

# Základy antimikrobní terapie

- **Antibiotika**
- **Antimykotika**
- **Antivirotika**



# Něco obecně...

## Antimikrobní látky jsou:

- nejčastěji předepisované (1/3 všech receptů)
- Často jsou ordinovány zbytečně
- Slouží k léčbě **kauzální**, měla by tedy být cílená se znalostí původce onemocnění, ale nezbytnost zahájit léčbu rychle vede často k léčbě **empirické** (znalost epidemiologické situace v daném regionu)

### Antimikrobní látky jsou proti:

- bakteriím
- plísním
- virům

# Jaké jsou rozdíly?

**Antibiotikum x chemoterapeutikum**

**Probiotikum x prebiotikum**

**Antiseptikum x dezinficiens**

Usmrcují mikroorganismy, jejich účinek je **neselektivní**, často působí toxicky i na buňky lidské

**Antiseptikum** používá se lokálně

<sup>3</sup> **Dezinficiens** používá se v neživém prostředí

**Antibiotikum** může mít původ přírodní nebo polosyntetický.

**Chemoterapeutikum** je vždy syntetická/chemická látka.

**Probiotikum** je živý organismus, bakterie žijící v symbióze s člověkem (laktobacily, bifidobaktérie...)

**Prebiotikum** je nestravitelná nebo těžko stravitelná složka potravy, která podporuje růst těchto bakterií. Např. některé oligosacharidy (inulín...)

# ANTIBIOTIKA (ATB)

Antibiotika vykazují selektivní toxicitu

Jsou toxické ke specifickým mikroorganismům, nikoliv k buňkám lidským (zvířecím)



- aerobní
- anaerobní

- grampozitivní
- gramnegativní

- koky
- tyčinky,...
- mykobaktérie
- Protozoa...

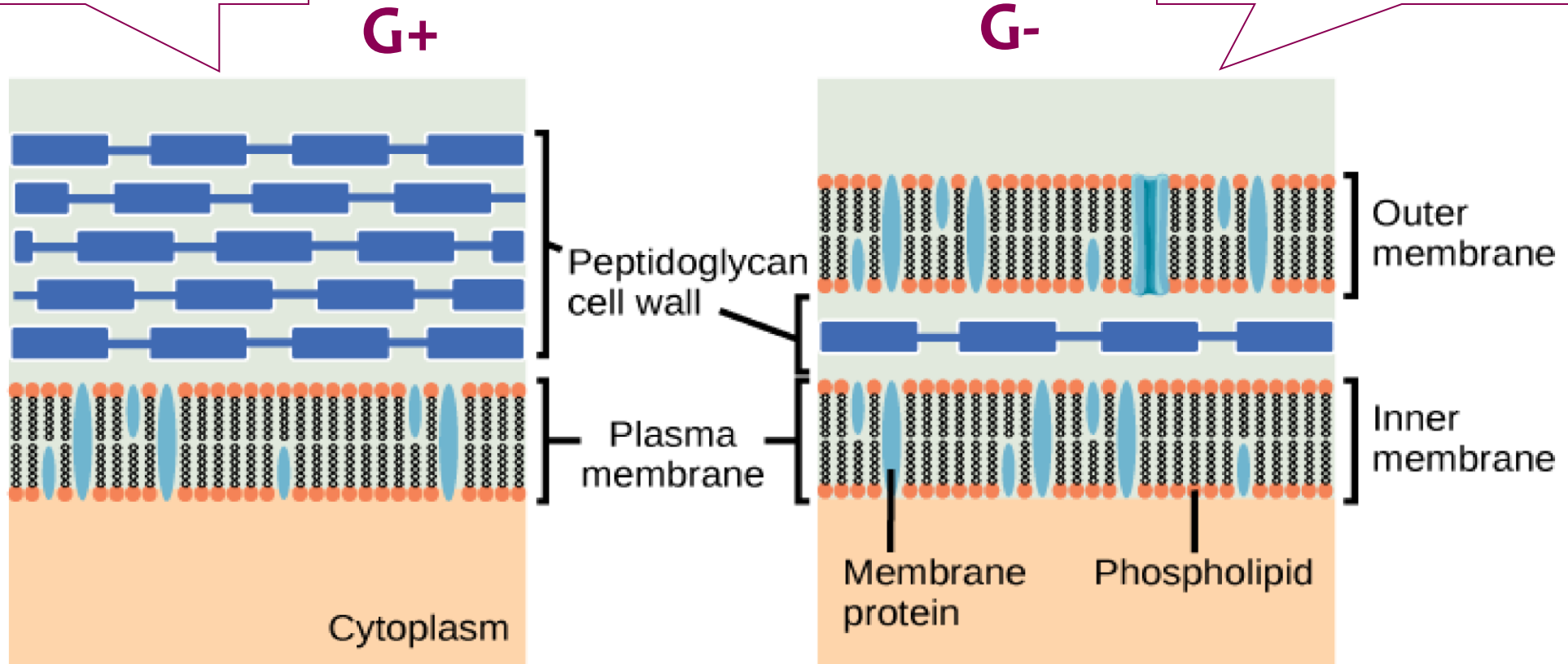
## Rozdělení ATB podle:

- chemické struktury
- mechanismu účinku
- míry účinku
  - bakteriostatické
  - baktericidní
- antibakteriálního spektra
  - úzkospektré
  - širokospektré

