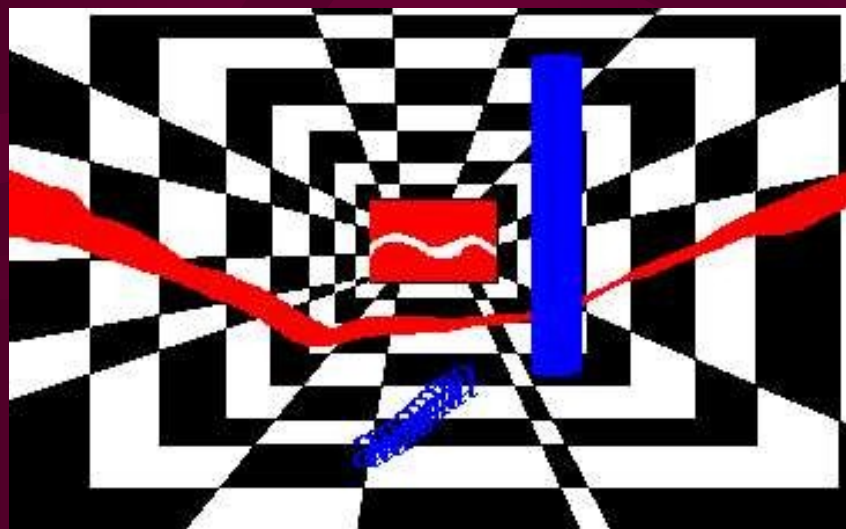


Přehled antimikrobiálních látek



Ondřej Zahradníček

Rozdělení antibiotik I

- **Působení na buněčnou stěnu**
 - Betalaktamová antibiotika
Peniciliny, cefalosporiny, „nové betalaktamy“
 - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- **Působení na cytoplasmatickou membránu**
 - polypeptidová antibiotika
- **Působení na nukleovou kyselinu – chinolony**

Všechna atb na této stránce jsou **baktericidní**

Rozdělení antibiotik – II

- **Působení na proteosyntézu – iniciační komplex** aminoglykosidová antibiotika, jsou baktericidní
- **Působení na proteosyntézu – další fáze procesu** makrolidy, tetracykliny, linkosamidy, amfenikoly, některé další skupiny – jsou bakteriostatické
- **Působení na metabolismus** – sulfonamidy, jsou bakteriostatické

Betalaktamy

Betalaktamy – společné vlastnosti

- 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
- Vhodné i pro děti, těhotné a kojící ženy
- Při jejich užívání tvoří nezničené bakterie dlouhé vláknité formy (totéž lze pozorovat i při bakteriálně-mykotické koinfekci)
- Mykoplasmata jsou necitlivá – nemají BS

Různé formy „klasického penicilinu“

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

Perorální penicilin – V penicilin ...



Všechny fotografie antibiotik převzaty z AISLP na intranetu FN USA



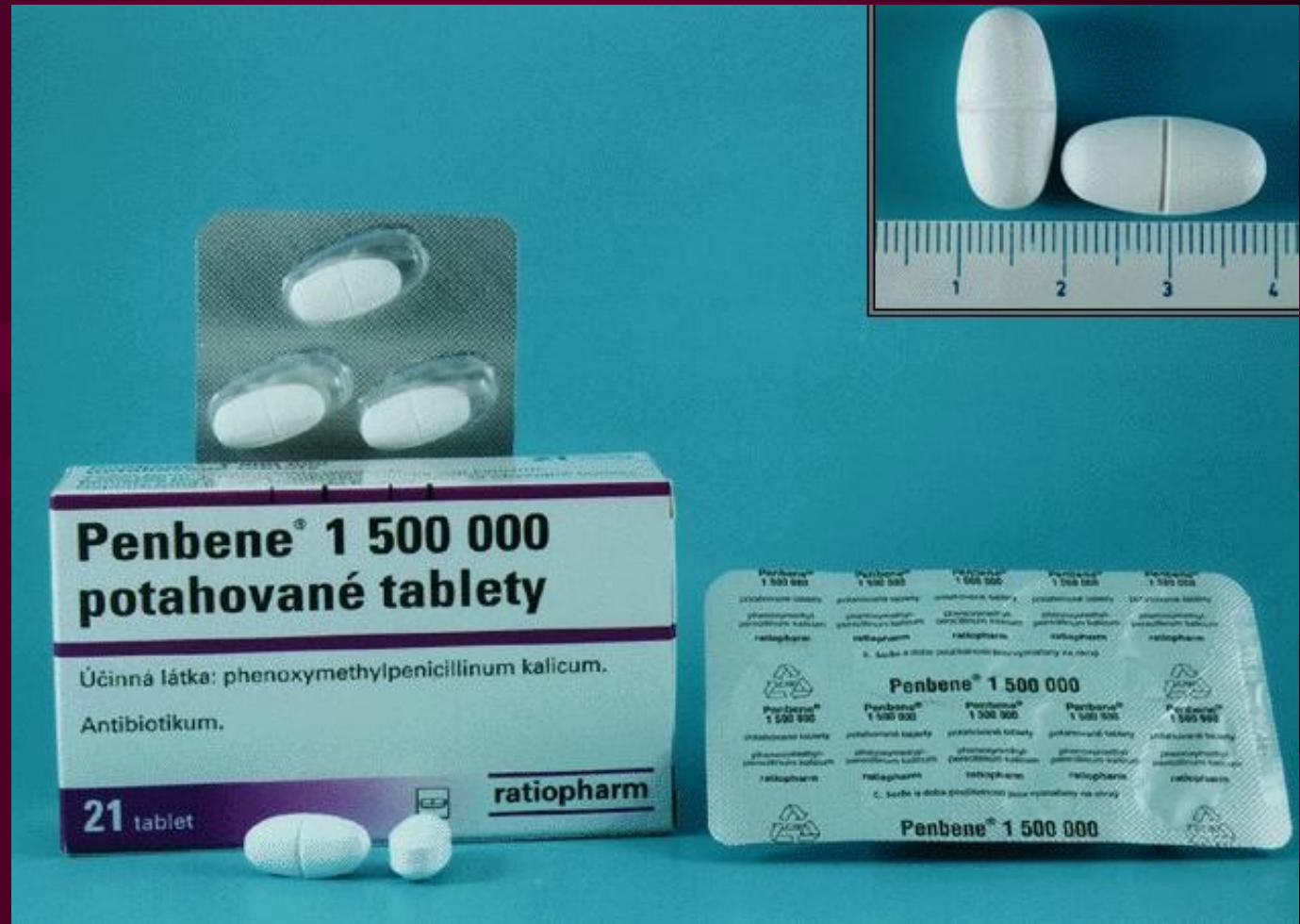
... a penamecilin

Kde je G-penicilin lékem volby

- Meningitida a sepse způsobená meningokoky, pneumokoky a streptokoky.
- Pneumokoková pneumonie.
- Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky.
- Těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání.
- Anaerobní infekce vyvolané nesporulujícími 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



- Depotní formy penicilinu pro dlouhodobou léčbu

Protistafylokokové peniciliny

- **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-streptokokovch a stafylokokovo-pneumokokových. Zato v případě stafylokoků by se měl používat u nealergických pacientů striktně, nenahrazovat makrolidy, na které velice vzrůstá počet rezistencí

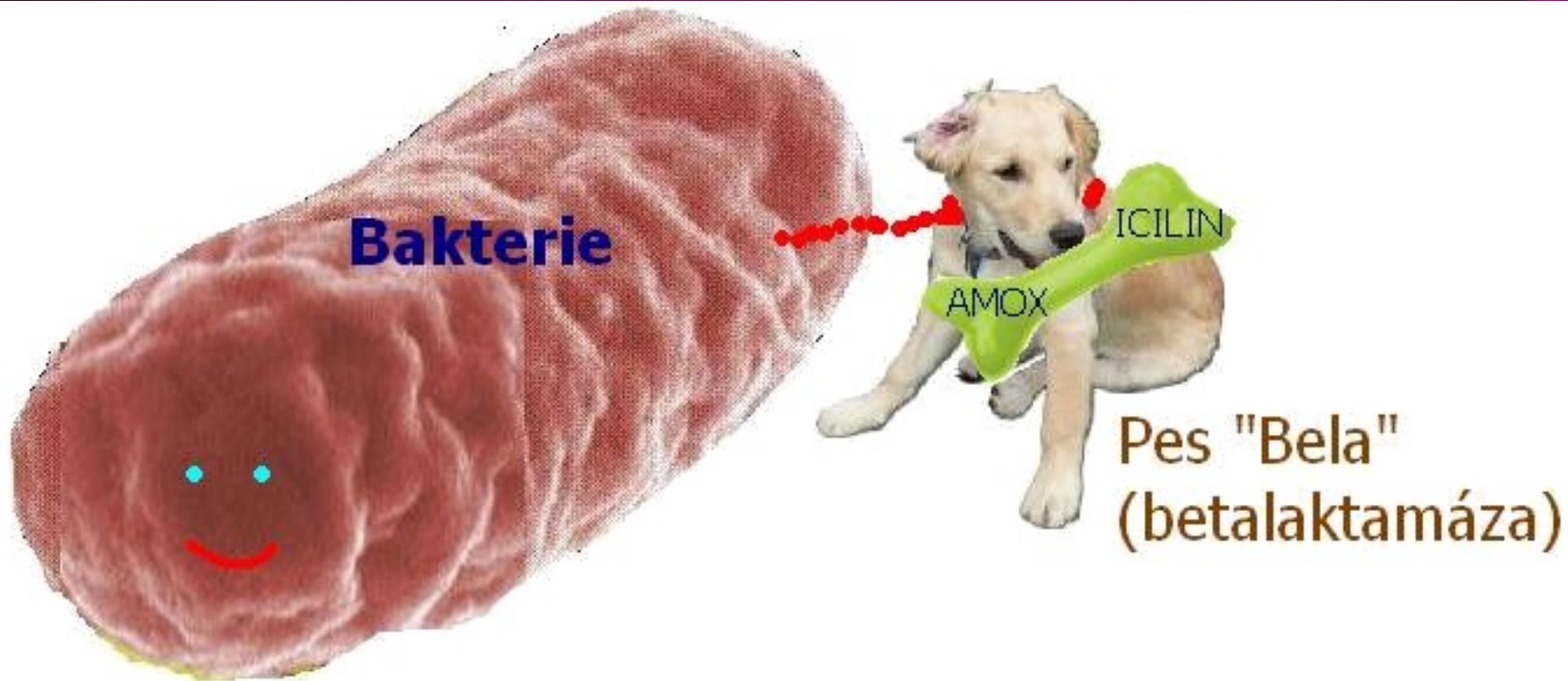


Ampicilin a amoxicilin

- **Rozšíření účinku** na hemofily, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, lepší účinek na enterokoky a listerie, *S. agalactiae* a *S. pneumoniae*, helikobaktery a další
- **Ampicilin** účinnější na shigelly, amoxicilin na salmonely – význam jen u komplikovaných či extraintestinálních infekcích!
- **Amoxicilin** je doporučován k empirické léčbě komunitních respiračních infekcí (akutní sinusitis, otitis media, pneumonie).

