

# **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**


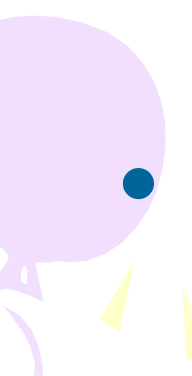
- 1909 P. Ehrlich – salvarsan
- 1932 E. Domagk prontosil – sulfonamidy

- **Antibiotika**

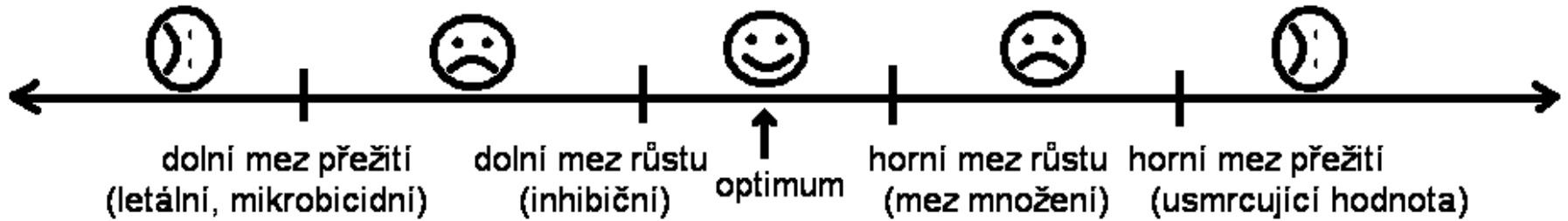
- 1871 – popsán antagonismus mezi *Penicillium* a bakteriemi
- 1898 Honla, Bukovský – antimikrobiální účinky extraktu z *P. aeruginosa*
- 1896 – E. Duchesne využití extraktu z kultury *Penicillium*
- **1928-1929 – A. Fleming objevil penicilin**
- 1939 H. W. Florey a E. B. Chain izolují penicilin z *P.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



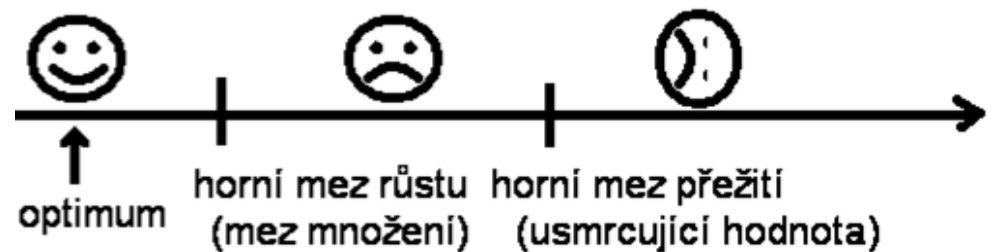
# Antibiotika

- 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

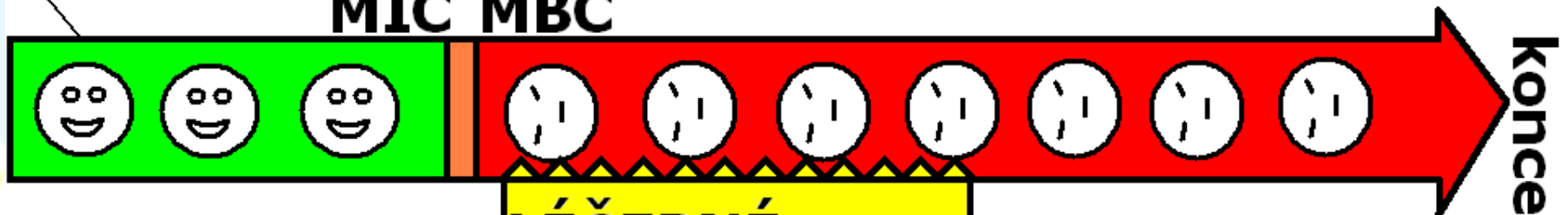
- **Primárně baktericidní** jsou ATB, kde MIC a MBC jsou si téměř rovny
- **Primárně bakteriostatická** jsou ATB, u kterých se využívá hodnoty nad MIC, ale nikoli nad MBC
- *Primárně bakteriostatická antibiotika lze použít jen tam, kde „nespěcháme“, tj. **ne** u akutních pacientů, jejichž život je bezprostředně ohrožen*