# Buněčná stěna

**G+** jednodušší stěny,  
50% peptidoglykanu,  
40- 45% kys .polymerů

**G-** ve vnější membráně  
lipopolysacharidy



Gram-positive bacteria

Gram-negative bacteria

snadný průnik  
ionizovaných molekul

průnik hydrofilních ATB  
přes poriny

# Mechanismy účinku antibiotik

## 1. buněčná stěna

- zásah do její syntézy
- změny v permeabilitě

## 2. cytoplazmatická membrána

- narušení její struktury

## 3. inhibice bakteriálních enzymů

baktériím chybí důležitý metabolit – kys. listová

## 4. inhibice syntézy nukleových kyselin

ovlivnění replikace nebo transkripce – ovl. DNA-gyrázy, DNA-syntázy

## 5. inhibice proteosyntézy-translace

vazba na ribozomální podjednotku 30S nebo 50S



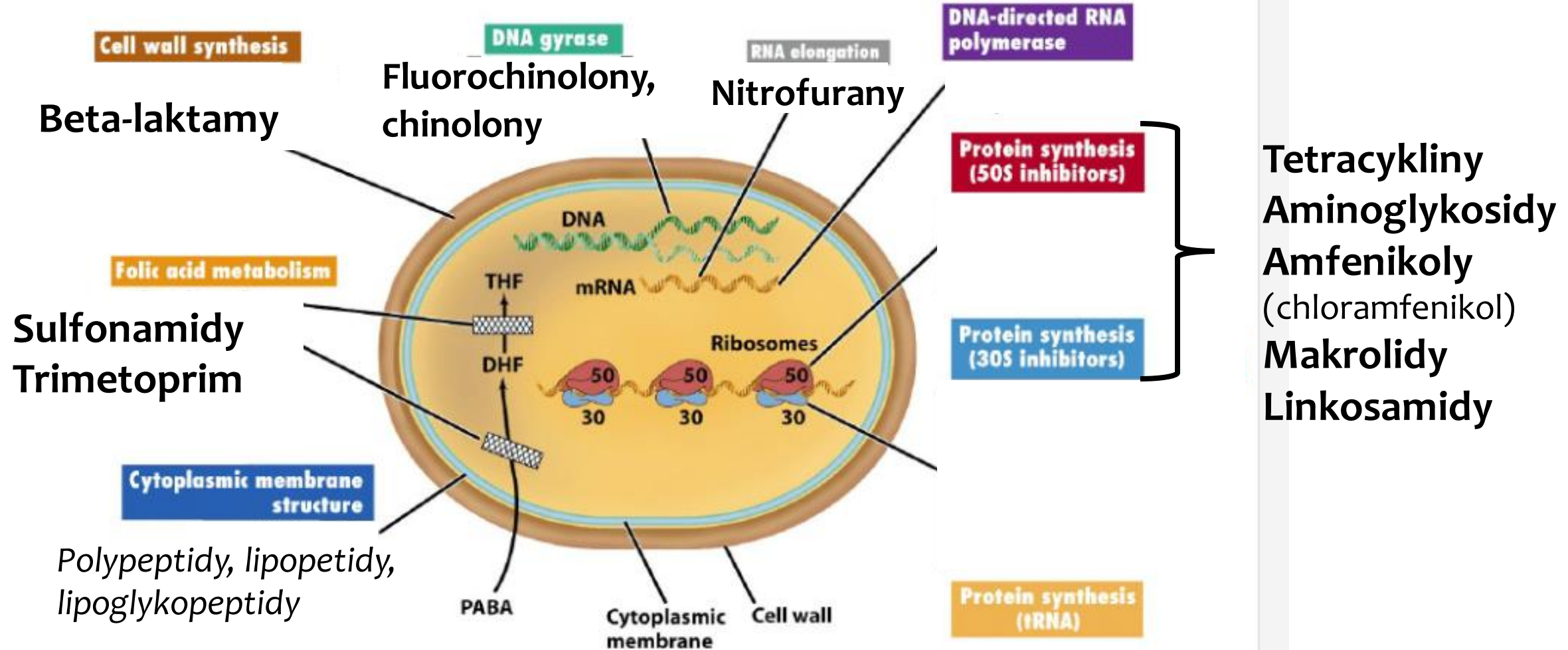


Figure 20-14 Brock Biology of Microorganisms 11/e  
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Classes of antibiotics/antibacterial agents and their modes of action on bacteria (Adopted from Labnotesweek4, 2013) [11].

# Důležité pojmy

## **MIC = MINIMÁLNÍ INHIBIČNÍ KONCENTRACE**

Je to nejmenší koncentrace antimikrobiální látky, která inhibuje viditelný růst mikroorganismu

## **POSTANTIBIOTICKÝ EFEKT**

Efekt antibiotika, kdy přetrvává inhibice množení bakterií i po poklesu jeho plazmatické koncentrace pod MIC (bakterie už nejsou vystaveny účinkům ATB)  
např. aminoglykosidy, azitromycin (makrolidy), flurochinolony



# REZISTENCE k antibiotikům

je odolnost mikroorganismů vůči působení ATB.

Spočívá v:

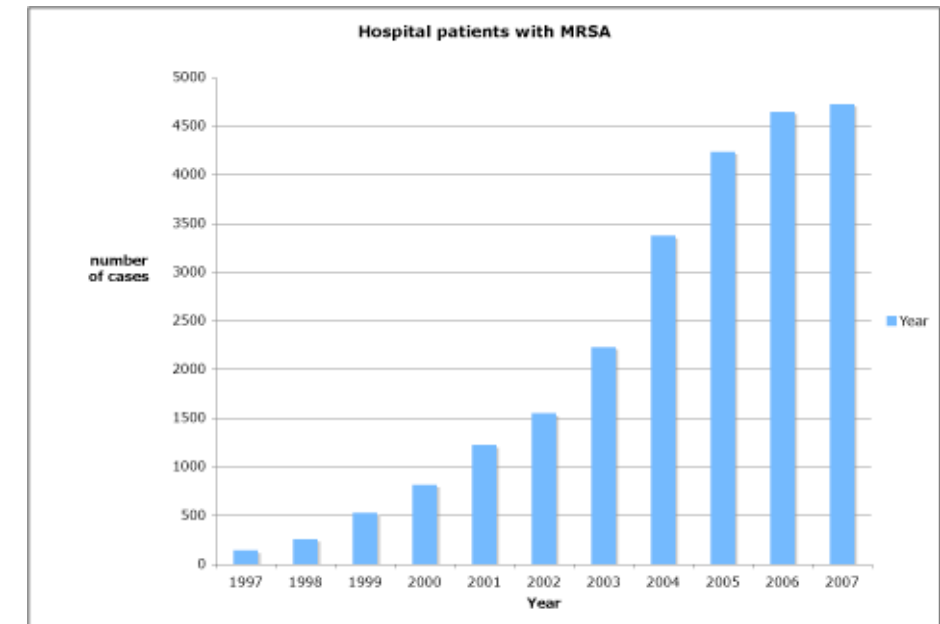
- Inaktivace ATB tvorbou degradačního produktu (betalaktamázy, karbapenemázy, ..)
- Změna permeability buněčné stěny nebo buněčné membrány (ATB nemůže proniknout do bakterie)
- Zvýšení aktivity effluxových pump  $\Rightarrow$  ATB je aktivně pumpováno ven z bakterie
- Bakterie je schopná změnit vazebné místa na které se ATB váže
- Bakterie je schopna alternativně „obejít“ antibiotikem zablokovaný enzym

