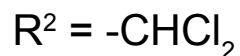
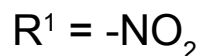
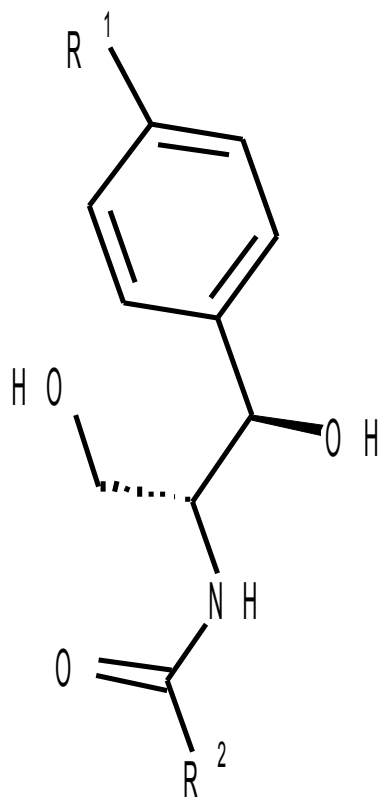


5. Antibiotika různých struktur

Skupina chloramfenikolu (“amfenikoly”)

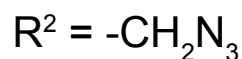
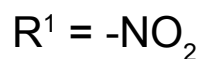


chloramfenikol

- izolován r. 1947 *Streptomyces venezuelae*, připravován synteticky
- spektrum: G^+ i G^- , např. *Salmonela*, *Rickettsia*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Klebsiela*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* ...
- MÚ: inhibice proteosyntézy – blokuje peptidyltransferasu
- NÚ: **irreverzibilní aplastická anémie** \Rightarrow systémové použití silně omezeno

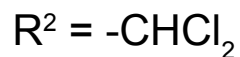
Chloramphenicolum ČL 2005

Ophthalmo-chloramphenicol Léčiva[®] ung., Spersadex[®] gtt. opht. (+dexamethason)



azidamfenikol

Ophthalmo-azaphenicol[®] oph. gtt.



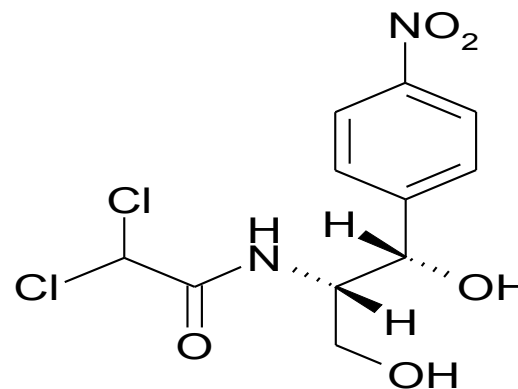
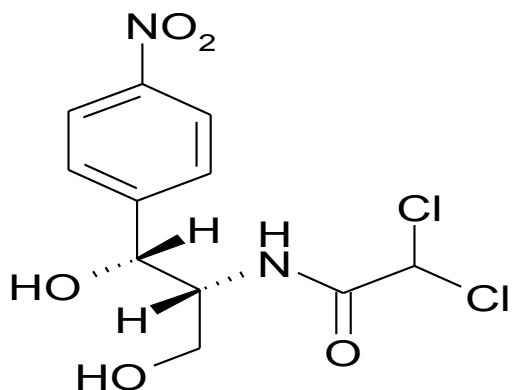
thiamfenikol