# Primárně baktericidní a primárně bakteriostatická ATB

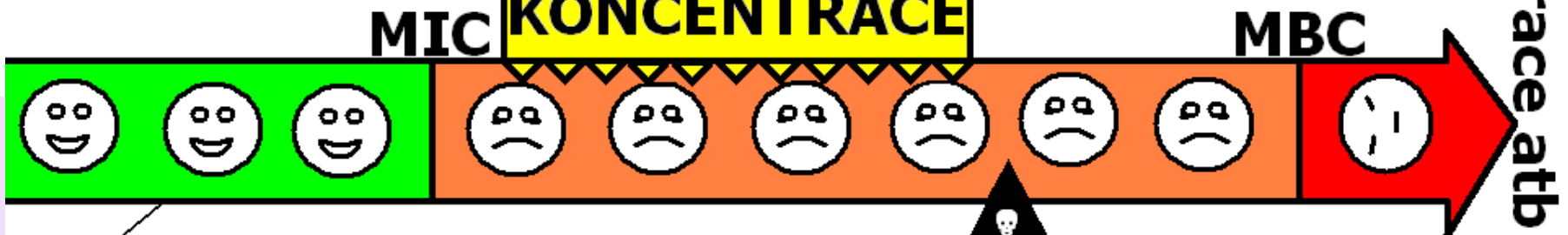
Primárně bakteriostatická MIC  $\lll$  MBC, počítá se s imunitním systémem

**Primárně baktericidní atb**

MIC MBC



koncentrace atb



toxicita pro makroorgs.

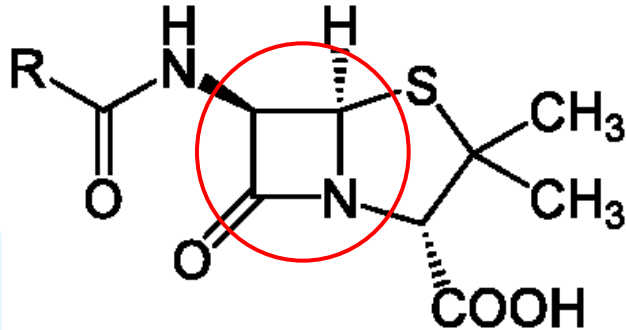
**Primárně bakteriostatické atb**

# Mechanismy působení antibiotik

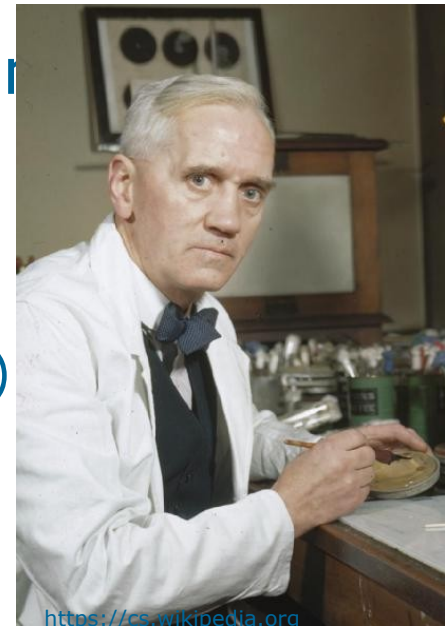
- **Na buněčnou stěnu (baktericidní)**
  - Betalaktamová antibiotika
  - Glykopeptidová antibiotika (částečně)
- **Na cytoplasmatickou membránu (baktericidní)**
  - polypeptidy - polymyxin
- **Na nukleovou kyselinu (baktericidní)**
  - chinolony, ansamyciny - rifampicin
- **Na proteosyntézu:** aminoglykosidy (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.