Mechanismy rezistence

# REZISTENCE k antibiotikům

Je daná přítomností genů pro rezistenci, ty se vyskytují

- na chromozomech baktérie
- extrachromozomálně na plasmidech



Data were obtained and graphed from the Seattle Times, 11-16-2008.

**MRSA, VRSA,  
VRE, MDRPA,  
nozokomiální  
kmeny\***

## Rezistence se šíří:

- z pacienta na pacienta pomocí rezistentních bakterií
- z baktérie na baktérii plasmidy
- z plazmidů na plasmidy (nebo na chromosomy) transpozony

***Státní hranice není pro rezistentní bakterie překážkou!***

# Beta-laktamová antibiotika



## MÚ:

Ireverzibilní vazba na bakteriální proteiny = **PBP** – penicillin binding proteins. (PBP se podílí na tvorbě peptidoglykanových vláken buněčné stěny bakterií)


Tím je inhibována tvorba buněčné stěny.

Tato ATB mají **baktericidní působení**

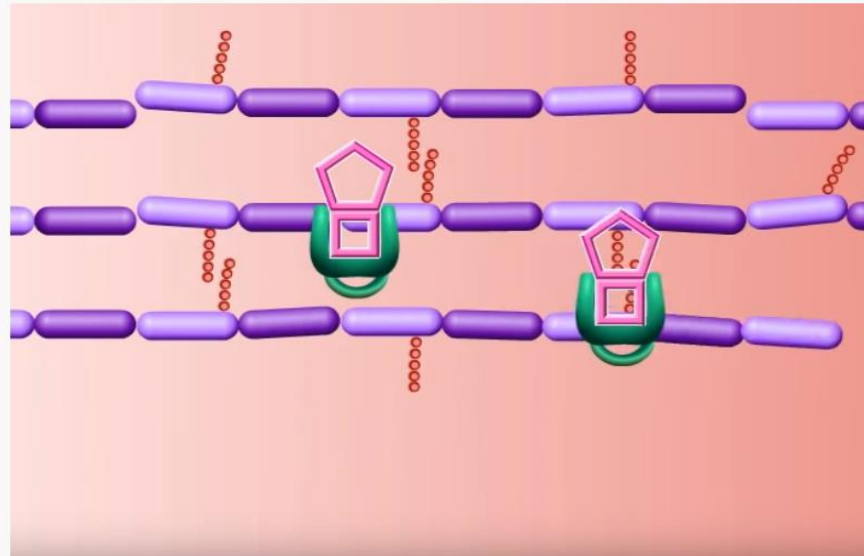
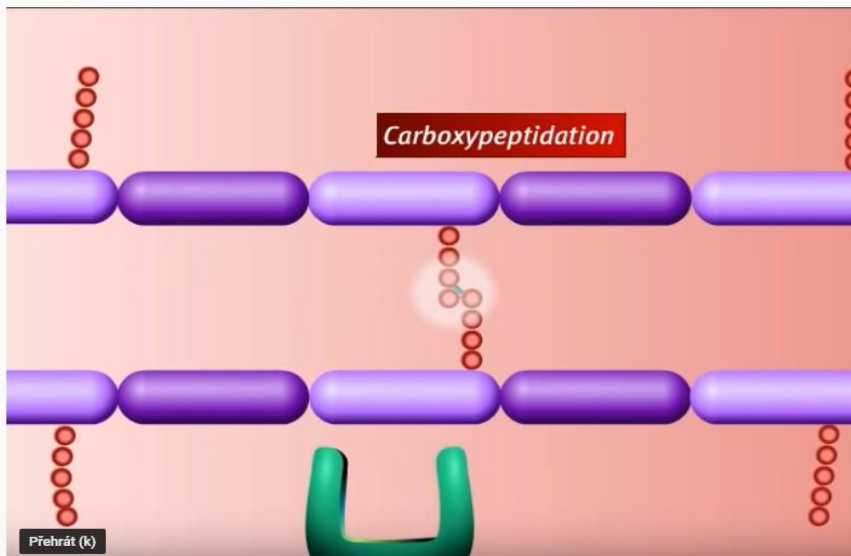
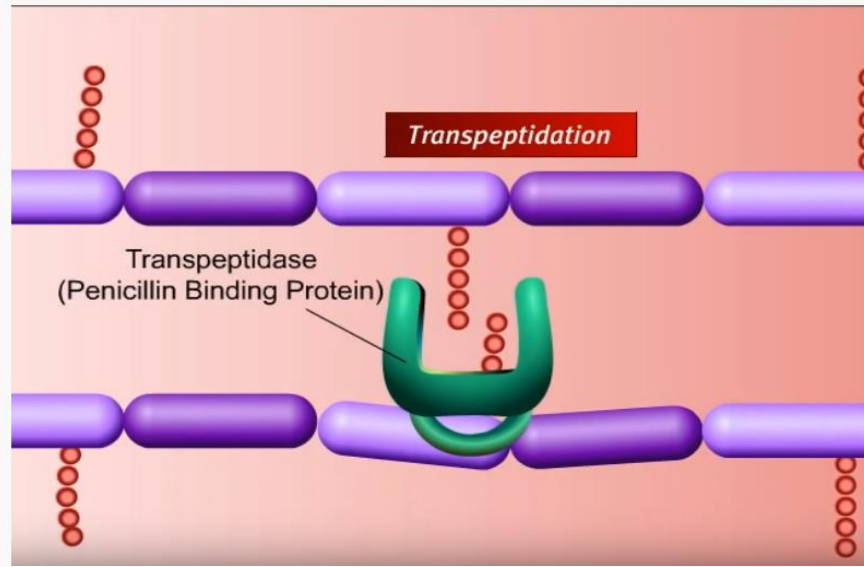
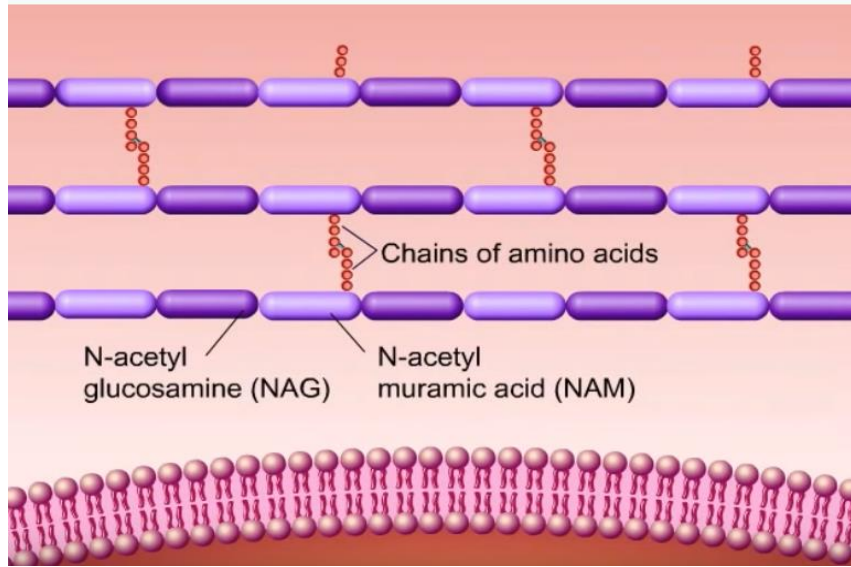
- peniciliny
- cefalosporiny
- karbapenemy
- monobaktamy