Thiamphenicolum ČL 2005

1 R , 2 R (= D - threo)

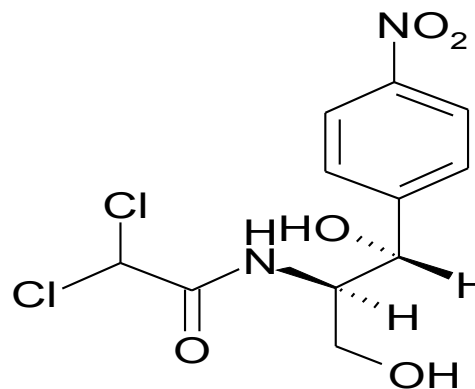
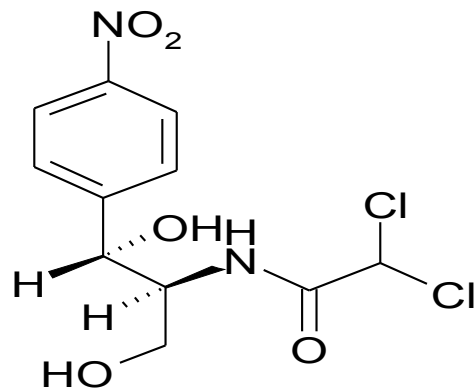
Stereochemie chloramfenikolu

1R, 2R
D-(-)-threo
aktivní
rel. aktivita 100



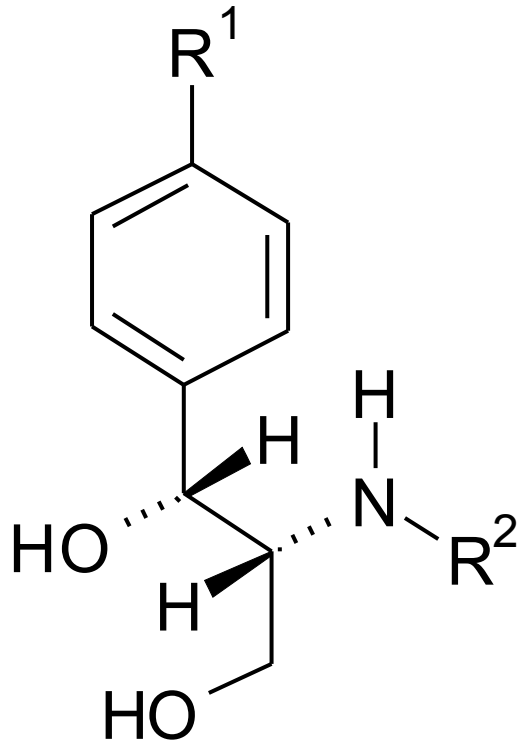
1S, 2S
L-(+)-threo
rel. aktivita < 0,4
těž dextromycin

1R, 2S
D-(+)-erythro
rel. aktivita < 0,4



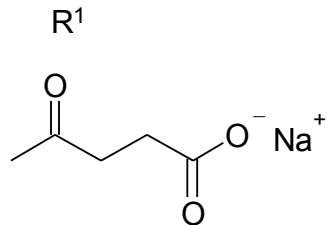
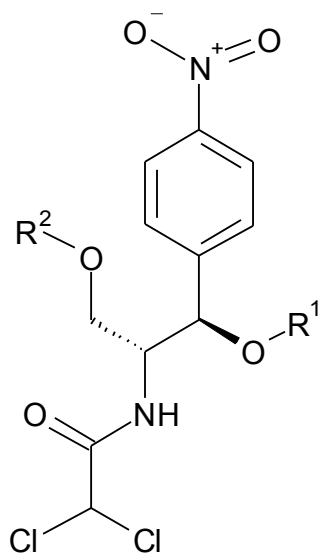
1S, 2R
L-(-)-erythro
rel. aktivita 1-2

Vztahy mezi strukturou a aktivitou ve skupině amfenikolů (SAR)