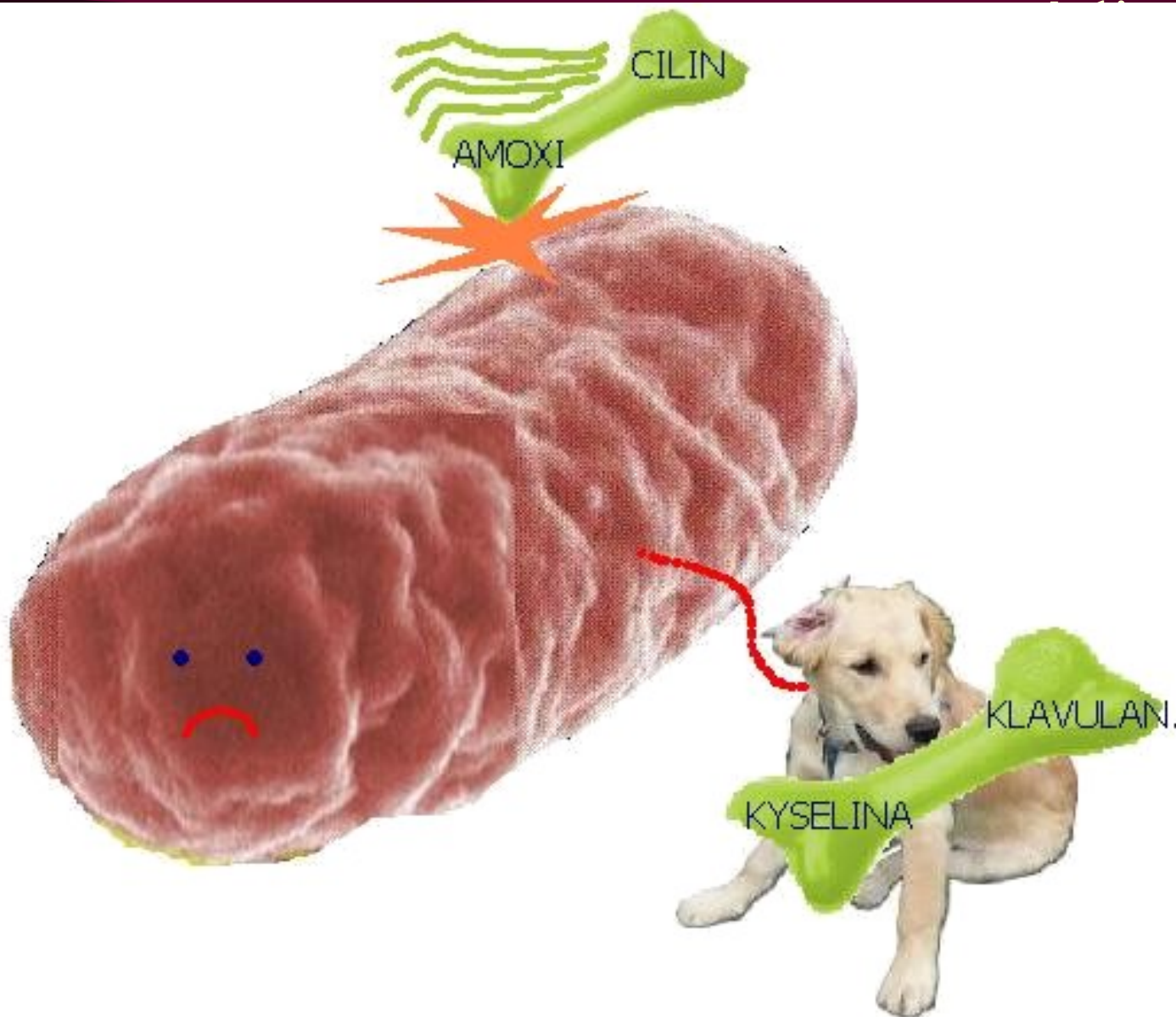


Inhibitory betalaktamáz – 1



- Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.

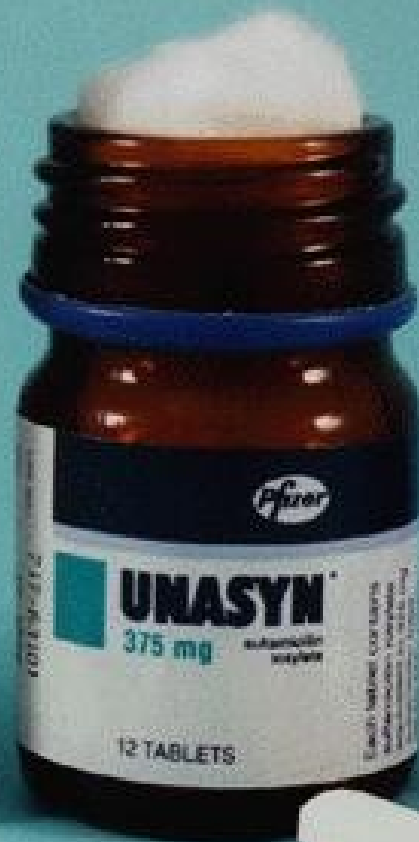
Inhibitory betalaktamáz – 2



K
na výběr
jší
zvolí si
biotikum
nerušeně

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
- Lékem první volby je ko-amoxicilin pouze u **pokousání člověkem či zvířetem**. Jako druhá volba je možný u některých respiračních či tkáňových infekcí apod.
- Jsou induktory, ne však selektory betalaktamáz





Piperacilin a tikarcilin

- Oproti předcházejícím mají širší spektrum zejména na **gramnegativní nefermentující tyčinky**.
- 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

Působení penicilinů

PIP = piperacilin

PNC = penicilin

AMP = ampicilin (aminopeniciliny)

OXA = oxacilin

A-IN = aminopeniciliny s inhibitorem betalaktamázy

	<i>Str. pyogenes</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Escher. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>E-coc. faecal.</i>
PNC	C	R	R	R	R	R	R
OXA	C	C	R	R	R	R	R
AMP	C	R	(C)	R	R	R	C
A-IN	C	C	C	C	R	R	C
PIP	C	R	C	C	R	C	C

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:** ještě lepší na G- bakterie. Působí proti producentům ampC, ale nikoli ESBL betalaktamáz

Cefalosporiny jako induktory a selektory betalaktamáz

- Cefalosporiny jsou např. oproti ko-amoxicilinu **slabšími induktory betalaktamáz**. To znamená, že méně povzbuzují tvorbu bakteriálních betalaktamáz
- Cefalosporiny, zejména 3. generace, jsou zato **výraznými selektory betalaktamáza pozitivních kmenů**. Jsou prostě tak účinné, že vybijí všechno kromě velmi rezistentních kmenů. Ty se pak stávají obávanými původci nemocničních infekcí

Pamatujte si pro svou budoucí praxi

- Nemocnice, které drasticky omezily užívání cefalosporinů 3. generace, zaznamenaly výrazný pokles výskytu nozokomiálních infekcí, způsobených producenty betalaktamáz
- V ambulantní praxi se s cefalosporiny 3. generace prakticky neseťkáte. Nežádoucí je ale i nadužívání cefalosporinů 1. a 2. generace (cefalexin, cefuroxim axetil), zejména u respiračních infekcí, kde je lékem volby např. penicilin, oxacilin či ampicilin

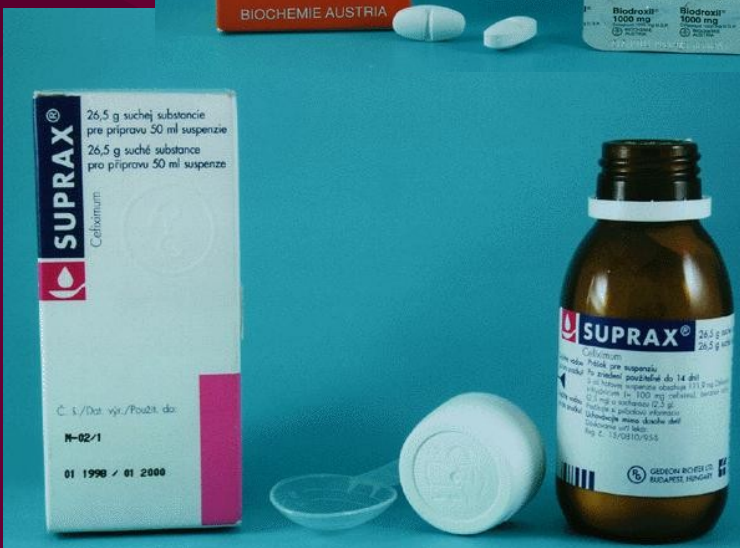
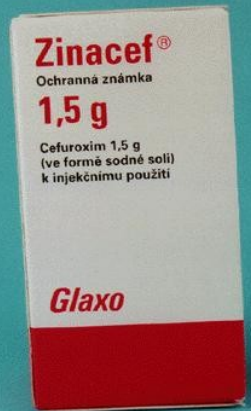
Hlavní indikace léčby cefalosporiny

1. a 2. generace

- Alternativa nitrofurantoinu či ko-trimoxazolu u **nekomplikovaných cystitid** působených citlivými organismy (cíleně, je-li prokázána významná bakteriurie)
- Cefuroxim je jedním z léků volby u **některých respiračních infekcí**, je-li prokázána **hemofilová či moraxelová etiologie**; v případě hemofila pouze tehdy, je-li pravděpodobná jeho skutečná patogenní účast