## Rezistence k betalaktamovým ATB

je dána přítomností enzymů betalaktamáz, které jsou štěpí beta-laktamový kruh ⇒ ATB je neúčinné



**Inhibitory beta-laktamáz**  
např. kys. klavulanová



# Beta-laktamová antibiotika

- **PENICILINY**
- cefalosporiny
- karbapenemy
- monobaktamy

- Patří sem řada látek, které se liší spektrem
- **úzkospektré peniciliny - G+**
- Jsou to bezpečná ATB
- Nejčastější NÚ jsou hypersenzitivní reakce (alergie až anafylaktický šok)

## **Penicilin G = benzylpenicilin (úzkospektrý G+)**

Nejstarší zástupce

Nestabilní v kyselém prostředí žaludku ⇒ **pouze pro injekční podání** (i.v./i.m.)

**INDIKACE:** bakteriální endokarditida, meningokoková meningitida, pneumokokové pneumonie

**HVLP:** prokain penicilin G, benzathin penicilin G

## **Penicilin V = fenoxymetylpenicilin (úzkospektrý G+)**

Pro perorální podání

### **INDIKACE:**

infekce horních cest dýchacích (HCD), spála, lymfská borelióza (u dětí)

**HVLP: Oспен, Penbene**

## **Amoxicilin (aminopeniciliny) (širokospektrý)**

Pro perorální podání. Kombinuje se s kys.klavulanovou

### **INDIKACE:**

Otitis media, infekce HCD (sinusitidy, bronchitidy), Helicobacter pylori (součást kombinace)

**HVLP: Duomox, Ospamox, Amoksiklav**

## Další peniciliny

- **Úzkospektré**, rezistentní vůči beta-laktamázám **oxacilin**
- **Širokospektré**, parenterálně podávané, pro závažné infekce  
**piperacilin, tikarcilin**

# Beta-laktamová antibiotika

- peniciliny
- **CEFALOSPORINY**
- karbapenemy
- monobaktamy

- Rozdělují se do **pěti generací** podle spektra účinku a citlivosti ke G+ /G –
- Více **NÚ** než peniciliny:
  - **disulfiramová reakce**
  - **poruchy krevního obrazu**
  - **bolestivá *i.m.* aplikace**
  - **hypersenzitivita**

Může být senzitivita zkřížená s peniciliny

1.g. cefazolin

2.g. cefuroxim

(cefuroxim axetil - Zinnat®) p.o.

3.g. cefixim (p.o.), cefotaxim (i.v.)

4. g.cefepim (i.v.)

5. g.ceftarolin (i.v.) – **rezervní ATB**

**Odolné proti beta-laktamázám**



# Beta-laktamová antibiotika

- peniciliny
- cefalosporiny
- **KARBAPENEMY**
- monobaktamy

- **Rezervní ATB** pro léčbu těžkých polymikrobiálních a multirezistentních infekcí
- Pouze parenterální podání (i.v.)

meropenem  
imipenem (+ cilastatin)

Chrání **imipenem** před rozkladem, zároveň chrání pacienta před toxickým působením imipenemu na ledviny

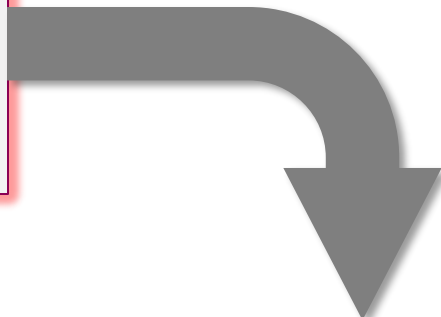
# Beta-laktamová antibiotika

- peniciliny
- cefalosporiny
- karbapenemy
- **MONOBAKTAMY**

- **Rezervní ATB** pro léčbu těžkých polymikrobiálních a multirezistentních infekcí
- Pouze parenterální podání (i.v.)

aztreonam

# Antibiotika inhibující proteosyntézu



## MÚ:

ATB se váží (buď reverzibilně nebo ireverzibilně) na **ribosomální podjednotku** (buď 30S nebo 50S)

Tím inhibují **proteosyntézu**.