- strukturní fragment nezbytný pro účinek: (1R, 2R)-2-amino-1-fenyl-1,3-propandiol
- $R^1 = -NO_2$, ale též $-SCH_3$ nebo $-SO_2CH_3$ (téměř stejná aktivita jako chloramfenikol)
- v amidovém postranním řetězci musí být N-H; R^2 ovlivňuje účinek podle objemu a elektronegativity ($R^2=OCCHBr_2$ má 80 % aktivity chloramfenikolu)
- esterifikace primární $-OH \Rightarrow$ vymizení nebo výrazné \downarrow účinku *in vitro*; estery se však v organismu rychle hydrolyzují (\Rightarrow esterová proléčiva)
- absolutní konfigurace má pro účinek zásadní význam; jen 1R, 2R (= D-threo) vysoce aktivní, u 1S, 2R (=L-erythro) zachována min. aktivita, 1S, 2S (= L-threo) a 1R, 2S (=D-erythro) prakt. inaktivní \Rightarrow aktivita více závisí na konfiguraci opt. akt. C1

Proléčiva chloramfenikolu optimalizovaná pro určitý způsob aplikace



R²

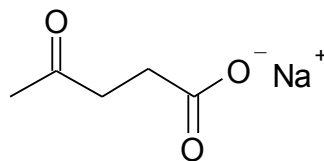
H

chloramfenikol-sukcinát sodný
Chloramphenicoli natrii succinas ČL
2005

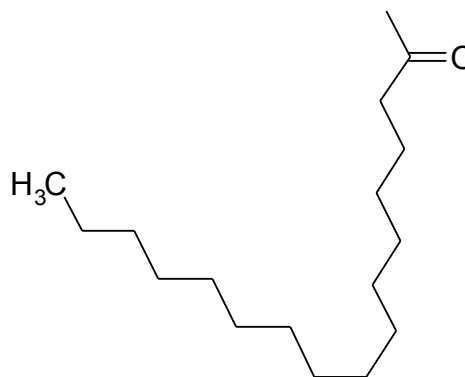
nebo

Chloramphenicol® ICN plv. inj. sol.

H

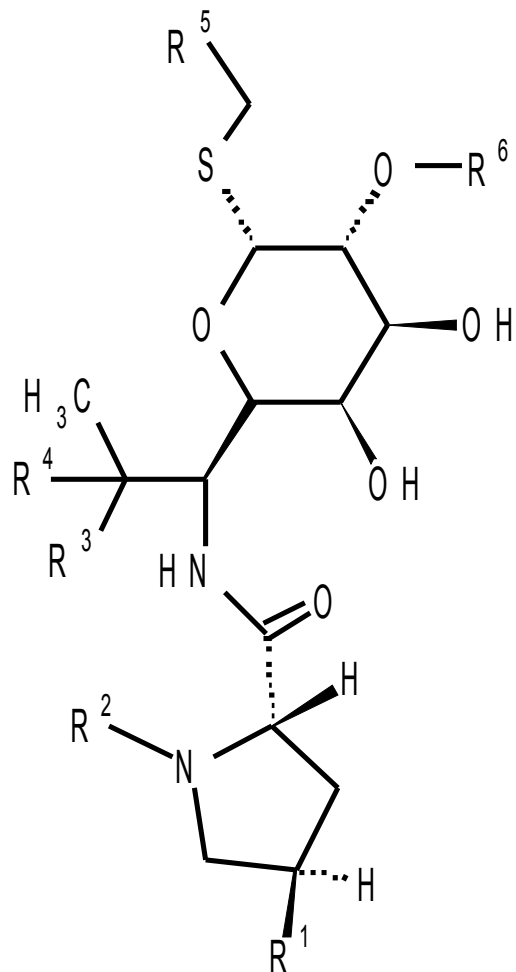


H



chloramfenikol-palmitát
Chloramphenicoli palmitas ČL 2005
● ve vodě prakt. nerozpustný, potlačena
hořká chuť