# 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  $\beta$ -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

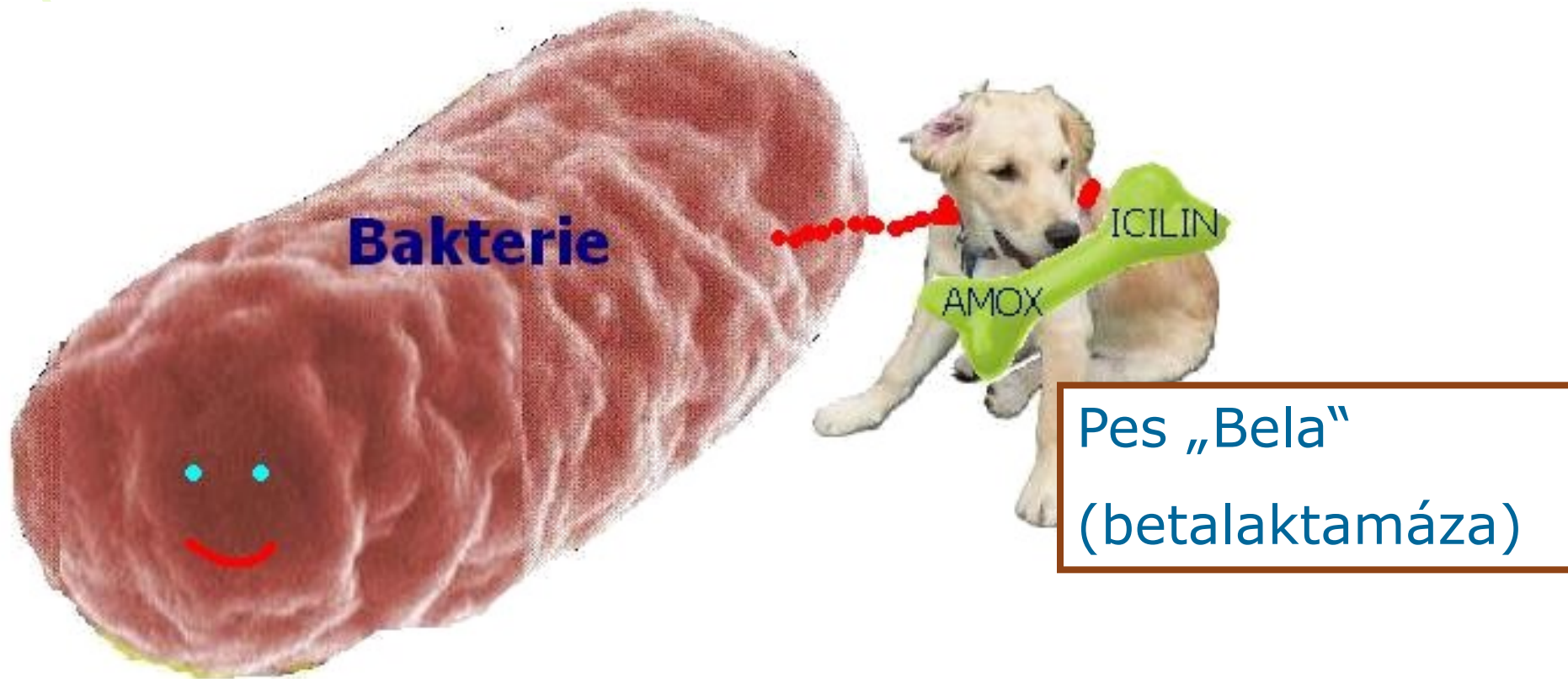
- **Rozšíření účinku** na některé gramnegativní bakterie, enterokoky a další bakterie
- **Ampicilin** je užitečný hlavně v injekční formě, perorální se příliš nedoporučuje (místo něj raději amoxicilin)
- **Amoxicilin** je doporučován například k léčbě zánětů středního ucha a vedlejších dutin nosních (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  $\beta$ -laktamázy**, který zajistí účinnost amoxicilinu (či jiného antibiotika) i za těchto okolností.

# Inhibitory betalaktamáz – 1



Působíme-li samotným antibiotikem, je inaktivováno bakteriální betalaktamáza.







# 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  $\beta$ -laktamáz. U rezistentních bakterií jsou ale užitečné.



# Piperacilin a tikarcilin

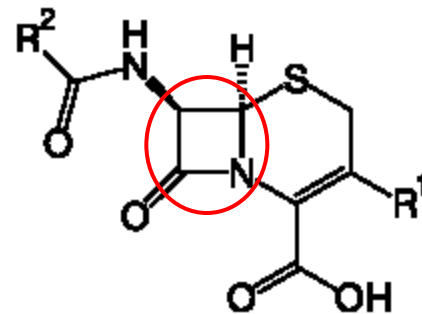
- širší spektrum zejména na **gramnegativní nefermentující tyčinky zejména pseudomonády**.
- Nejsou však účinné proti enterobakteriím, které produkují širokospektré betalaktamázy
- Lékem volby jsou právě u **pseudomonádových infekcí** a infekcí dalšími gramnegativními nefermentujícími tyčinkami
- Používají se také kombinace s inhibitory  $\beta$ -laktamázy piperacilin-tazobaktam
- Ticarcilin - nedostupný v ČR