- **tetracykliny**
- **aminoglykosidy**
- **amfenikoly**
- **makrolidy**
- **linkosamidy**

# Antibiotika inhibující proteosyntézu

## ■ TETRACYKLINY

- aminoglykosidy
- amfenikoly
- makrolidy
- linkosamidy

doxycyklin DOXYBENE®

- Jsou širokospektré
- Způsob podání: perorálně i parenterálně
- Častý výskyt rezistence

**NÚ:** fototoxicita, ukládání do zubů a kostí  
⇒ jsou **kontraindikovány** v graviditě a u dětí do 8 let

- Při podání s  $2^+$ ,  $3^+$  ionty ⇒ **snížená absorpce** (mléčné výrobky, antacida...)

Vážou se na ribozomální podjednotku  
**reverzibilně** ⇒ mají **bakteriostatický** účinek

# Antibiotika inhibující proteosyntézu

- tetracykliny
- **AMINOGLYKOSIDY**
- amfenikoly
- makrolidy
- linkosamidy

**gentamicin** i.v.

**tobramycin** inh., oph.

**neomycin** (+bacitracin)

- mají úzké spektrum (G-), nepůsobí na anaerobní bakterie
- významný **postantibiotický efekt**
- podávají se parenterálně, ale i lokálně (bakteriální konjunktivitidy - oční kapky)
- synergismus s peniciliny

**NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita

Vážou se na ribozomální podjednotku  
**ireverzibilně** ⇒ mají **baktericidní účinek**

# Antibiotika inhibující proteosyntézu

- tetracykliny
- aminoglykosidy
- **AMFENIKOLY**
- makrolidy
- linkosamidy

chloramfenikol

- Širokospektré ATB, působí i na anaeroby
  - Podává se parenterálně i perorálně
- INDIKACE:** bakteriální meningitida, tyfus, těžké pneumonie, závažné invazivní infekce
- NÚ:**
- **myelosuprese** (až aplastická anémie)
  - **grey baby syndrom**
  - **neurotoxicita**
  - **GIT intolerance**

Vážou se na ribozomální podjednotku  
**reverzibilně** ⇔ mají **bakteriostatický** účinek

# Antibiotika inhibující proteosyntézu

- tetracykliny
- aminoglykosidy
- amfenikoly
- **MAKROLIDY**
- linkosamidy

klaritromycin KLACID®

spiramycin

azitromycin SUMAMED®

AZITROX®

- široké spektrum účinku
- klaritromycin – eradikace *Helicobacter p.*
- perorální i parenterální podání
- alternativa za peniciliny v případě alergických reakcí (**rezistence !!**)

## NÚ:

- GIT intolerance
- riziko lékových interakcí (inhibice CYP izoenzymů)

Vážou se na ribozomální podjednotku  
**reverzibilně** ⇨ mají **bakteriostatický** účinek

# Antibiotika inhibující proteosyntézu

- tetracykliny
- aminoglykosidy
- amfenikoly
- makrolidy
- **LINKOSAMIDY**

klindamycin

- **úzké spektrum (G+)**
- Jsou alternativou za peniciliny

## **INDIKACE:**

- terapie infekcí HCD a DCD
- otitis media
- uroinfekty

**NÚ:** průjem/pseudomembranózní kolitida  
(superinfekce *Clostridium difficile*)

Vážou se na ribozomální podjednotku  
**reverzibilně** ⇨ mají **bakteriostatický** účinek



# Antibiotika - chemoterapeutika



Čistě synteticky připravená léčiva  
s antimikrobním účinkem

**MÚ:**

Inhibují tvorbu esenciálně důležitého  
metabolitu **kyseliny listové**

Inhibují různými mechanismy syntézu  
nukleových kyselin **replikaci** nebo  
**transkripci**

- **sulfonamidy**
- **fluorochinolony**
- **nitrofurany**
- **nitroimidazoly**

# Antibiotika - chemoterapeutika

## ■ SULFONAMIDY

- fluorochinolony
- nitrofurany
- nitroimidazoly

Inhibují tvorbu  
**kyseliny listové**

**sulfametoxazol** – blokuje tvorbu **dihydropteroát syntázu**  
**kotrimoxazol** = sulfametoxazol + **trimetoprim**

- terapie infekcí HCD a DCD
- dentální a gynekologické indikace
- KI:** v graviditě a u kojících
- riziko krystalurie

*blokuje tvorbu  
**tetrahydrofolát  
reduktázy***



# Antibiotika - chemoterapeutika

- sulfonamidy
- **FLUOROCHINOLONY**
- nitrofurany
- nitroimidazoly

**ciprofloxacin**

**JSOU LÉKEM 2. VOLBY !!**

- třídí se do generací (4. generace – rezervní)
- jsou širokospektré, lze podávat i p.o.