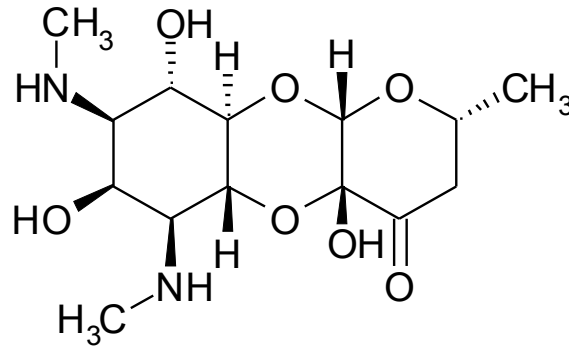
Linkosamidy



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	
C_3H_7	CH_3	OH	H	H	H	linkomycin izolován ze <i>Streptomyces lincolnensis</i> var. <i>lincolnensis</i> <i>Lincomycini hydrochloridum monohydricum</i> ČL 2005 Lincocin [®] inj. sol., Lekomycin P [®] a.u.v. plv. sol., Neloren [®] cps. (baze)
C_2H_5	CH_3	OH	H	H	H	linkomycin B (v lékopisném linkomycinu do 5 %)
C_3H_7	CH_3	H	Cl	H	H	klindamycin <i>Clindamycini hydrochloridum</i> ČL 2005
C_3H_7	CH_3	H	Cl	H	$OPO(OH)_2$	klindamycin-dihydrogen-fosfát <i>Clindamycini dihydrogenphosphas</i> ČL 2005 Dalacin C [®]
C_2H_5	CH_3	H	Cl	H	H	klindamycin B (v lékopisném klindamycinu max. 2 %)

- MÚ: inhibice proteosyntézy
- bakteriostatické
- spektrum: úzké; G^+ a anaerobi, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides* ...

