycky) nebo sekundárně (tj. jen některé kmeny). V takovém případě např. amoxicilin nemusí být účinný.
- Možným řešením je spolu s antibiotikem podat tzv. **inhibitor β -laktamázy**, který zajistí účinnost amoxicilinu (či jiného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

Inhibitory betalaktamáz – 1



Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

Inhibitory betalaktamáz – 2



... .. tamáza

í
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 β -laktamáz. U rezistentních bakterií jsou ale užitečné.



Piperacilin a tikarcilin

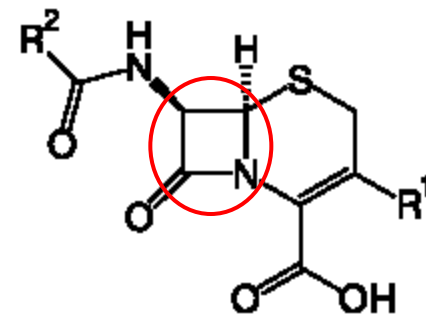
- Oproti předcházejícím mají širší spektrum zejména na **gramnegativní nefermentující tyčinky (například pseudomonády)**.
- Nejsou však účinné proti enterobakteriím, které produkují betalaktamázy
- Lékem volby jsou právě u **pseudomonádových infekcí** a infekcí dalšími gramnegativními nefermentujícími tyčinkami
- Používají se také kombinace s inhibitory β -laktamázy, podobně jako u ampicilinu či amoxicilinu



Ostatní PNC

- Ticarcilin-(šs., i na pseudomonády)
nedostupné v ČR
- Temocilin-nové, zatím neregistrované v ČR
Spektrum: G-(enterobakterie vč. ESBL a AmpC) (ne na G+, pseudomonády a anaeroby)
- Mecilinam-nové, zatím neregistrované v ČR
Spektrum: G-(enterobakterie vč. ESBL a AmpC) u UG infekcí

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

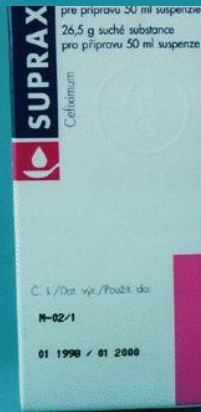
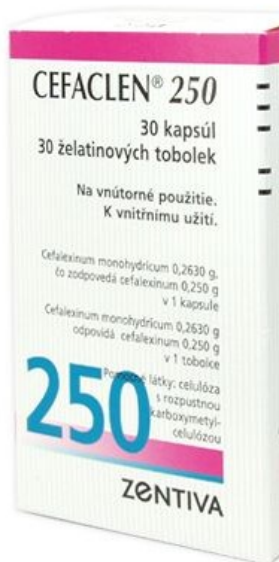
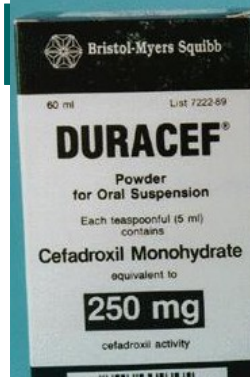
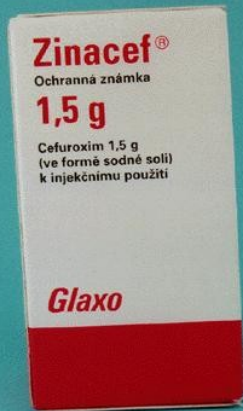
Cefalosporiny 3

- **I. generace:** účinné zejména na G+ bakterie, ale i na některé enterobakterie (*E. coli*, klebsiely).
 - cefazolin
- **II. generace:** lepší účinnost na G- bakterie, ale některé (enterobaktery, serratie, *Proteus vulgaris* aj.) jsou na I. i II. generaci primárně rezistentní.
 - cefuroxim
- **III. generace:** mnohem lepší účinnost na enterobakterie a u některých i na G-nefermentující tyčinky včetně pseudomonád. Bohužel jsou výraznými selektory betalaktamáz!
 - cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim
 - Protipseudomonádové
 - ceftazidim (FORTUM) + avibaktam (ZAVICEFTA) více na G-i na Psae (pro těžké NI) méně na G+
 - Cefoperazon (CEFOBID)+ sulbaktam (SULPERAZON) působí zejména na G-i Psae.
 - Průnik do jater a žluči-ceftolozan/tazobaktam-Psae včetně kmenů s porinovou rezistencí.