## **INDIKACE:**

- komplikované uroinfekty,
- rezistentní infekce dýchacího traktu
- břišní tyfus (rezervní ATB)

## **NÚ:**

- ireverzibilní poškození kloubů a šlach (vyšší riziko mají pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti léčení kortikoidy)
- neuropatie (parestézie), deprese, únava, poškození sluchu, zraku, čichu

⇒ **kontraindikace u dětí a v graviditě**

# Antibiotika - chemoterapeutika

- sulfonamidy
- fluorochinolony
- **NITROFURANY**
- nitroimidazoly

- Úzkospektrá ATB (většinou G-)
- po p.o. podání rychle vylučovány do moči

**INDIKACE:** prevence a terapie uroinfektů

**NÚ:** nevolnosti a zvracení

nitrofurantoin – FUROLIN®

# Antibiotika - chemoterapeutika

- sulfonamidy
- fluorochinolony
- nitrofurany
- **NITROIMIDAZOLY**

**metronidazol**

- spektrum zahrnuje také anaeroby a některá protozoa (*Trichomonas vaginalis*)

## **INDIKACE:**

- eradikace *Helicobacter pylori* (v kombinaci s amoxicilinem a IPP)
- profylaxe chirurgických zákroků na GIT

## **NÚ:**

- poruchy CNS (křeče, závratě, parestézie, brnění končetin, ...)
- disulfiramová reakce

**tmavé zbarvení moči způsobené  
metabolity metronidazolu**

# Jak vybíráme vhodné ATB ?

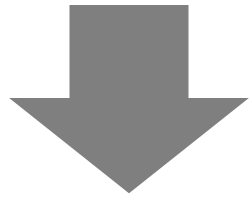
- **empiricky** NEBO na základě **infekčního agens** a jeho senzitivity
- na základě **farmakokinetických vlastností** ATB (průnik do tkání)
- **profylaktické** podávání ATB (pouze krátkodobě/jednorázově před operací u imunosuprimovaných pacientů)

„Narůstající rezistence mikrobů vůči antibiotikům je celosvětovou hrozbou, která významně zvyšuje náklady na zdravotní péči“.

## PROČ ?

- zbytečné používání ATB u virových infekcí
- nadměrné používání ATB se zbytečně **širokým spektrem** místo ATB volby, přesně a účinně zasahujících původce infekce

# Antibiotická politika v ČR



## Racionální antimikrobní terapie

- používat ATB vždy jen je-li to nezbytně nutné
- používat úzkospektrá ATB s ověřenou citlivostí u daného patogena
- ATB podávat dostatečně dlouhou dobu
- zvolit vhodný dávkovací režim

- Národní referenční laboratoř pro ATB (SZÚ)
- Národní referenční centrum pro kontrolu infekcí (SZÚ)
- Lokální antibiotická střediska
- EARS-NET – Evropská síť dohledových pracovišť nad ATB rezistencí

## Rezervní ATB

- fluorochinolony 4. generace
- karbapenemy
- cefalosporiny 3-5. generace
- glykopeptidy, polypeptidy

# Výběr vhodného ATB záleží na:

## Pacientovi

- Váha/Věk
- Alergie
- Funkce eliminačních orgánů
- (ledviny, játra)
- Komorbidity
- (další onemocnění)
- Ambulantní/hospitalizovaný (ARO/JIP)

## Onemocnění

- Druh/citlivost patogena
- Místo infekce
- Závažnost infekce

## Vlastnostech ATB

- Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti ATB
- Nežádoucí účinky
- Lékové interakce
- Způsob podání

## ATB kontraindikovaná u dětí

Tetracykliny, flurochinolony, kotrimoxazol, chloramfenikol (u novorozenců, ale relativní KI)



# Kombinace ATB

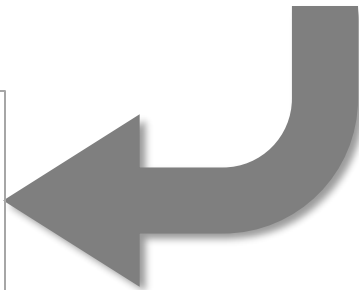
## Přináší výhody:

- 1. Rozšíření spektra působení ATB (G+, G-, anaeroby)**  
(závažné polymikrobní infekce, empirická terapie)
- 2. Omezení rezistence** (kombinace brání rychlému rozvoji rezistence)
- 3. Snížení NÚ** (snížením dávky toxických ATB při zachování účinku)
- 4. Zvýšení antibiotické účinnosti** – posílení účinku
  - synergismus
  - sekvenční blokáda
  - inhibice enzymů inaktivujících ATB
  - zvýšení průniku ATB do bakterie

# Jaké kombinace ATB jsou nevhodné ?

- ATB se **stejnými NÚ** (*nefrotoxicita, hepatotoxicita...*) – dochází ke zvýšení rizika výskytu a závažnosti z důvodu **potenciace NÚ**
- ATB se **stejným mechanismem účinku**
- ATB, které vykazují **farmakokinetickou interakci** (induktor/inhibitor a substrát CYP izoenzymů)
- ATB vykazující **zkříženou rezistenci**

současná necitlivost bakterií na antibiotika, s podobnou chemickou strukturou



# Nežádoucí účinky širokospektrých antibiotik

## Narušení přirozené mikrobiální flóry

- Kůže, sliznice – kandidózy (kandidové superinfekce)
- střevo – průjmy až pseudomembranózní (klostridiová) kolitida
- pochva – dysmikrobie, kandidózy

## Exogenní superinfekce

např. nozokomiální infekce v nemocničním prostředí

# ANTIMYKOTIKA

Jsou to chemoterapeutika určená k léčbě infekcí vyvolaných **patogenními houbami**