Spektinomycin

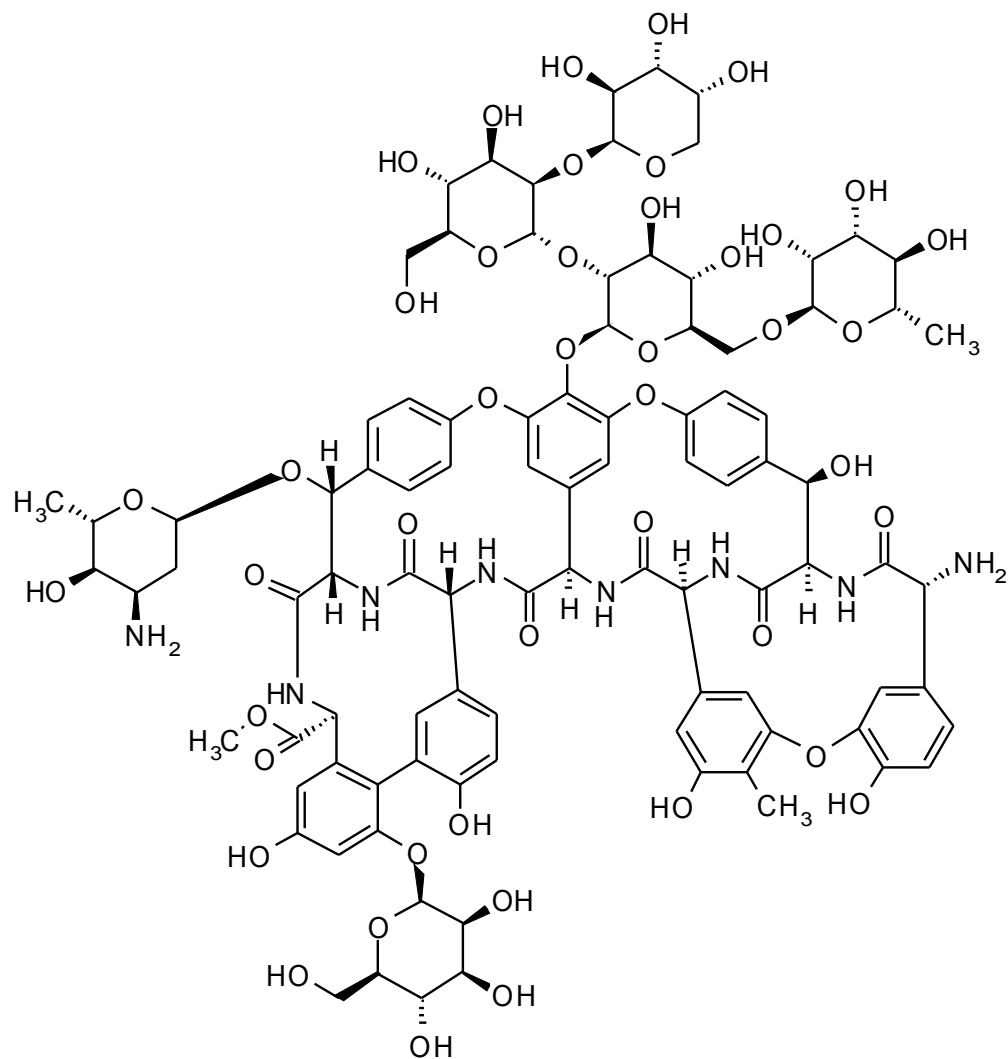


(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)decahydro-4H-pyran[2,3-b][1,4]benzdioxin-4-on

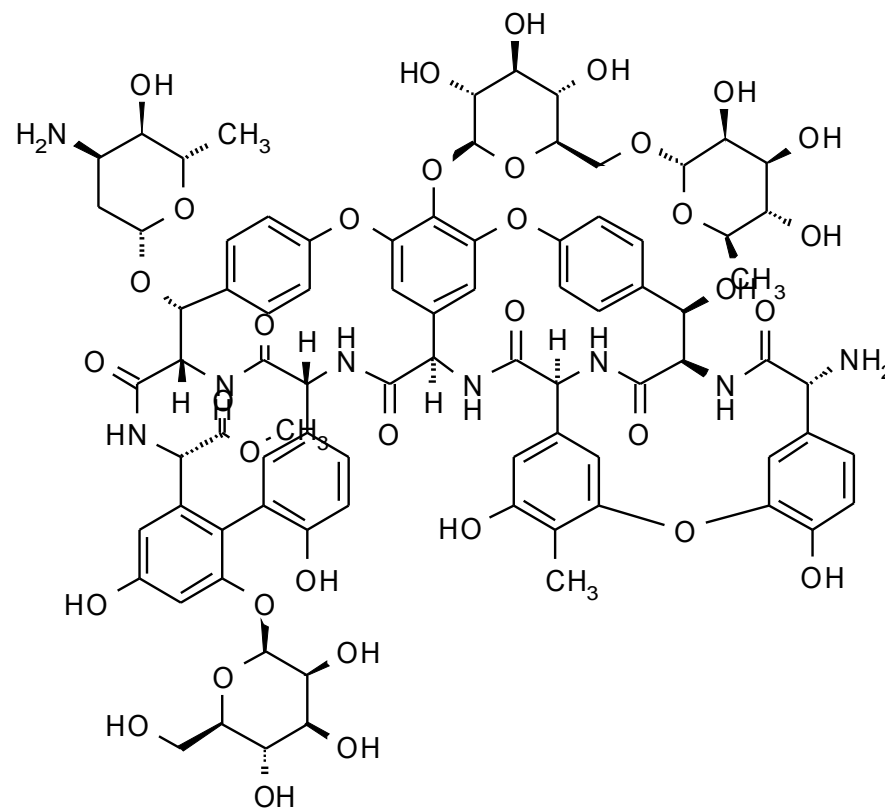
spektinomycin

- baktericidní
 - MÚ: inhibice proteosyntézy
 - spektrum: ***Neisseria gonorrhoeae***, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Bacteroides*
- Spectam scour halt[®] a.u.v. gel, Mucospectom[®] a.u.v. (+linkomycin.HCl)