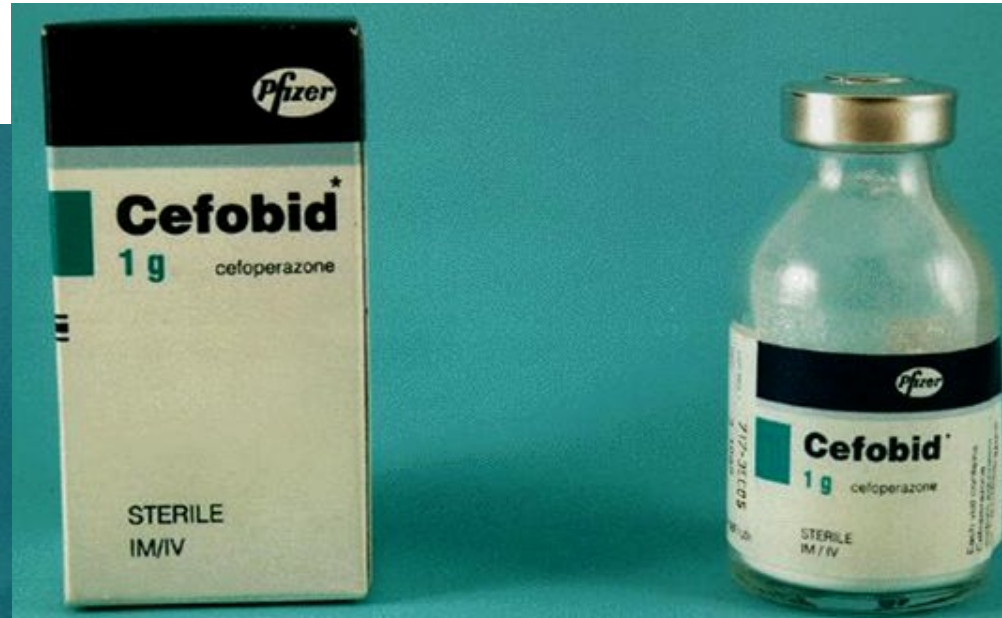
Cefalosporiny

- **IV. generace:** účinnost i na producenty některých betalaktamáz (tzv. AmpC), obecně ještě lepší účinnost na G- bakterie než III. generace
 - cefepim, cefpirom
- **V. generace:** účinné na MRSA a pneumokoky rezistentní k PNC
 - ceftarolin

Cefalosporiny – ukázky 1. a 2. generace

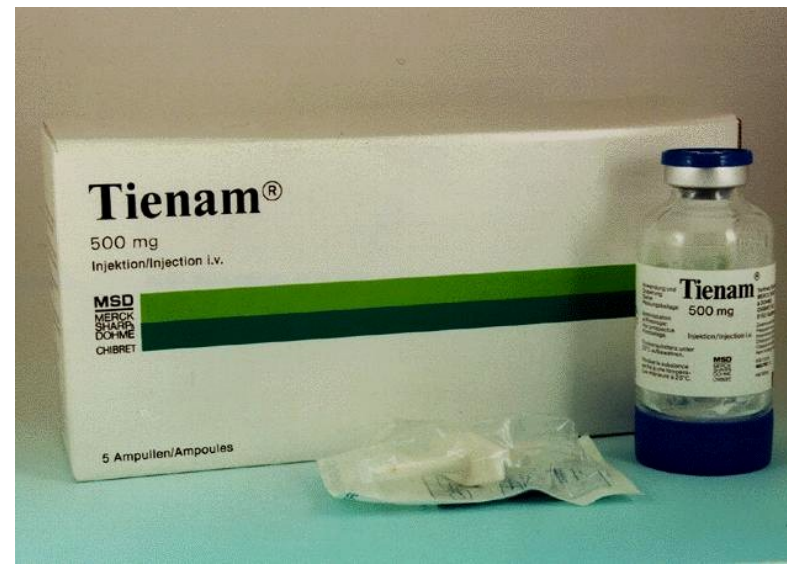
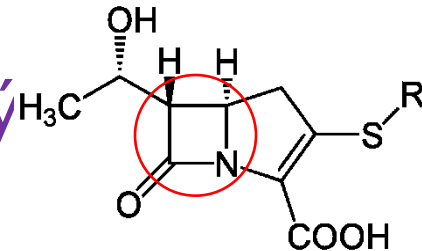


3. generace

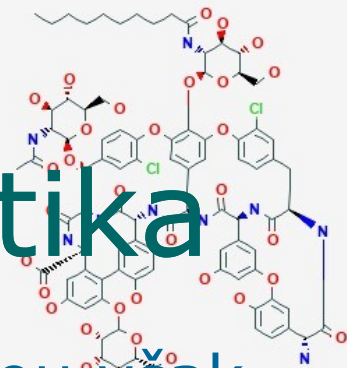


Další betalaktamová ATB

- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). G- bakterie včetně pseudomonád. Neúčinkují na G+. V ČR jen inhalační forma
- **Karbapenemy** – ertapenem (Invanz), imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty širokospektrý betalaktamáz (AmpC, ESBL)