Cefalosporiny – ukázky

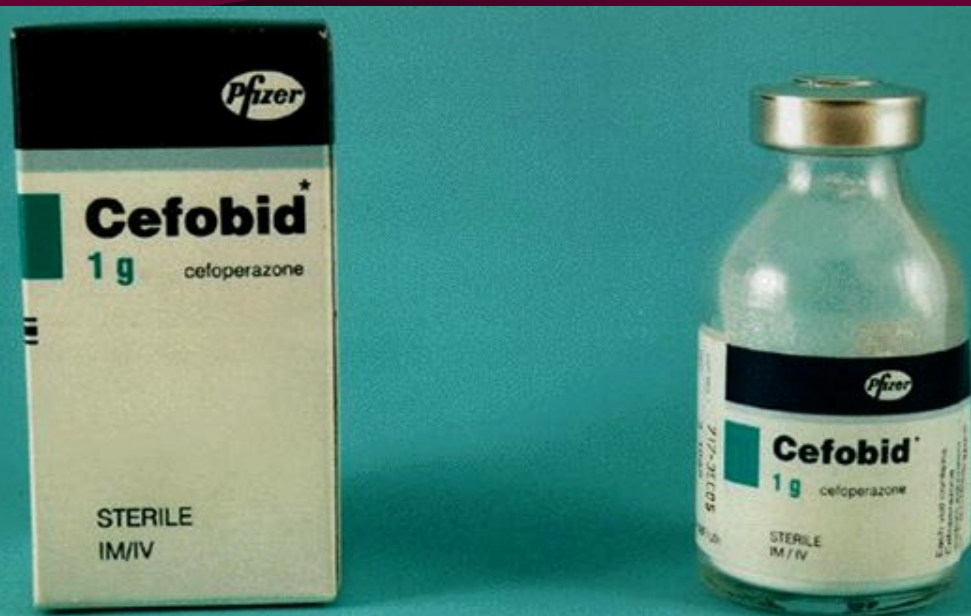
1. a 2. generace



Hlavní indikace léčby cefalosporiny 3. a 4. generace

- Jde o **rezervní antibiotika**, který by ani na specializovaných pracovištích neměla být podávána rutinně
- Hlavní indikace je **infekce rezistentními mikroby**, pokud neexistuje lepší alternativa. Může jít např. o enterobaktery, morganely, u protipseudomonádových cefalosporinů také pseudomonády a jiné gramnegativní nefermentující bakterie
- Je-li aspoň trochu možno, mělo by předcházet **vyšetření citlivosti** příslušného patogena

3. generace



* Ne-protipseudomonádové

◦ Protipseudomonádové

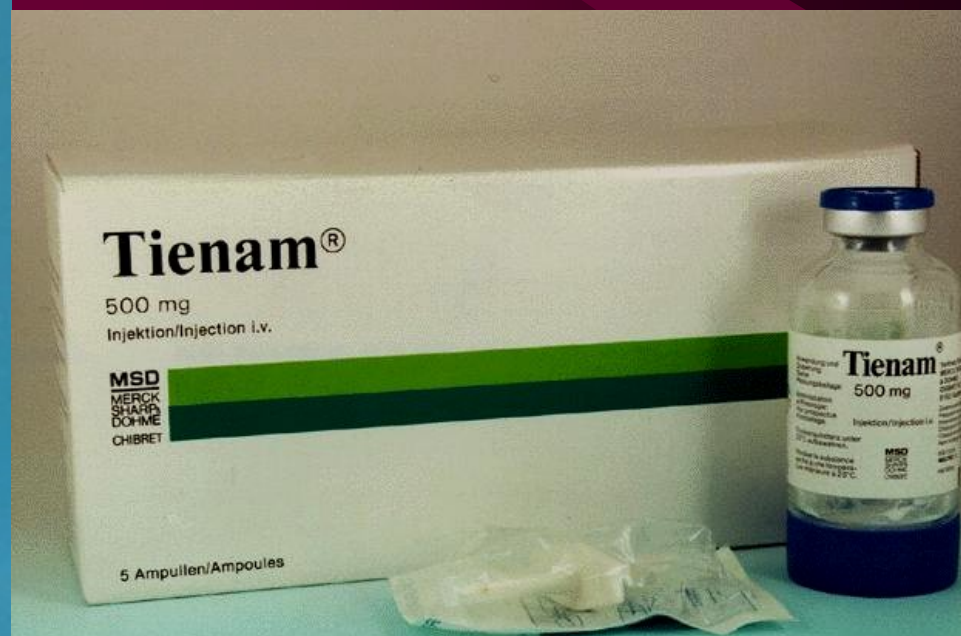
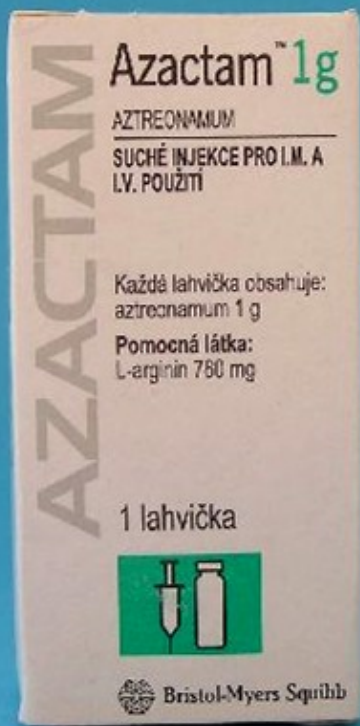
Působení cefalosporinů

	<i>Str. pyogenes</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Escher. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>E-coc. faecal.</i>
1-G	C	C	(C)	C(R)	R	R	R
2-G	C	C	C	C(R)	R	R	R
3-G*	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	R	R
3-G ◦	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	C	R
4-G	Nevh.	Nevh.	C	C(R)	C	různě	R

„Nové betalaktamy“

- V podstatě jde o dvě skupiny, obě se používají jako rezervní antibiotika v léčbě závažných infekcí
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). Neúčinkují na G+.
- **Karbapenemy** – imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) byly vyvinuty k léčbě pseudomonádových infekcí, pro enterobakterie produkující širokospektré betalaktamázy se používá ertapenem (INVANZ), který je levnější, neúčinkuje však příliš dobře na pseudomonády

Ukázky monobaktamů a karbapenemů



Glyko- pepetidy

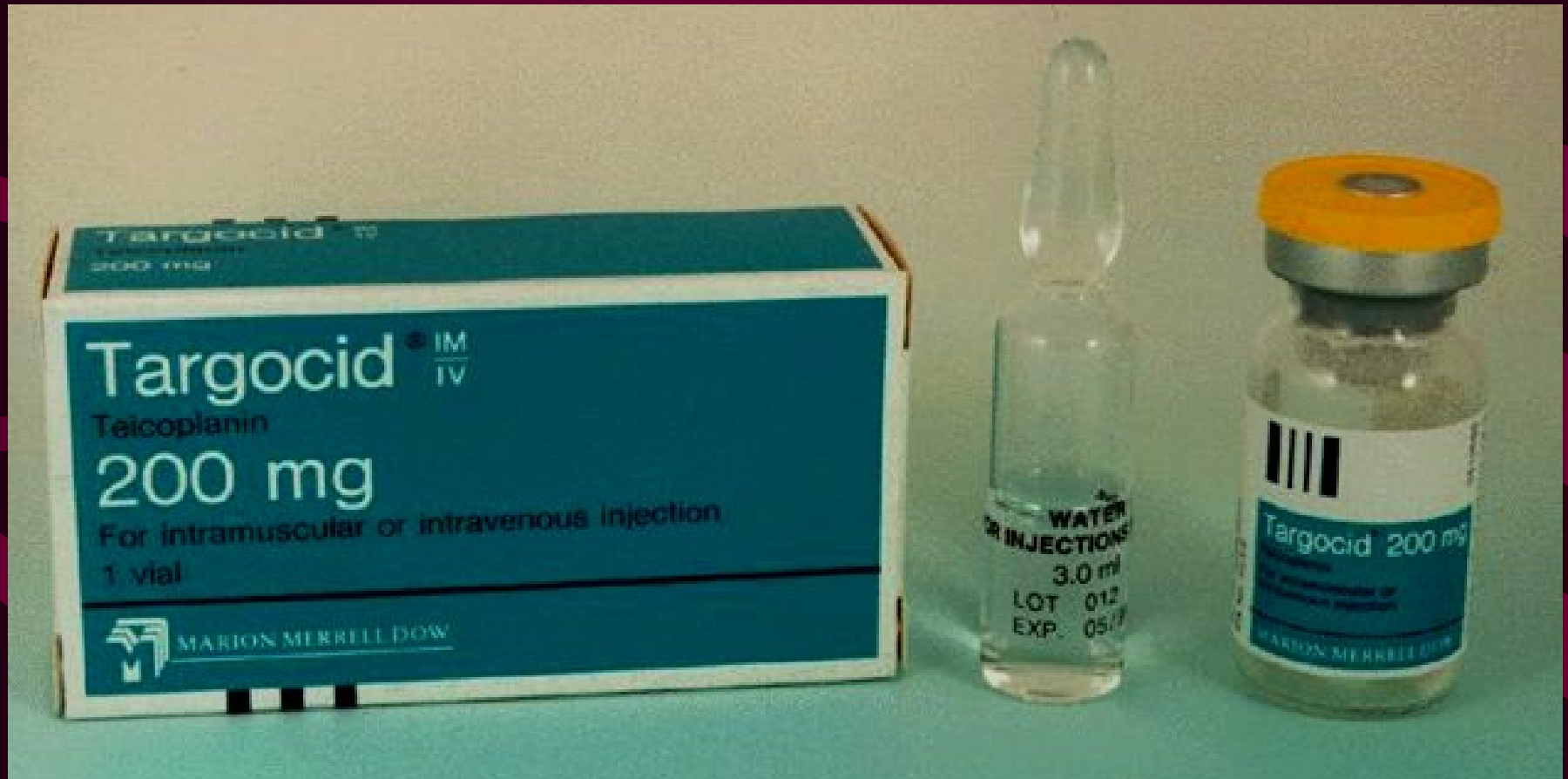
Glykopeptidová antibiotika – 1

- Působí také na syntézu buněčné stěny, nejsou však příbuzná s betalaktamy. Účinkují jen na G+.
- Nevstřebávají se ze střeva
- Nízký průnik do likvoru, vylučování z 80 – 90 % (teikoplanin 50 %) probíhá ledvinami. Koncentrace ve žluči dosahuje 50 % plasmové koncentrace
- Jsou nefrotoxické, k nežádoucím účinkům patří flebitidy, alergie s horečkou, „red man syndrom“ (zarudnutí kůže uvolněním histaminu)

Glykopeptidová antibiotika – 2

- Používají se jako rezervní, např. u methicilin rezistentních stafylokoků (MRSA) – zde jsou lékem volby (byť tyto kmeny vykazují in vitro třeba citlivost na tetracykliny)
- I na ně ovšem vznikají rezistence. Zejména u osob s leukopenií nalézáme VRE – vankomycin rezistentní enterokoky. V USA se již vyskytují i VISA a VRSA (vankomycin intermediární a vankomycin rezistentní zlaté stafylokoky).
- Patří sem vankomycin (EDICIN) a méně toxický, ale zato dražší teikoplanin (TARGOCID)

Příklad preparátu – teikoplanin



Poly-
pepetidy



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
- Jejich jedinou výhodou je **nepříbuznost s ostatními**

Chinolony

Chinolonová chemoterapeutika I

- Působí na **nukleové kyseliny** (inhibice gyrázy)
- Fluorované chinolony jsou **baktericidní**,
nefluorované (= I. generace) pouze bakteriostatické
- Vyznačují se dobrým **průnikem do intracelulárního prostředí**
- Toxicita je nízká, v malém procentu případů se uvádějí účinky na CNS
- Fluorované chinolony se nedoporučují dětem do 18 let a těhotným a kojícím ženám, neboť je podezření na ovlivnění růstových chrupavek



Chinolonová chemoterapeutika II

- Dlouhou dobu považována za léky pro močové infekce – **I. generace** (nefluorované chinolony)
- Ani **II. (II.A) generace** (norfloxacin – NOLICIN) se nehodí k léčbě systémových infekcí
- Hodně používaná **II B. (někdy uváděná jako III.) generace** – ofloxacin (TARIVID), ciprofloxacin (CIPLOX), pefloxacin (ABAKTAL) a další. Vzájemně se liší způsobem vylučování a tím i vhodností u různých infekcí
- III. generace má lepší účinek na pneumokoky. Žádný z jejích zástupců u nás není registrovaný.