Glykopeptidy



ristocetin A



ristocetin B

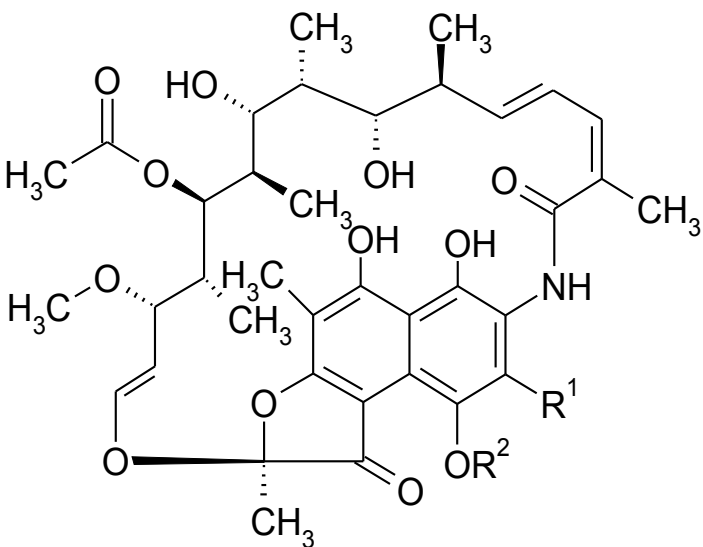
- směs izolovaná z *Nocardia lurida*
- toxická, aglutinace trombocytů, srážení krve

Ansamyciny

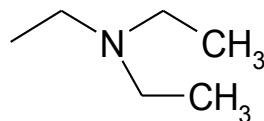
- obsahují aromatické jádro, jehož nesousedící polohy jsou spojeny makrocyclickým laktamovým kruhem

Rifamyciny

- MÚ: inhibice syntézy RNA blokadou DNA-dependentní RNA-polymerasy
- bakteriostická, ve vyšších dávkách baktericidní

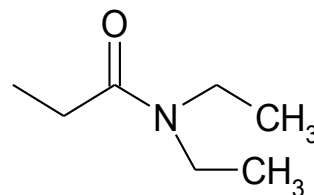


R¹



-H

R²



rifamycin SV

-H *Rifamycinum natricum* ČL 2009

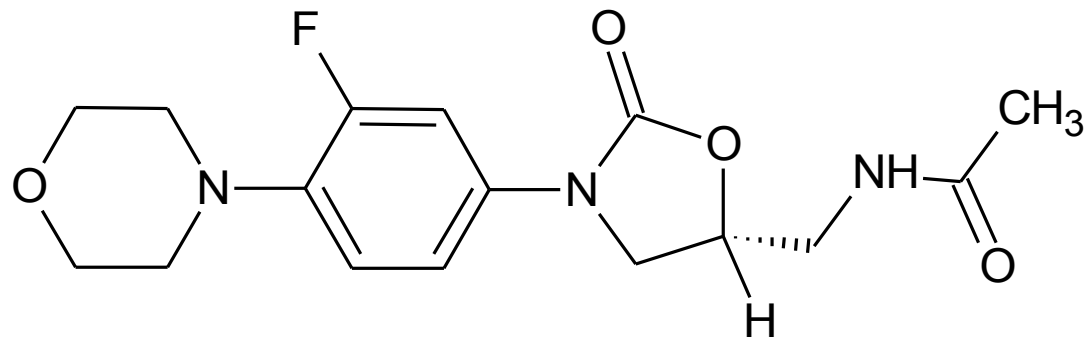
rifamid

rifampicin (syn. rifampin)

Rifampicinum ČL 2009

- H
- *Mycobacterium tuberculosis*,
M. leprae další G⁺ i G⁻
Arficin[®]cps., Benemycin[®]cps.

Oxazolidin-2-ony



- **linezolid**

- syntetické chemoterapeutikum

- MÚ: inhibuje proteosyntézu vazbou na 23S rRNA 50S podjednotky ribozómu a brání vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, jenž je nezbytnou součástí translačního procesu

- spektrum: jen G⁺ : aerobi: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*; anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

- určen pro nozokomiální i „normální“ pneumonie, komplikované záněty kůže a měkkých tkání

- vedlejší účinky: inhibice MAO

Zyvoxid® por tbl, inf sol