# Ostatní antibiotika odvozená od penicilinu

- Temocilin – úzké spektrum: G- (enterobakterie vč. ESBL a AmpC, neisserie, hemofily). Neúčinkuje na G+, pseudomonády a anaeroby.
- Mecilinam – neregistrovaný v ČR  
Spektrum: enterobakterie (vč. ESBL a AmpC), *Neisseria gonorrhoeae*



# 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:** G+, 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! G+ bakterie stafylokoky a streptokoky jsou na ně méně citlivé
  - cefotaxim, ceftriaxon
  - Protipseudomonádové
    - ceftazidim (FORTUM) + avibaktam (ZAVICEFTA) více na G- i na *Ps. aeruginosa* (pro těžké NI) méně na G+
    - Cefoperazon (CEFOBID)+ sulbaktam (SULPERAZON) působí zejména na G-i *Ps. aeruginosa*.
    - Průnik do jater a žluči-ceftolozan/tazobaktam *Ps. aeruginosa* včetně kmenů s porinovou rezistencí.

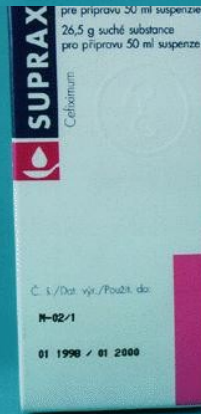
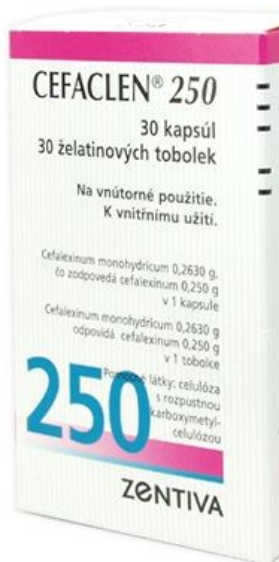
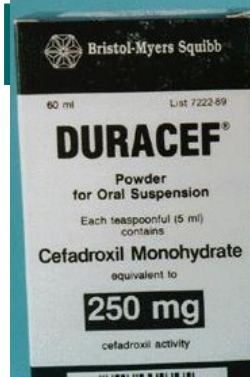
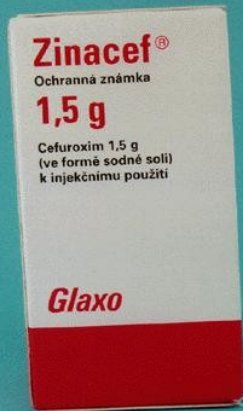