Chinolonová chemoterapeutika III

- **IV. generace** dnes u nás zahrnuje pouze moxifloxacin, ostatní se buď nepoužívají, nebo byly staženy pro nežádoucí účinky

Mikrobiologické laboratoře monitorují i vznik rezistence k cefalosporinům nižších generací, protože pak bývá zhoršení účinnosti i na cefalosporiny generací vyšších.

V anglické literatuře je hledejte pod Q jako Quinolones, občas se používá zkratka FQ pro fluorované chinolony

Chinolony – farmakokinetika

- Vylučování ledvinami u ofloxacinu 70 – 80 %, u ciprofloxacinu jen 40 – 50 %, u pefloxacinu 10 %
- Koncentrace ve žluči přesahují sérové koncentrace
- Dobře pronikají do kostí

Chinolony – vývoj rezistence

- Za poslední léta výrazně narůstá rezistence na chinolony
- Možný je vznik rezistence přímo během léčby, zejména u G+ koků, proto se u nich dnes chinolony nedoporučují ani v případě in vitro citlivosti

Rezistence na chinolony u G- bakterií

dle Konsensu

- V ČR se rezistence k ciprofloxacinu u invazivních kmenů *Escherichia coli* zvýšila v průběhu pěti let z 8 % v roce 2001 na 20 % v průběhu roku 2005 (viz EARSS, <http://www.szu.cz/cem/>).
- Ještě rychlejší vzestup frekvence rezistence byl pozorován u druhů *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, kde po počáteční dobré účinnosti je v současné době k fluorochinolonům rezistentní třetina, respektive polovina invazivních kmenů (*poznámka Zahradníčka: opravdu jich s časem přibývá mikrobiologům před očima*)

Pozor na dávkování

dle Konsensu

- **Subinhibiční koncentrace** fluorochinolonů, které jsou vytvářeny v důsledku podání nízkých dávek nebo nedostatečné systémové distribuce některých starších přípravků, **selektují rezistentní buňky** z původně citlivé populace bakterií
- Bylo prokázáno, že **fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů MRSA k povrchům obsahujícím fibronektin**, jako jsou například lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.

Indikace chinolonů 1 (podle Konsensu)

- **Norfloxacin** není lékem volby, je jednou z alternativ u nekomplikovaných cystitid
- **Ciprofloxacin** je lékem volby u některých pseudomonádových infekcí, alternativou např. u yersiniových, kampylobakterových a legionelových infekcí a alternativou také při jednorázové léčbě kapavky – první volbou je ale ceftriaxon. Je také alternativou v léčbě tuberkulózy, působené polyrezistentními kmeny (samozřejmě v kombinaci)

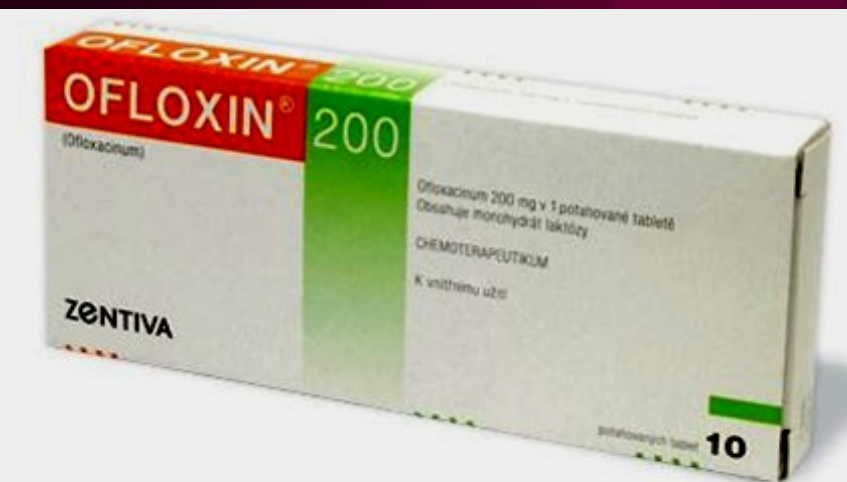
Indikace chinolonů 2 (podle Konsensu)

- **Ofloxacin** je lékem volby u cholery, břišního tyfu a komplikovaných salmonelových infekcí. Alternativní použití je podobné ciprofloxacinu, stejně je tomu i u **pefloxacinu**
- **Levofloxacin a moxifloxacin** by se použily u polyrezistentních pneumokoků, které se však u nás nevyskytují.
- **Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika *in vitro* neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků.**

Ukázky chinolonů 1



Ukázky chinolonů 2



Amino- glykosidy

Aminoglykosidy

- Působí na úvodní fázi proteosyntézy
- Jsou **baktericidní**
- Jsou **ototoxické** a **nefrotoxické**
- Používají již se poměrně dlouho

Už ve starých dílech „Nemocnice na kraji města“ zaznamenáváme léčbu

„gentlemanovými kouličkami“ ... vlastně gentamicinovými kuličkami 😊

Synergie s betalaktamy – snížení toxicity

Některé pro toxicitu jen **lokální** (neomycin)

Přehled aminoglykosidů v praxi

- **Streptomycin** se v praxi používá jen jako antituberkulotikum
- **Tobramycin** a **kanamycin** se už používají jen výjimečně
- **Gentamicin** má stále své využití, stejně jako **netilmicin**, **amikacin**
- **Spektinomycin** ještě výjimečně u kapavky
- **Neomycin** s **bacitracinem** = **framykoin**

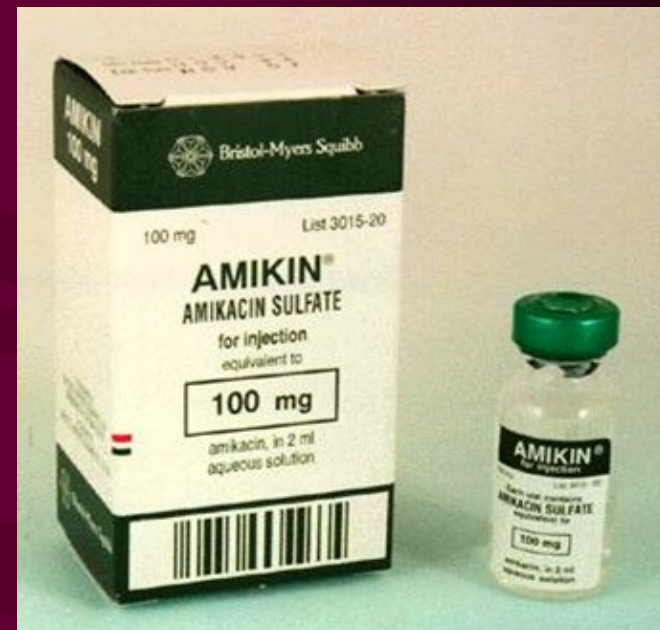
Ukázky gentamicinu



Všechny fotografie antibiotik
převzaty z AISLP na intranetu FN
USA



Různé další aminoglykosidy



Působení aminoglykosidů

E-coc. faecal.	R
Pseudomonas	(C)
Enterobacter	C
Klebsiella sp.	C
Escher. coli	C
Staph. aureus	C
Str. pyogenes	R
GEN	

U ostatních aminoglykosidů je situace podobná, i když citlivost/rezistence nemusí být vždy zkřížená a zejména amikacin je zpravidla účinnější než např. gentamicin

Příklady praktického použití

- Kombinace betalaktamového antibiotika (například ko-amoxicilinu) + aminoglykosidu při **empirické terapii** s neznámým původcem
- K léčbě **gramnegativních infekcí**, zejména způsobovaných pseudomonádami a jinými gramnegativními nefermentujícími tyčinkami, popřípadě enterobakteriemi produkujícími širokospektré betalaktamázy
- Naopak nelze použít u infekcí působených streptokoky, enterokoky či anaeroby

Využití AGL v diagnostice bakterií

- **Krevní agar s amikacinem** – selektivní půda pro streptokoky a enterokoky, byť mohou přerůst také např. kvasinky či rezistentní pseudomonády
- Očkujeme na něj výtěry z ran. Zejména u dekubitů a bércových vředů je tato půda často nenahraditelná, bez ní bychom jednoho z patogenů (a často je to *Streptococcus pyogenes*!) vůbec neodhalili
- **Disky s amikacinem** se používají také při kultivaci anaerobních bakterií. Hledají se drobné bakterie kolem disků.

Makrolidy

Tetracykliny

Linkosamidy

Amfenikoly

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 (dle Konsenzu)

- Makrolidy jsou od poloviny minulého století velmi oblíbenou skupinou antibiotik v ambulantní péči. Důvodem je relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a zejména jejich široké spektrum, které zahrnuje většinu typických a atypických původců komunitních respiračních infekcí.
- V současné době jsou v klinickém používání makrolidy se 14členným laktonovým kruhem (**erythromycin** a jeho deriváty **roxithromycin**, **clarithromycin** a azalid **azithromycin**) a se 16členným laktonovým kruhem (**josamycin** a **spiramycin**).

Přehled makrolidů a azalidů

- **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá málo.
- **II. generace:** roxithromycin (RULID); josamycin (WILPRAFEN) a spiramycin se příliš nepoužívají
- **III. generace:** klarithromycin (KLACID), azithromycin (SUMAMED). Azithromycin je vlastně azalid, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

Poznámka: Některé prameny neuznávají dělení na generace a hovoří pouze o „starších“ a „novějších“ preparátech.