## Léčba:

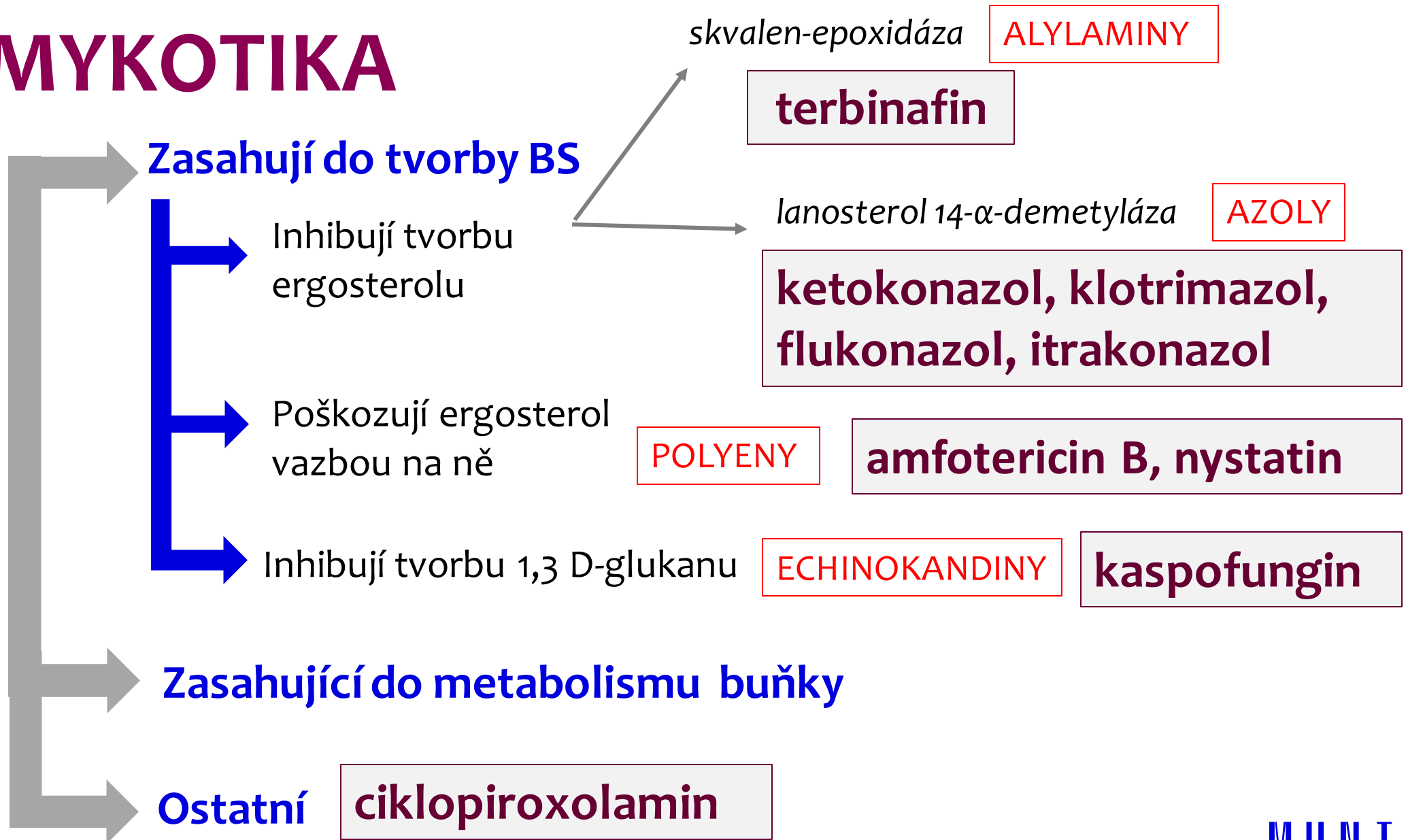
- lokální
- systémová

## Zvýšená incidence výskytu těchto infekcí je u:

- imunodeficientních pacientů
- pacientů s diabetes mellitus (DM)
- pacientů po radioterapii, chemoterapii
- HIV pacientů

# ANTIMYKOTIKA

## Mechanismus účinku:



Inhibice syntézy proteinů. Silná ireverzibilní vazba na buněčné struktury

# POLYENOVÁ ANTIMYKOTIKA

**MÚ:** váže se na ergosterol (součást buněčné membrány hub) → **rozrušení BS**

## **amfotericin B**

- parenterální podání (systémové antimykotikum)
- Je to nejúčinnější antimykotikum

## **NÚ:**

- zvýšení hladin prostaglandinů, TNF, interleukinů ⇔ horečka, třes, průjemy
- nefrotoxicita (konstrikce renálních cév, tubulární nekrózy)

## **nystatin**

- lokální podání (dermatologie, gynekologie)

**INDIKACE:** hlavně rod *Candida* (kandidózy)

# AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA

**MÚ:** inhibice syntézy ergosterolu → **porucha funkce BS a inhibice enzymů CYP**

- **Mají širší spektrum účinku** - také na některé parazity a G+ bakterie
- **Jsou inhibitory izoenzymů CYP 450 – pozor na lékové interakce!**

## **klotrimazol**

- lokální aplikace, hromadění v kůži (dermatologické, gynekologické indikace)
- nutnost aplikace minimálně 10 dní – **jinak infekce recidivují!**

## **ketokonazol**

- systémové i lokální podání, koncentruje se v kůži

## **flukonazol, itrakonazol, vorikonazol**

- selektivnější na buňky hub, systémové použití

# DALŠÍ ANTIMYKOTIKA

## Echokandiny

### kaspofungin

**MÚ:** inhibice syntézy  $\beta$ -glukanů BS

- parenterální podání
- alternativa amfotericinu B

## Ostatní

### ciklopiroxolamin

**MÚ:** inhibice syntézy proteinů, silná vazba na buněčné struktury

- proti řadě bakterií (G+ i G-), plísní i protozoí (trichomonády)
- onychomykózy
- smíšené vaginální infekce a
- seborhoické dermatitidy hlavy.

## Alylaminy

### terbinafin

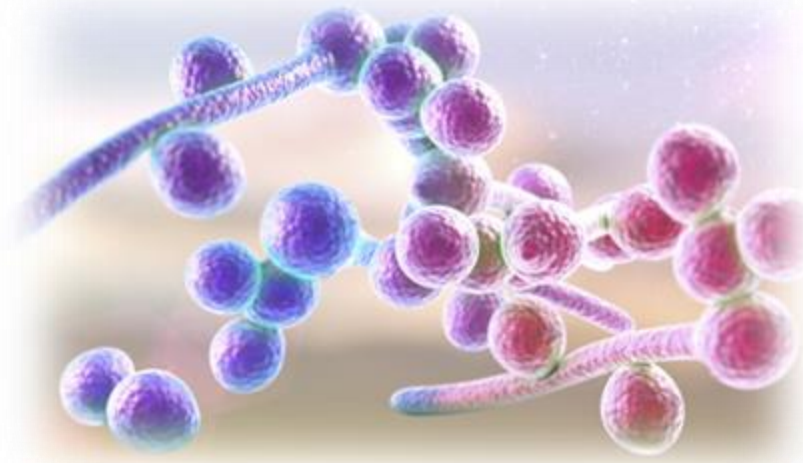
**MÚ:** inhibice skvalen-epoxidázy  $\Rightarrow$  inhibice tvorby ergosterolu BS