# Cefalosporiny

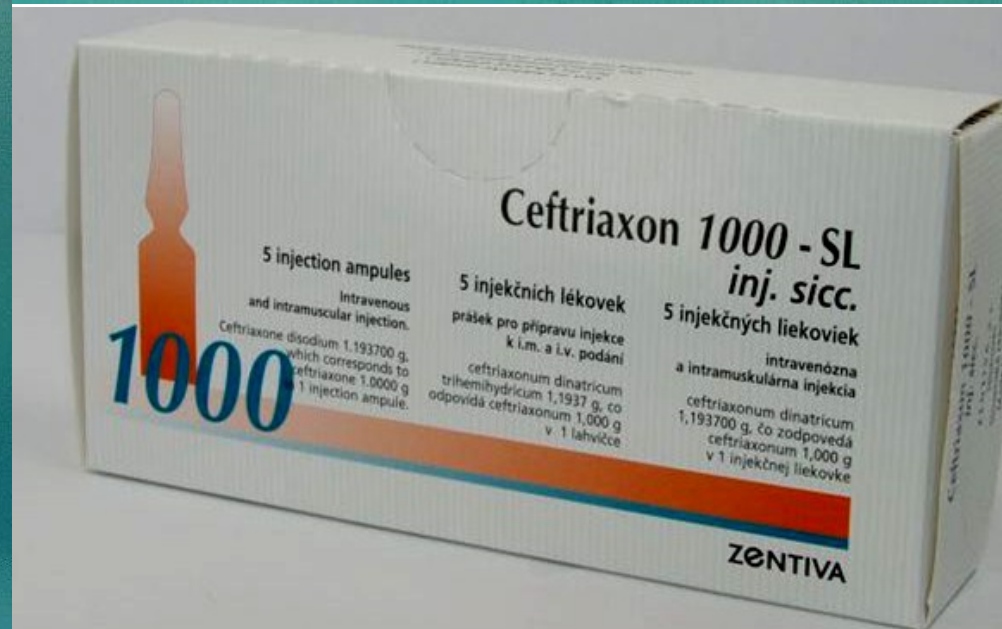
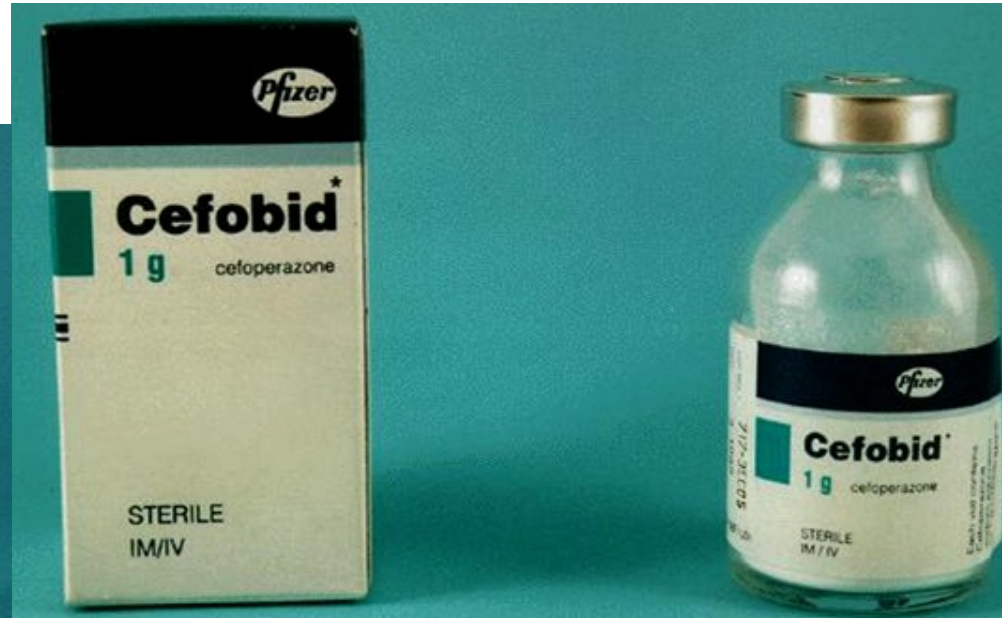
- **IV. generace:** účinnost i na producenty některých betalaktamáz (tzv. AmpC), obecně ještě lepší účinnost na G- bakterie než III. generace
  - cefepim, cefpirom
- **V. generace:** účinné na MRSA a pneumokoky rezistentní k PNC
  - ceftarolin



# Cefalosporiny – ukázky 1. a 2. generace



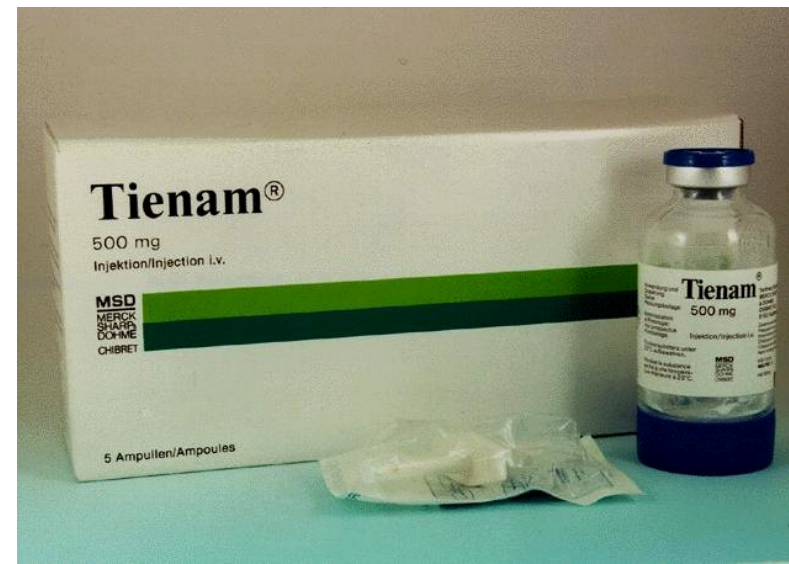
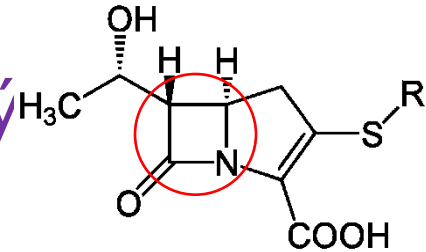
# 3. generace