Glykopeptidová antibiotika



- Působí 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), enterokoky, *C. difficile*
- Patří sem **vankomycin** (EDICIN) a méně toxický, ale dražší **teikoplanin** (TARGOCID)
- nefrotoxické, ototoxické
- monitoring plazmatické hladiny
- VRE (vankomycin rezistentní enterokoky)





Polypeptidová antibiotika



- Působí na cytoplasmatickou membránu
- Jsou vysoce toxická: **ototoxická (= sluch)**, **nefrotoxická (= ledviny)**
- **Polymyxin B** se používá jen lokálně (např. součást ušních kapek Otosporin), ↑toxicita
- **Polymyxin E – kolistin** se ve výjimečných případech, užívá celkově, infekce G- bakteriemi
- Působí i na nerostoucí bakterie
- Rezistentní jsou všechny G+ bakterie a *Proteus*, *Providentia*, *Morganella* a *Serratia*
- Bacitracin G+ bakterie vč. MRSA – pouze lokálně v kombinaci s neomycinem – tj. aminoglykosid (Framykoin, Pamycon)

Chinolonová chemoterapeutika I

- Působí na nukleové kyseliny (inhibice gyrázy)
- Od 2. generace jsou baktericidní
- G- bakterie – pseudomonády, intracelulární bakterie (mykobakteria, legionely, chlamydie, mykoplazmata, rickettsie), aneroby
- 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, levofloxacin



Aminoglykosidy

- Působí **baktericidně v úvodu proteosyntézy**
- Jsou **ototoxické** a **nefrotoxické**
- **Synergie s betalaktamy** – snížení toxicity
- G- bakterie (enterobakterie, pseudomonády i kmeny produkující beta-laktamázy, stafylokoky, vč. MRSA)
- **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“ s „gentlemanovými kouličkami“... vlastně gentamicinovými kuličkami 😊



Ukázky aminoglykosidů



Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

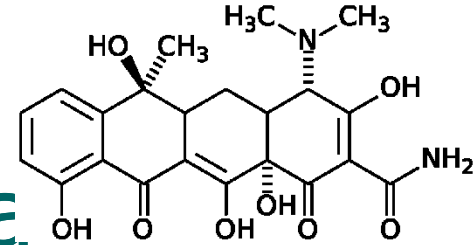
- Působí na **proteosyntézu**, avšak nikoli na její počáteční fázi. Všechny jsou **bakteriostatické**
- **Makrolidy a linkosamidy** jsou vhodné jen pro G+ bakterie (až na výjimky, jako jsou hemofily a některé G- anaeroby)
- **Tetracykliny a amfenikoly** mají široké spektrum
- Tetracykliny a amfenikoly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

Makrolidy (a azalidy)

- Širokospektré – G+ bakterie (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky), G- (gonokoky, kampylobakter, helikobakter), treponemata, mykoplazmata, legionelly, chlamydie; prvoci (entamoeba, lamblia)
- **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 dětem do deseti let (ovlivňují 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 působí i na rezistentní kmeny.

Linkosamidy

- G+ bakterie (stafylokoky, streptokoky), smíšené a anaerobní infekce
- 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 pseudomembranosní enterokolitidy

Chloramfenikol (amfenikoly)

- Široké spektrum G+ i G- bakterie (anaeroby, mykoplazmata, chlamydie, rickettsie) a nepříbuznost s jinými antibiotiky je jeho výhodou
- Má vynikající průnik do likvoru
- Avšak: je **výrazně hematotoxický** (= ovlivnění krvetvorby), transplantace kostní dřeně
- V humánní klinické praxi se používá pouze chloramfenikol, ostatní amfenikoly se používaly ve veterinární medicíně
- Zůstává jako **rezerva**, kdyby jiné možnosti selhávaly
- Nesmí se užívat v těhotenství, v novorozeneckém věku

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

- Sulfonamidy
- Inhibice syntézy NA (baktericidní)
- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem – **ko-trimoxazol** – (BISEPTOL) – G+ i G- bakterie
- Běžně se používá **k léčbě močových infekcí**, ale lze jej použít i k léčbě některých respiračních infekcí



Nitrofurantoin

- Působí na proteosyntézu. 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** – protistafylokokové antibiotikum (oxazolidinové)
 - inhibitor proteosyntézy, bakteriostatický
 - streptokoky, enterokoky, MRSA
- **Streptograminy**
 - **proteosyntéza**
 - **Quinupristin/dalfopristin** – kombinace dvou streptograminových antibiotik – působí baktericidně
 - G+ bakterie
 - rezervní antibiotikum (VRE, MRSA)

Ukázky ko-trimoxazolu a nitroimidazolů



Hezký zbytek dne!