- lokální i systémové podání
- účinné proti keratofilním houbám (onychomykózy)



## Lokální antimykotika

- nystatin
- klotrimazol
- ketokonazol
- ciklopiroxolamin



### **terbinafin**

Podává se také perorálně,  
ale účinkuje lokálně

## Systemová antimykotika

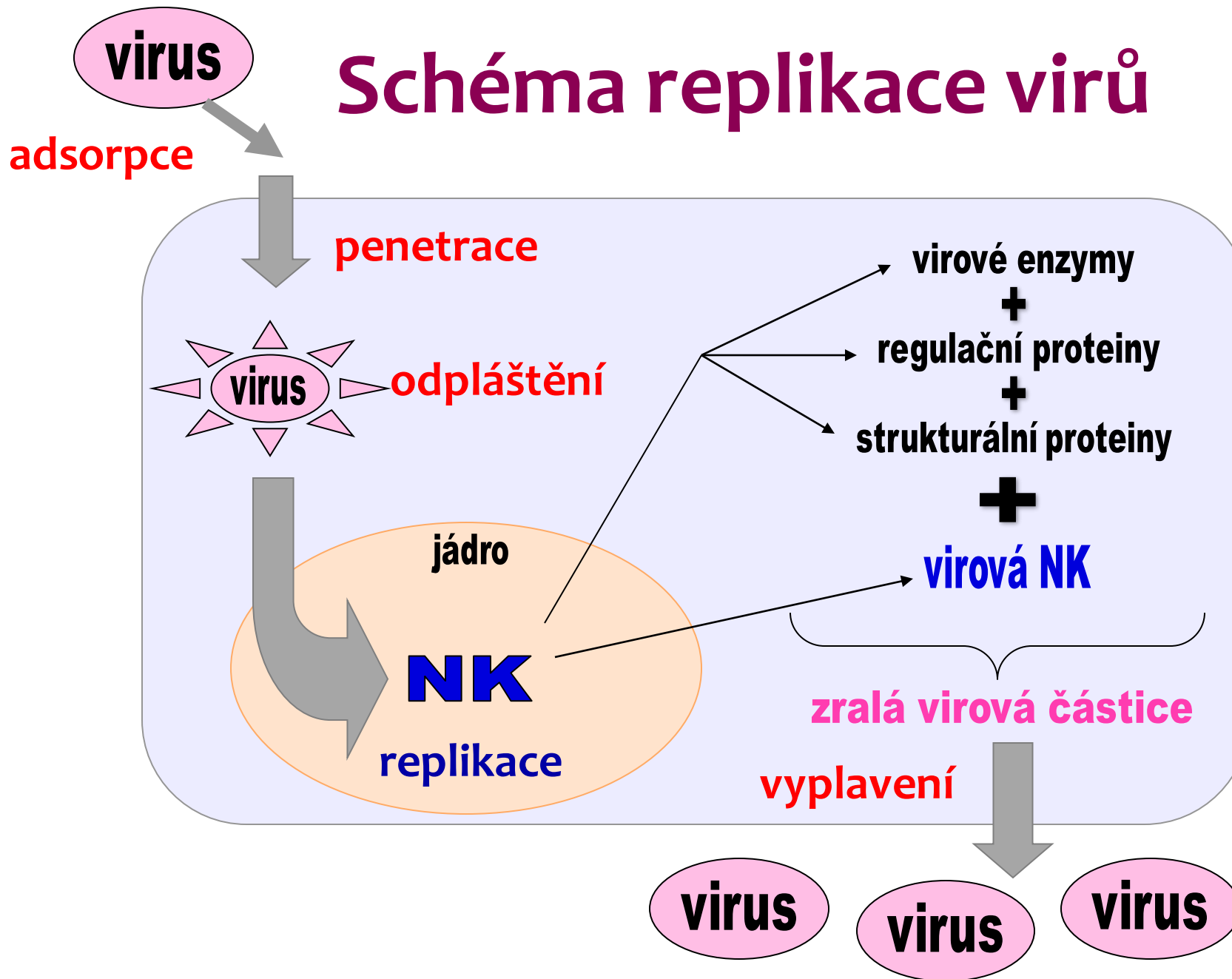
- amfotericin B
- flukonazol
- itrakonazol
- kaspofungin

# ANTIVIROTIKA (virostatika)

## Jsou to léčiva proti:

- virům chřipky
- herpes virům (antiherpetika)
- Respiračním syncytiálním virům RSV
- retrovirům –HIV (antiretrovirotika)
- virům hepatitidy

<https://www.youtube.com/watch?v=Hy3IYACGvEQ>



## Mechanismy účinku:

1. Ovlivnění přilnutí viru, penetrace, fúze, splynutí membrány buňky a viru

2. Inhibice odpláštění

3. Inhibice replikace virové NK

4. Inhibice integrace virové NK do genomu buňky

5. Inhibice posttranslačních dějů

6. Inhibice sestavení a vyplavení nových virionů

# ANTIVIROTIKA (virostatika)

Inhibice sestavení a vyplavení nových virionů

## Jsou to léčiva proti:

- virům chřipky
- herpes virům (antiherpetika)
- Respiračním syncytiálním virům RSV
- retrovirům – HIV (antiretrovirotika)
- virům hepatitidy

zanamivir, amantadin

Inhibice odpláštění

**aciklovir** – lokální podání  
ganciklovir – systémové podání

Inhibuje replikaci viru

A microscopic view of numerous rod-shaped bacteria, likely Bacillus subtilis, against a blue background. The bacteria are in various orientations and focus, creating a sense of depth and movement.

**Děkuji Vám za  
pozornost!**