Makrolidy a azalidy (dle Konsenzu)

S výjimkou novějších makrolidů clarithromycinu a azithromycinu, které mají navíc specifický účinek na *Mycobacterium avium* complex, je spektrum účinku makrolidů in vitro téměř identické a u grampozitivních koků shodné také se spektrem účinku určitých chemicky nepodobných látek, se kterými tvoří skupinu MLS_B antibiotik (makrolidy, linkosamidy a streptogramin_B).

Z „Konsenzu“

- *„Znehodnocení antibiotik skupiny MLSB rychlým nástupem rezistence lze odvrátit pouze zpřesněním indikací makrolidů. Poučení z Japonska nebo Finska ukazují cestu, jak dát makrolidům jejich místo.“*

Indikace erythromycinu (dle Konsenzu, zkráceno)

- **Lék první volby** pro mykoplasmatické pneumonie, legionellové pneumonie infekce způsobené kampylobaktery, chlamydiové pneumonie a konjunktivitidy u novorozenců a malých kojenců, profylaxi a léčbu černého kašle a záškrtu a některé vzácnější choroby
- **Alternativa penicilinu** (při alergii) u streptokokové tonzilofaryngitidy, pneumokokových infekcí dýchacích cest
- **Alternativa amoxicilinu** (při alergii) u infekcí dýchacích cest
- **Alternativa oxacilinu** (při alergii) u povrchové infekce *S. aureus*, nelze-li použít klindamycin.
- **Alternativa tetracyklinu** u časného stadia lymeské nemoci (ECM) a některých dalších indikací

Indikace roxithromycinu a spiramycinu (dle Konsenzu, zkráceno)

- **Roxithromycin** (RULID) není lékem volby
- Je alternativou erythromycinu, penicilinových a tetracyklinových antibiotik za určitých okolností
- **Spiramycin** je lékem volby pro léčbu primární toxoplasmosy v těhotenství a makrolidem volby u astmatických pacientů léčených teofylinem či pacientů po transplantaci ledvin s cyklosporinem
- Je alternativou ostatních makrolidů, penicilinů aj. za určitých okolností



Indikace klarithomycinu a azithromycinu

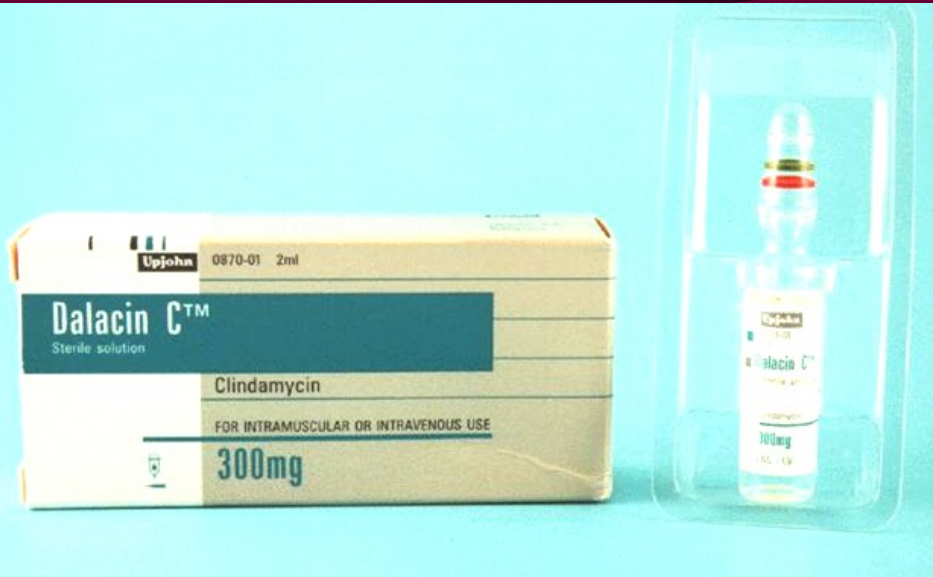
- **Klarithromycin** je lékem volby u infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibítorem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u diseminované mykobakteriízy v kombinaci s dalšími nejméně dvěmi tuberkulostatiky
- **Azithromycin** není lékem volby
- Oba jsou **alternativou za podobných situací jako předchozí** (tj. některé respirační infekce, některé infekce způsobené mykoplasmaty a chlamydiemi, lymeská borrelióza)



Linkosamidy a jejich praktické použití

- Používá se linkomycin (LINCOCIN) a klindamycin (DALACIN C)
- **Rezervní antibiotika** určená zejména pro použití v orotpedii, chirurgii a stomatologii
- Velmi dobrý účinek **na většinu anaerobů** (což je i negativum – vybití běžné flóry střeva)
- Výjimkou je *Clostridium difficile* – riziko pseudomembranosní enterokolitidy

Ukázky linkosamidů



Farmakokinetika makrolidů

- Vylučování ledvinami $< 10 \%$
- Koncentrace ve žluči $> 100 \%$
- Dobrý průnik do kostí (nad 30%)
- Špatný průnik do mozkomíšního moku

Farmakokinetika linkosamidů

- Vylučování ledvinami $10 - 15 \%$
- Koncentrace ve žluči $> 100 \%$
- Velmi dobrý průnik do kostí
- Vůbec nepronikají do mozkomíšního moku

Tetracyklinová antibiotika

- Jedna z **prvních skupin** antibiotik po penicilínech
- **Tetracyklin, doxycyklin (DEOXYMYKOLIN)**
- Poměrně **široké spektrum**, málo primárních rezistencí, ale mohou být sekundární rezistence
- **Nesmějí se podávat do deseti let (vývoj zubů)**
- V mnoha indikacích **byla nahrazena** například makrolidy či chinolony
- Zůstávají však **lékem první volby** např. u brucelózy, u respiračních i urogenitálních infekcí působených chlamydiemi a mykoplasmaty aj.

Tetracykliny – ukázky



Amfenikolová antibiotika

- V humánní klinické praxi se používá jen chloramfenikol, další jsou ve veterinární praxi
- Je výrazně hematotoxický (ovlivnění krvetvorby)
- Výhodou je široké spektrum a nepříbuznost s jinými skupinami antibiotik (nejsou zkřížené rezistence)
- Významný je vynikající průnik do likvoru



Farmakokinetika tetracyklinů

- Vylučování ledvinami: TET 50 %, DOX 20 %
- Průnik do žluče nad 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: nad 30 %
- Pronikají do likvoru jen při porušených meninzích

Farmakokinetika chloramfenikolu

- Vylučování ledvinami: < 10 %
- Průnik do žluče nad 100 % sérové koncentrace
- Průnik do kostní tkáně: 10 – 30 %
- Pronikají do likvoru i při neporušených meninzích

Působení MA, LI, TET, AMF

	Str. pyogenes	Staph. aureus	Escher. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter	Pseudomonas	E-coc. faecal.
ERY	C	C	R	R	R	R	R
AZI	C	C	R	R	R	R	R
LIN	C	C	R	R	R	R	R
TET	C	C	C	C	(C)	R	C
CMP	C	C	C	C	(C)	R	(C)

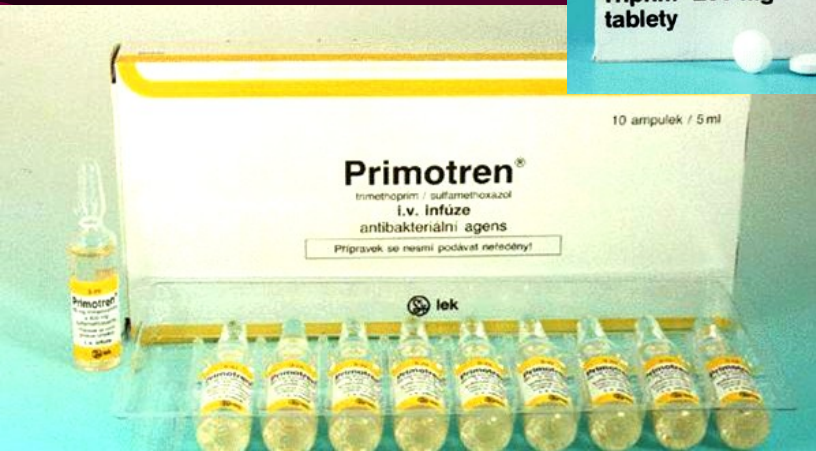
ERY = erythromycin, AZI = azithromycin (v tabulce není vidět lepší účinek na hemofily), LIN = linkosamidy, TET = tetracykliny, CMP = chloramfenikol

Další antibiotika

Analoga kyseliny listové

- Patří sem sulfonamidy a diaminopyridiny
- Sulfonamidy: nejstarší antimikrobiální látky
- Používají se nejen jako antimikrobiální látky, ale i u některých neinfekčních chorob
- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem
- Tato kombinace (ko-trimoxazol – BISEPTOL, SEPTRIN, SUMETROLIN, NOPIL, PRIMOTREN, BACTRIM ...) je velmi levnou a oblíbenou léčbou zejména močových infekcí
- Jsou bakteriostatická a mají špatný průnik do tkání

Co-trimoxazol - ukázky



Sulfonamidy – farmakokinetika, využití

- Vylučování ledvinami 60 – 90 %
- Koncentrace ve žluči nízké
- Hůře pronikají do kostí
- Průnik do likvoru u některých relativně dobrý
- **Nežádoucí účinky:** nejsou časté, nicméně existují: poškození ledvin těžce rozpustnými krystalky sulfonamidů, alergie, GIT
- Výhodná je **nepříbuznost** s jinými antimikrobiálními látkami. Přesto množství rezistentních kmenů je dnes bohužel značné.
- Hodí se i pro léčbu infekcí **nefermentujícími tyčinkami**, nikoli však *Pseudomonas aeruginosa*!

Nitrofurantoin

- Působí na **metabolismus cukrů**. Je **bakteriostatický**
- **Nitrofurantoin** je oblíbené, levné a s jinými látkami nepříbuzné chemoterapeutikum pro močové infekce, s poměrně širokým spektrem.
- Některé zdroje uvádějí závažné nežádoucí účinky, to však u běžného používání neplatí.
- Barví moč (ale i např. MH agar) na žluto, nedoporučuje se kombinace s alkoholem, moč musí být kyselá



Nitroimidazoly

- Působí na **syntézu nukleových kyselin** u **anaerobních bakterií**. Kromě nich ale působí také na **protozoa** (*T. vaginalis*, *E. histolytica*)
- Ve 3 % se objevují poruchy GIT
- U nemocných s nádory vyvolávají zvýšenou citlivost na ozáření
- Používá se **metronidazol** (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL)

Další skupiny antibakteriálních látek, které dnes mají velmi omezené použití

Kyselina fusidová (FUSIDIN) , výjimečně u stafylokokových infekcí. Není s ničím příbuzná.