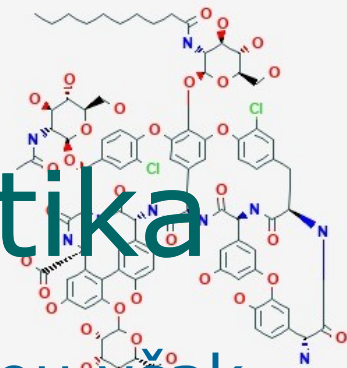


# Další betalaktamová ATB

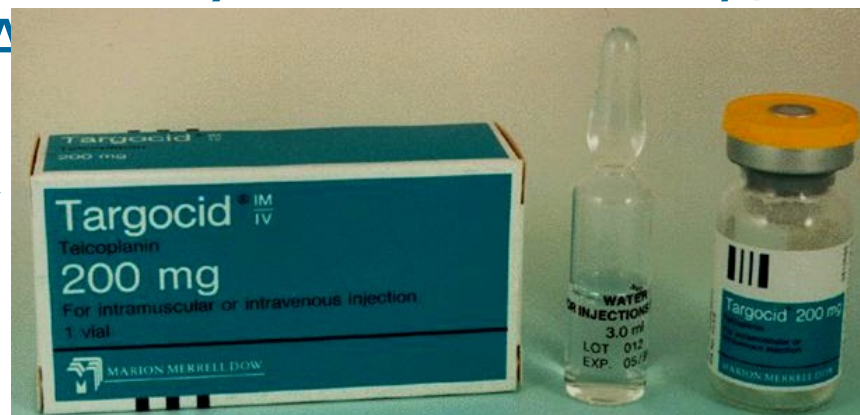
- **Monobaktamy** – nejvýznamnějším zástupcem je aztreonam (AZACTAM). G- bakterie včetně pseudomonád. Neúčinkují na G+. V ČR je registrována jen inhalační forma
- **Karbapenemy** – ertapenem (Invanz), imipenem (TIENAM) a meropenem (MERONEM) – na pseudomonády a producenty širokospektrý betalaktamáz (AmpC,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



# Glykopeptidová antibiotika



- Působí na **syntézu buněčné stěny**, nejsou však příbuzná s betalaktamy. Účinkují jen na G+ bakterie i anaerobní.
- Používají se jako **rezervní k léčbě infekcí způsobených G+ bakteriemi rezistentními na abeta-laktamy**, u MRSA, enterococcus faecium, *C. difficile*
- Patří sem **vankomycin** (EDICIN) a méně toxický, ale dražší **teikoplanin** (Targocid)
  - nefrotoxické, ototoxické
  - monitoring plazmatické hladiny
  - VRE (vankomycin rezistentní enterokoky)





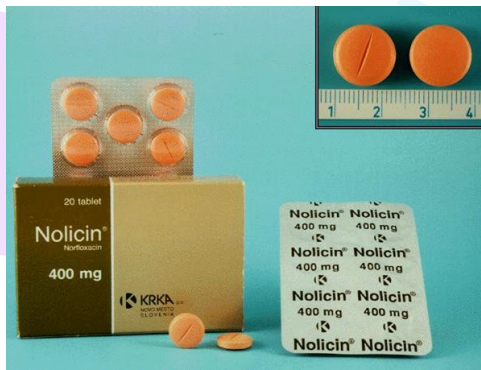
# Polypeptidová antibiotika



- 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 a rovněž působí na buněčnou těnu**
- Jsou **ototoxické a nefrotoxicke**
- **Synergie s betalaktamy** – snížení toxicity
- G- bakterie (enterobakterie i kmeny produkující beta-laktamázy, pseudomonády, stafylokoky, vč. MRSA a na mykobakteria)
- **Streptomycin** už jen antituberkulotikum. Užívá se **gentamicin, netilmicin, amikacin**
- **Neomycin** s bacitracinem = **framykoin** (neomycin je příliš toxický, proto jen lokálně)