Fosfomycin (MONURIL), širokospektré atb, neujalo se, teoreticky lze užít u moč. infekcí

Rifampicin – dnes už jen proti tbc, a určitě ne k monoterapii

Nová perspektivní antibiotika

- Deriváty pristinamycinu (streptograminy) v praxi se dnes používá nová kombinace quinupristinu s dalfopristinem (SYNERCID)
- **Linezolid** (ZYVOXID) – nové perspektivní protistafylokokové antibiotikum (oxazolidinové)
- **Tigecyklin** (TIGACIL) – širokospektré glycylycyklinové antibiotikum (vzdáleně příbuzné tetracyklinům)

Nicméně i na tato antibiotika se pomalu vyvíjejí rezistence.

Antituberkulotika

Léčba

- K léčbě TBC se používají zvláštní látky, zvané **antituberkulóza**. Jen některé z nich se používají zároveň i jako antibiotika. Speciální preparáty se používají i k léčbě lepry
- **Vždy se k zahájení léčby užívají kombinace tří či (častěji) čtyř léků:** rychle totiž vznikají rezistence, navíc některá působí jen intra- a jiná zase extracelulárně
- Existují komplikovaná schémata léčby, používaná pro různé případy infekce

Přehled běžně užívaných antituberkulotik

Foto L. Mezenský a J. Svobodová

Antibiotikum	Zkratka
Isoniazid	H, INH
Ethambutol	E
Rifampicin	R
Pyrazinamid	Z
Streptomycin	S, STM

Tuberkulózní játra
pokusného morčete



Typické léčebné schéma

- Typické schéma zahrnuje **čtyřkombinaci** izoniazidu s rifampicinem, pyrazinamidem a buďto etambutolem (tzv. HRZE kombinace) nebo streptomycinem (HRZS).
- Po dvouměsíční léčbě takovou kombinací se pak pokračuje **dvojkombinací** izoniazidu s etambutolem nebo streptomycinem

Kmeny „MDR“

- Jako MDR (multi-drug resistant) se označují kmeny rezistentní na několik antituberkulotik. Vyskytují se hlavně u utečenců z východu.

Antivirotika

Antivirotika (virostatika)

- Používají se jen u **závažných virových infekcí**, běžné se léčí symptomaticky
- U velkého množství virů ani **neexistuje adekvátní antivirotická léčba**
- V praxi se zatím **nepoužívá in vitro testování citlivosti virů na antivirotika**
- Léčba se proto opírá spíše o zkušenosti ze **změn účinnosti** jednotlivých preparátů
- Zpravidla mají smysl jen **je-li infekce zachycena v inkubační době nebo ve fázi prodromů**, ne již u rozvinuté infekce (např. herpesvirové)

Přehled antivirotik (kromě antiretrovirotik)

HSV (1 a 2), VZV	aciklovir	p. o., i. v., lokálně
HSV, VZV, EBV	valaciklovir	p. o.
CMV	valaganciklovir	p. o.
HSV1, HSV2	trifuridin	p. o.
CMV, HBV, HSV	ganciklovir	i. v.
RSV, chřipka a jiné	foskarnet	i. v.
chřipka A	ribavirin	i. v., p. o., aerosol
hepatitida B	adefovir dipivoxil	p. o.
HPV	podofylotoxin	lokálně
HPV, VZV, HBV	interferony	i. v.
chřipka	amantadin, zanamivir, oseltamivir	p. o.

Léky účinné proti herpesvirům

- Používají se **lokálně i celkově**
- Působí **proti replikaci virů**
- Dávkují se **po osmi až dvanácti hodinách**
- Pro léčbu pásového oparu je u acikloviru **doporučeno použít parenterální formu**
- Pro léčbu infekcí CMV se užívá **ganciklovir, valaganciklovir, cidofovir a foskarnet**. Jsou účinnější, ale bohužel i toxičtější.

Při oparu lokalizovaném na rtu lze údajně též použít extrakt z meduňky (*Mellisa officinalis*), který obsahuje např. kyselinu rozmarýnovou. Extrakt má být účinný především v počátečních stádiích onemocnění. (Nalezeno na internetu, bez záruky)

Herpes

simplex: léčba

*Shora: famciklovir,
valaciklovir,
acyklovir*

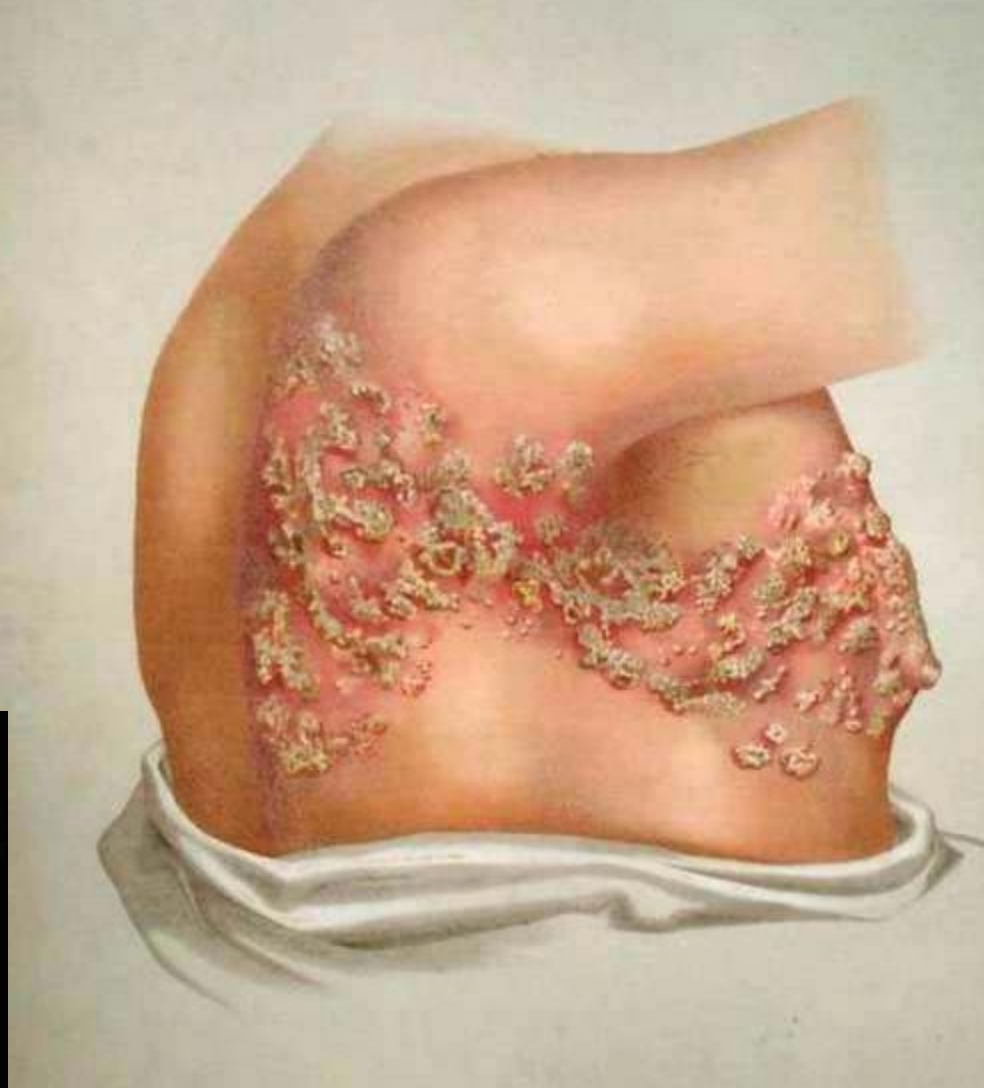


opt.pacificu.edu/ce/catalog/14382-AS/Herpes.html



Pásový opar

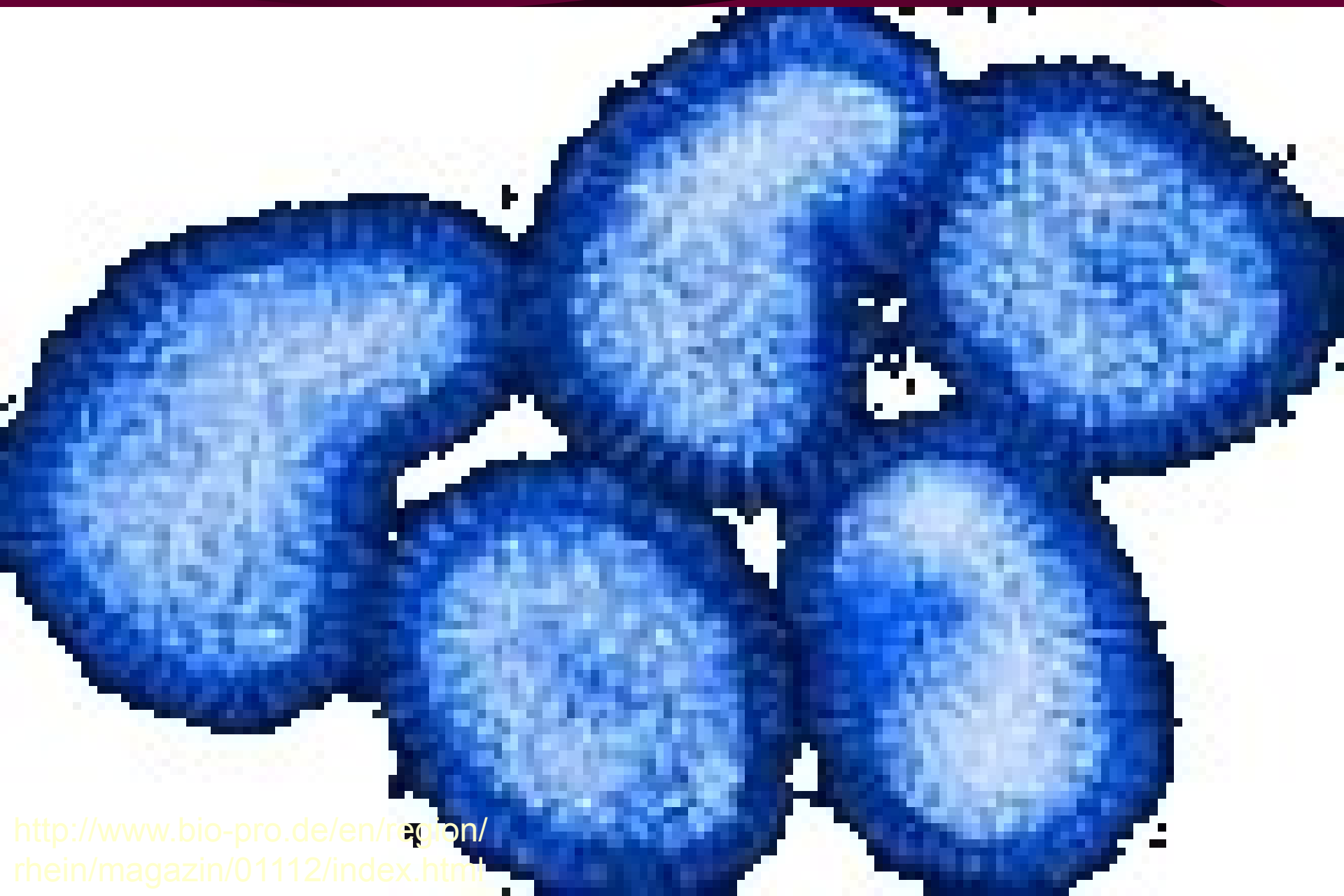
www.aafp.org/afp/20000415/2437.html.



hebra.dermis.net/content/e404/e456/index_ger.html

Léky účinné proti chřipce

- Používají se u oslabených osob
- Na rozdíl od očkování je nelze použít k primární prevenci, některé však lze použít k profylaxi
- Starší: amantadin a rimantadin, ztrácejí účinnost (proti klasické chřipce). Brání průniku a začlenění viru do buňky
- Oseltamivir a zanamivir jsou modernější a účinnější preparáty, k použití i proti H5N1. Jsou to inhibitory neuraminidázy
- Dávkuje se po 12 – 24 hodinách. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve



<http://www.bio-pro.de/en/region/rhein/magazin/01112/index.html>

Ribavirin: Širokospektré antivirotikum

- Ribavirin je **nukleosidový analog**, účinkující na DNA i RNA viry.
- Podává se pouze perorálně. Používá se **k léčbě hepatitidy C v kombinaci s interferony**
- Další možností je použití proti **RS virům, virům chřipky, hantavirům** a jiným
- Může se vyskytnout **řada významných nežádoucích reakcí** (poruchy krvetvorby, teratogenita, hepatotoxicita)

Antiretrovirotika

- Dosud **nenalezeno 100% účinné** antivirotikum
- Na vývoji se podílí i známý český vědec dr. Holý
- Neustále přibývají **nové a nové preparáty**
- Problémem je ovšem také **dostat vhodnou léčbu do oblastí, které jsou HIV infekcí nejvíce zasažené** (tropická Afrika). Pokud se dodají do těchto oblastí léky pod cenou, hrozí jejich nelegální reexport
- Samozřejmě podstatné je i **řešení přidružených oportunních infekcí** apod.

Přehled antiretrovirotik

Inhibitory proteáz	sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir
Nukleosidové a nukleotidové inhibitory RT	zidovudin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, abakavir, tenofovir, emtricitabin
Kombinace předchozích	tamivudin + zidovudin tenofovir + emtricitabin
Nenukleosidové inhibitory RT	nevirapin, efavirenz

Virus HIV

env
Surface Glycoprotein SU
gp120

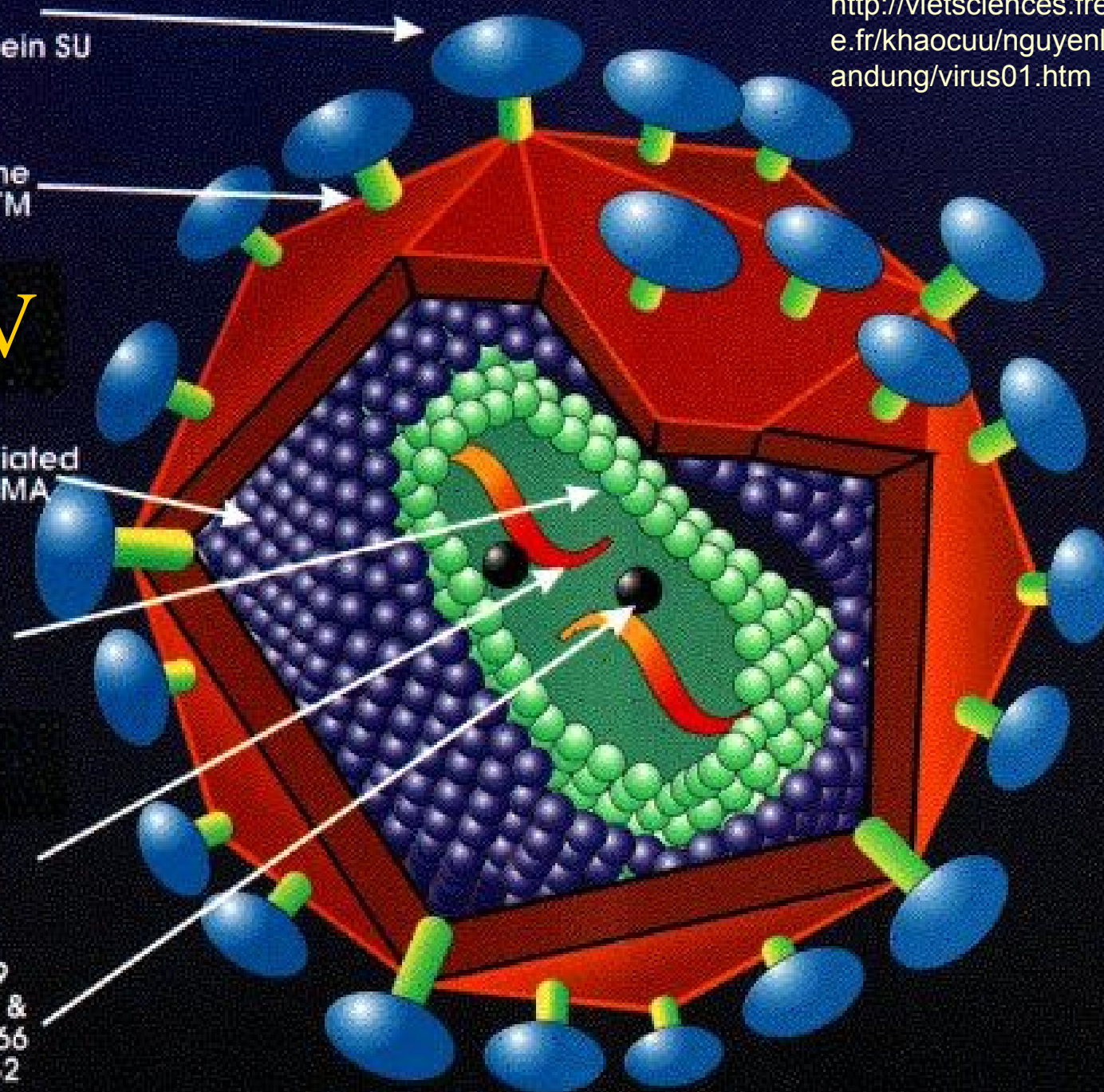
env
Transmembrane
Glycoprotein TM
gp41

gag
Membrane Associated
(Matrix) Protein MA
p17

gag
Capsid CA
(Core Shell)
p24

RNA
(2 molecules)

pol
Protease PR p9
Polymersase RT &
RNase H RNH p66
Integrase IN p32



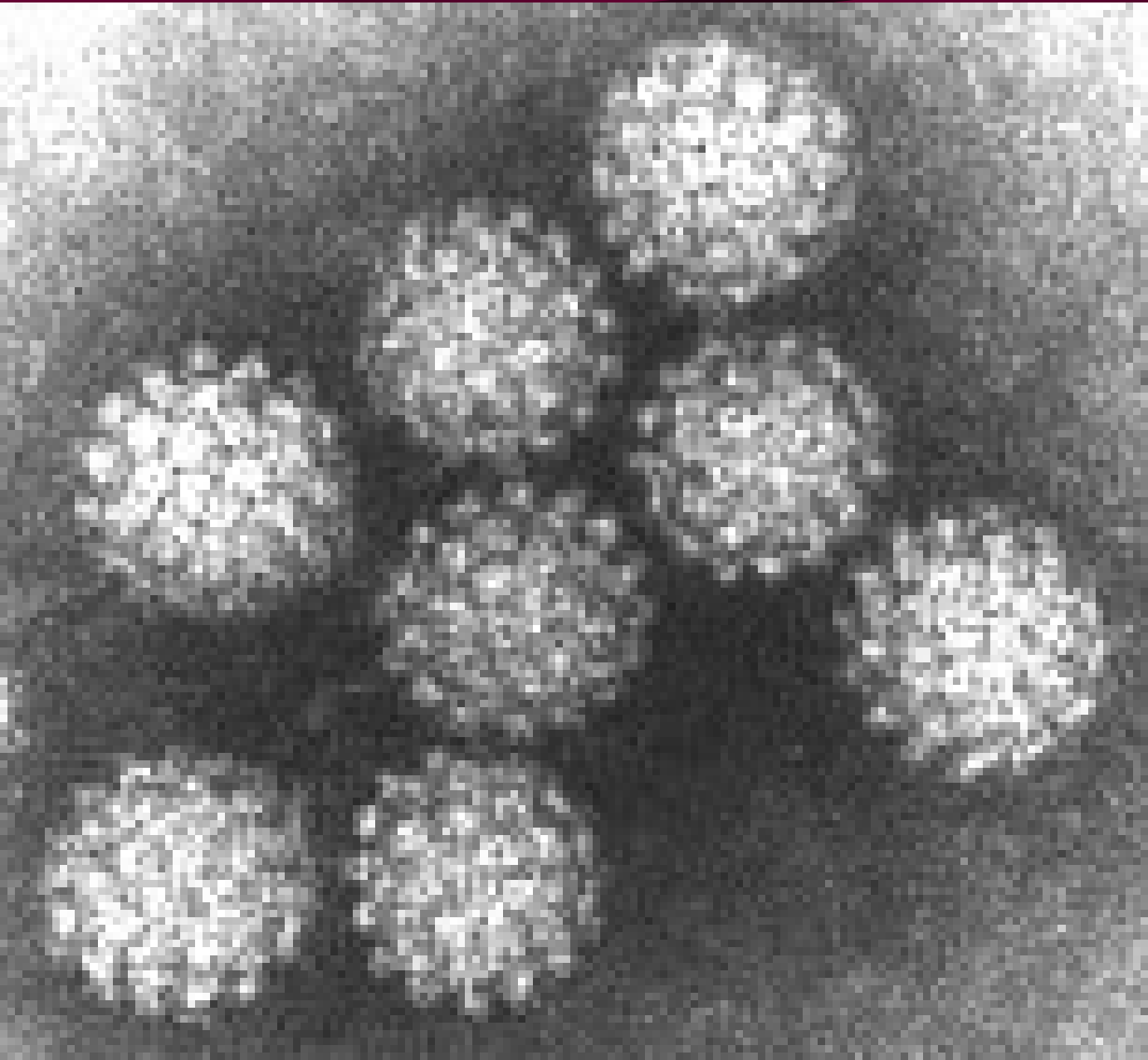
Další antivirotika

- **Interferony** se používají v léčbě papilomavirových infekcí, hepatitid, VZV aj. Účinek je komplexní.ú
- **Podofylotoxin** se používá lokálně proti papilomavirovým condylomata accuminata
- **Z dalších** se používá vidarabin, iododeoxyuridin a mnoho dalších
- **Rozvoj antivirotik** je očekáván



http://depts.washington.edu/nnptc/online_training/std_handbook/gallery/pages/rectalcondyloma.html

Papillomavirus



<http://web.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html>

Antimykotika

Antimykotika

- Antimykotika jsou **léky na houby**.
- **Lokální antimykotika** se používají u nekomplikovaných kožních a slizničních mykotických infekcí
- **Celková léčba** je však často nutná i v těchto případech s ohledem na střevní resevoir
- Vždy je potřeba brát v úvahu **ekologické faktory** – kdy je houba patogenem, kdy pouhou kontaminantou
- Velmi důležité je zjistit, **PROČ k mykóze došlo** (imunodeficit? Léčba atb? Diabetes?)