# Ukázky aminoglykosidů





# Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny, amfenikoly

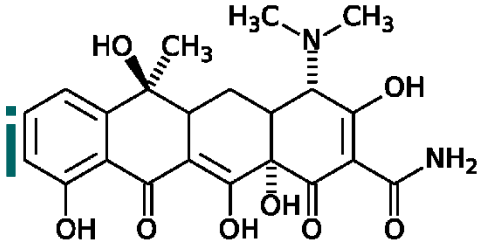
- Působí na **proteosyntézu**, avšak nikoli na její počáteční fázi. Všechny jsou **bakteriostatické**
- **Nehodí se k léčbě akutních závažných infekcí - sepse, meningitidy, akutní pneumonie nebo epiglottitidy**
- **Makrolidy a linkosamidy** jsou vhodné jen pro G+ bakterie, G- jen některé jako jsou hemofily 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)

- Mají dobrý průnik do tkání, jsou netoxické
- Širokospektré – G+ bakterie (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky), G+ anaeroby G- (gonokoky, kampylobakter, helikobakter), mykoplazmata, legionely, chlamydie; prvoci (entamoeba, lamblia)
- **I. generace:** erythromycin, v praxi se užívá dnes už poměrně málo – nežádoucí účinky nauzea a zvracení
- **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



- **široké spektrum účinku**, působí bakteriostaticky
  - (*Korynebacteria*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Vibrio*, spirochéty, mycoplasmata, chlamydia), u neterobakterií jsou poměrně časté sekundární rezistence
- 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)

# Tetracyklinová antibiotika

- Vzdáleně příbuzná jsou nová **glycylcyklinová antibiotika**. Preparát **tigecyklin** je širokospektrý a působí na stejné spektrum mikrobuů jako tetracykliny a dále na stafylokoky, streptokoky, enterokoky (i na ty rezistentní k beta-laktamům, korynebakteria, *E.coli*, citrobakter, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, anaeroby

# 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 tkání i **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







# Analoga kyseliny listové

- Sulfonamidy
- Jsou podobné kyselině para-aminobenzoové, která je výchozím substrátem pro syntézu kyseliny listové
- Působí bakteriostaticky na G+ i G- bakterie a na *Toxoplasma gondii* a *Pneumocystis jirovecii*
- Nejběžnější je sulfametoxazol v kombinaci s pyrimidinovým chemoterapeutikem trimetoprimem = **ko-trimoxazol**, k léčbě pneumocystové pneumonie, nokardiózy a infekce způsobené *Stenotrophomonas maltophilia*
- Běžně se používá **k léčbě močových infekcí**, ale lze jej použít i k léčbě některých respiračních infekcí

# Nitrofurany

- Nitrofurantoin
- Působí na proteosyntézu. Je bakteriostatický. Má poměrně široké spektrum: na G+ koky, enterobakterie
- Používá se na **záněty močového měchýře**, protože po podání dosáhne dostatečných koncentrací pouze v moči
- Příbuzný nifuratel se používá **lokálně v gynekologii**
- Nitrofurantoin je **poměrně levný**
- Barví na žluto jednak moč, jednak i agar při provádění testu citlivosti



# Nitroimidazoly

- Působí na **syntézu nukleových kyselin, jsou baktericidní**
- **Působí na striktní anaeroby a na prvoky** (trichomonády, giardie, a améby - *E. histolytica*)
- Používá se **metronidazol** (KLION, ENTIZOL, EFLORAN) a **ornidazol** (AVRAZOR, TIBERAL)

# Ukázky ko-trimoxazolu a nitroimidazolů





# Rifamyciny

- Širokospektrá baktericidní antibiotika
- Působí na syntézu bílkovin blokují přepis z DNA do mRNA
- Snadný vznik rezistence
- Měla by být vyhrazena k léčbě tuberkulózy a mykobakterióz
- Rifampicin



# 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)

Hezký zbytek dne!