Polyenová antimykotika: amfotericin B

- Amfotericin B je účinné, ale velmi toxické (nefrotoxické) antimykotikum.
- Ovlivňuje permeabilitu buněčné membrány
- In vitro fungicidní, ale in vivo jen -statický
- Nepůsobí příliš na dermatofyty, ale na kvasinky má dobrou účinnost i při rezistenci na azolová antimykotika. Působí i na aspergily a mucory. Navzdory toxicitě zůstává lékem volby u závažných infekcí
- **Není vhodná kombinace s azoly, naopak se doporučuje synergická kombinace s flucytosinem**

Polyenová antimykotika: ambisom

- **Ambisom** je liposomální derivát amfotericinu B
- Spektrum účinnosti je zachováno, přičemž výskyt nežádoucích projevů je nižší (asi pětinasobně nižší toxicita)
- Z klinického pohledu: aplikace nevyžaduje několikahodinové infúze, ale jen asi 40 min
- Jde ovšem bohužel o velmi nákladný preparát

Mucor sp.

<http://www.mycology.adelaide.edu.au/gallery>



30 μm

Polyenová antimykotika: ostatní

- **Nystatin** účinkuje zejména na kandidy a používá se s výhodou k eliminaci střevního rezervoáru kandidové infekce
- **Natamycin** má podobné zaměření. Při použití vaginálních globulí se projevuje jeho současný antitrichomonádový efekt
- Ani tyto preparáty neúčinkují na dermatofyty

Kandidóza střeva



Gastrointestinal (GI) candidiasis

<http://george-eby-research.com/html/depression-anxiety.html>

Imidazolová antimykotika

- Lokálně i celkově podávané preparáty, na rozdíl od většiny jiných se používají i perorálně
- Inhibice syntézy ergosterolu v membráně
- Minimální nežádoucí účinky
- Hodí se k léčbě kožních a slizničních, nikoli však systémových mykóz
- Patří sem mikonazol a ketokonazol, a dále pouze lokální klotrimazol, ekonazol, bifonazol, oxikonazol a fentikonazol

Triazolová antimykotika

- Jsou účinnější než imidazoly, ani ne tak spektrem účinku, ale spíše biologickým poločasem, dávkováním apod.
- Lze je použít i k léčbě systémových mykóz
- Patří sem itrakonazol, flukonazol a nový vorikonazol
- Flukonazol je dobře snášen a je účinný, avšak *Candida crusei* je primárně rezistentní
- Itrakonazol je lékem volby u bronchopulmonární aspergilózy. Používá se perorálně.

Analoga nukleotidů

- **Flucytosin (5-fluorocytosin)** se v buňce houby mění na cytostatikum, kdežto člověk ho příliš nemetabolisuje
- **Nedoporučuje se podání v monoterapii, spíše v kombinaci s amfotericinem B.**
- U dětí lze monoterapii použít u **kandidózy močových cest.**

Capsofungin (CANCIDAS)

- Capsofungin je echinokandidové antimykotikum k léčbě **invazivní kandidózy a aspergilózy**
- Je inhibitorem **buněčné stěny hub (β -glukanu)**
- Jako jediný je **fungicidní u kandid.** U vláknitých hub je fungistatický
- Nebývají na něj rezistence

Terbinafin a naftifin

- Alylaminy jsou novější látky k léčbě dermatomykóz

Jodid draselný

- Opomíjená lokální terapie některých kandidóz

Přehled použití antimykotik

Aspergilóza, aspergilom	Itrakonazol (amfotericin B, capsosungin) + chirurgické řešení
Kandidóza – septický stav	Amfotericin B, flukonazol (capsosungin, itrakonazol)
Kandidóza kožní a slizniční	Flukonazol + lokální léčba
Kryptokokóza	Amfotericin B + flucytosin
Mukormykóza	Amfotericin B
Dermatomykózy	Ketokonazol

A microscopic image showing numerous yeast cells of Candida. The cells are small, oval-shaped, and appear to be budding. They are stained with a pinkish-purple dye, likely Gram stain. The background is a light, grainy texture. A dark purple rectangular box is overlaid on the left side of the image, containing the word 'Candida' in a yellow, serif font.

Candida

Antiparazitární látky

Antiparazitární látky

- Antiparazitární látky je **souhrnný název** pro látky působící proti parazitům
- **Ve skutečnosti je tato skupina různorodá** tak, jako jsou různorodí paraziti sami
- In vitro citlivost se u parazitů netestuje
- Chemoprophylaxe malárie – snad jediný případ, kdy se antimikrobiální látka používá **dlouhodobě k profylaxi**
- Dělí se na antiprotozoika, anthelmintika a látky proti vnějším parazitům

Mechanismus účinku antiparazitik

- **Antiprotozoika** většinou interferují s enzymovými systémy infekčních agens
- **Anthelmintika** mohou být vermifugní či vermucidní
- Anthelmintika mohou paralyzovat muskulaturu (piperazin), blokovat respiraci (pyrvinium), ovlivňovat neuromuskulární aparát (levamisol – tentýž, který slouží i jako imunomodulans), ovlivňovat metabolismus glukózy (mebendazol) či působit tetanické kontrakce svaloviny (prazikvantel)
- **Antiektoparazitika** mohou mít různé mechanismy

Protozoární onemocnění 1

- Je potřeba mít na paměti, že **nález nepatogenních améb** (*Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba dispar*, *Iodamoeba buetschlii*, *Endolimax nana*) **nevyžaduje léčbu**
- U **patogenních střevních protozoí** se používá zpravidla metronidazol, u kryptosporidií spiramycin
- U *Naegleria fowleri* se používá amfotericin
- Na oční akantamébózu je lokální dibrompropamid
- U **trichomonózy** metronidazol či natamycin
- U **pneumocystózy** kontrimoxazol, pentamidin a jiné

Protozoární onemocnění 2

- Léčbu **malárie** je vhodné konzultovat s odborníky, důležitý je nejen druh plasmodia, ale i jeho geografický původ
- Chlorochin a primachin stačí u některých případů
- Občas (zejména u tropiky) se vracíme k chininu
- Léčba **toxoplasmózy** zahrnuje pyrimetamin, sulfonamidy aj.
- **Leishmanioza** se léčí preparáty antimonu

Onemocnění hlísticemi

- Máte-li **roupy** (*skutečné, nikoli spojené s tím, že na vás jde jaro ☺*), užíjte **pyrvinium** či **pyrantel**
- Na **škrkavky**, ale i řadu jiných červů (**tenkohlavce**, **měchovce**) je **mebendazol**
- Na **filárie** je **diethylkarbamazin**
- Na **svalovce stočené** (z divočáčího masa), **psí škrkavky** (larva migrans) a **hád'átka střevní** by měl být účinný **thiabendazol**
- Na **vlasovce medinské** je kupodivu **metronidazol**

Onemocnění motolicemi a tasemnicemi

- Na **motolice** všeho druhu (schistozomy, fascioly aj.) lze doporučit praziquantel
- Na **tasemnice** rodu *Taenia*, *Diphylobothrium* a *Hymenolepis* niklosaid či praziquantel
- Na **měchožila** albendazol + chirurgická interference

*Schistosoma
haematobium*



<http://www.infovek.sk/predmety/biologia/metodicke/ploskavce/index.php>

Ektoparazitární onemocnění

- U **vší** je nejlépe ověřit momentální citlivost. Problém je, že ne vždy je momentálně účinný přípravek schválený k použití a dostupný
- Totéž se týká v podstatě i **zákožek** a dalších parazitů
- Používá se např. hexachlorcyklohexan, lindan, permethrin a jejich kombinace
- U **krevsajícího hmyzu** je zapotřebí kromě chemické ochrany (repelentů) nepodceňovat ani mechanická opatření (např. dostatečně hustá síťovina kolem lůžka v tropech)

Odkazy

- **Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika**

<http://www.faf.cuni.cz/Centrum/>

- **Dávkování antivirotik, antimykotik a antiparazitárních látek**

**[http://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/atb1.htm#D
avkyamyk](http://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/atb1.htm#Davkyamyk)**

- **Používání antimykotik**

<http://kmil.trios.cz/antimyk03.htm>

Vzpomínka na as. Ondrovčíka

www.medmicro.info



„Ty si opravdu myslíš, že tvůj nový kelon obří
štěnice naplňuje moje představy o skvělém dárku
k životnímu jubileu?!“

Děkuji za pozornost

Použitá literatura:

C. Simon, W. Stille:
Antibiotika v současné
lékařské praxi.

O. Lochmann: Stručný
přůvodce léčbou
antibiotiky a
chemoterapeutiky

Doporučené postupy a
konsensy na stránkách
ČLS JEP



THINK YOU NEED AN ANTIBIOTIC?

THINK AGAIN

Antibiotics kill bacteria, not viruses. So when you're sick, antibiotics are not always the answer.

In fact, taking an antibiotic for viruses like a cold or the flu can actually be harmful.

Talk to your doctor about the proper use of antibiotics or visit www.caqh.org/antibioticsinfo for more information.

CAQH ADVANCING THE QUALITY OF HEALTH CARE