



Antibiotika



Dělení:

- **Antibiotika** = v užším smyslu antibakteriální ll. (produkty mikroorg. + chemoterapeutika)
- **Antimykotika** = proti houbám
- **Antivirotika** = proti virům
- **Antiparazitika** = proti prvoků a červům (+ proti ektoparazitům)

Alexander Fleming – 28. září 1928



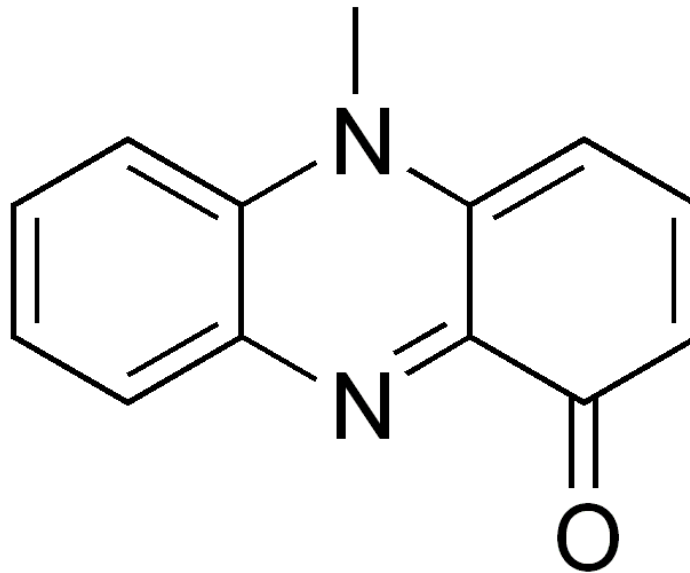
Developing penicillin was a team effort, as these things tend to be. — Howard Florey

1945: NP – Fleming, Florey, Chain



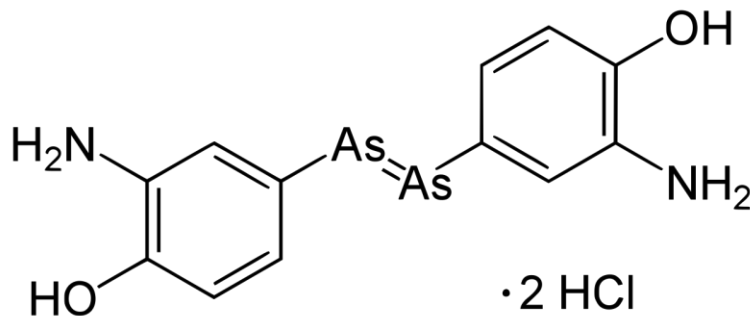
Historie před peniclinem

- **pyocyanáza**: 1899 Emmerich & Löw (Mnichov) – objev antibiotického efektu *Bacillus pyocyaneus* – extrakt ze „zelených obvazů“ – proti choleře, antraxu, atd. – dnes obsolentní



Historie před peniclinem

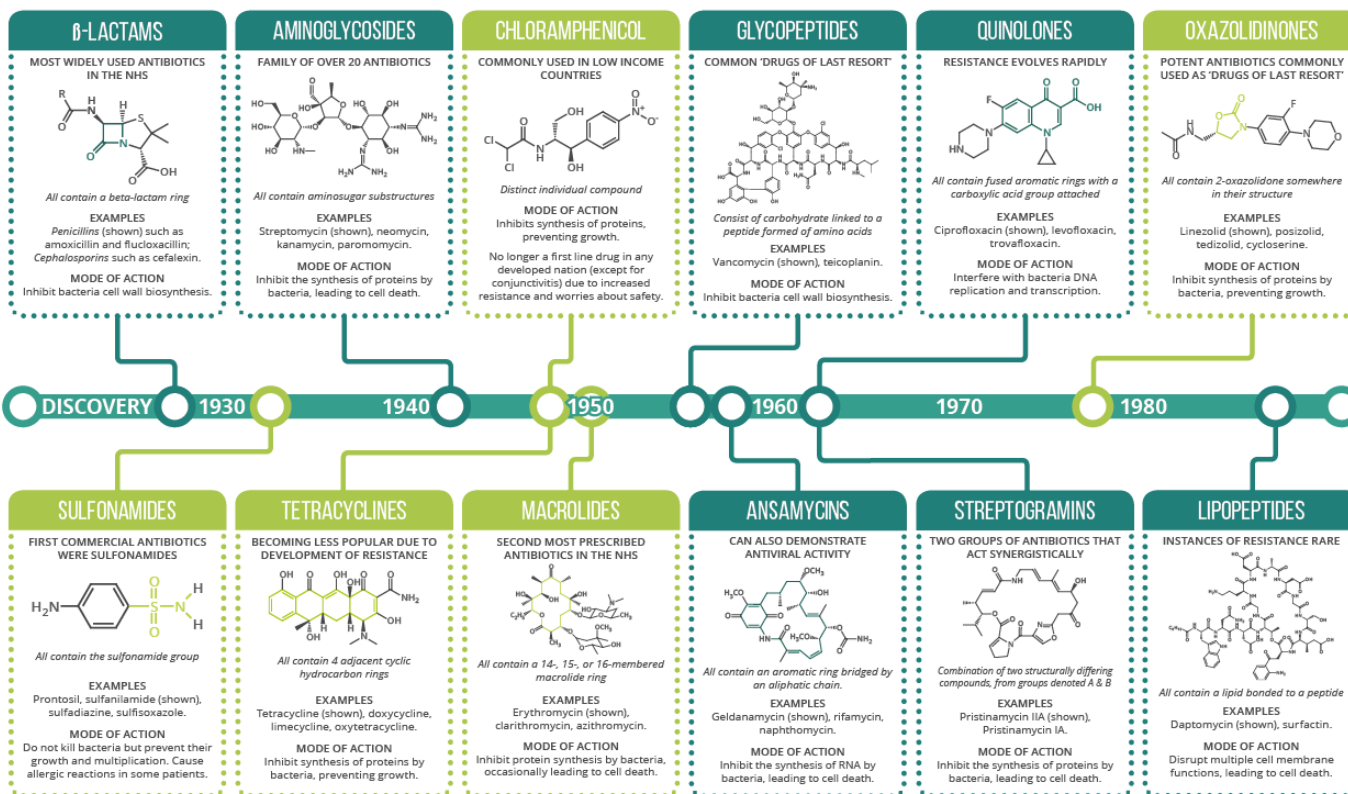
- **Salvarsan (arsfenamin, sloučenina 606):**
1907 syntetizován v laboratoři P. Ehrlicha –
1910 první účinná léčba syfilis (*Treponema
palidum*) – optimalizace účinku „magic
bullet“
- složitá příprava roztoku pro injekce (bez půs.
kyslíku); NÚ: vyrážky, poškození jater;
nahrazen PNC ve 40. letech



Nová ATB na obzoru?

DIFFERENT CLASSES OF ANTIBIOTICS - AN OVERVIEW

Key: ● COMMONLY ACT AS BACTERIOSTATIC AGENTS, RESTRICTING GROWTH & REPRODUCTION ● COMMONLY ACT AS BACTERICIDAL AGENTS, CAUSING BACTERIAL CELL DEATH



© COMPOUND INTEREST 2014 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



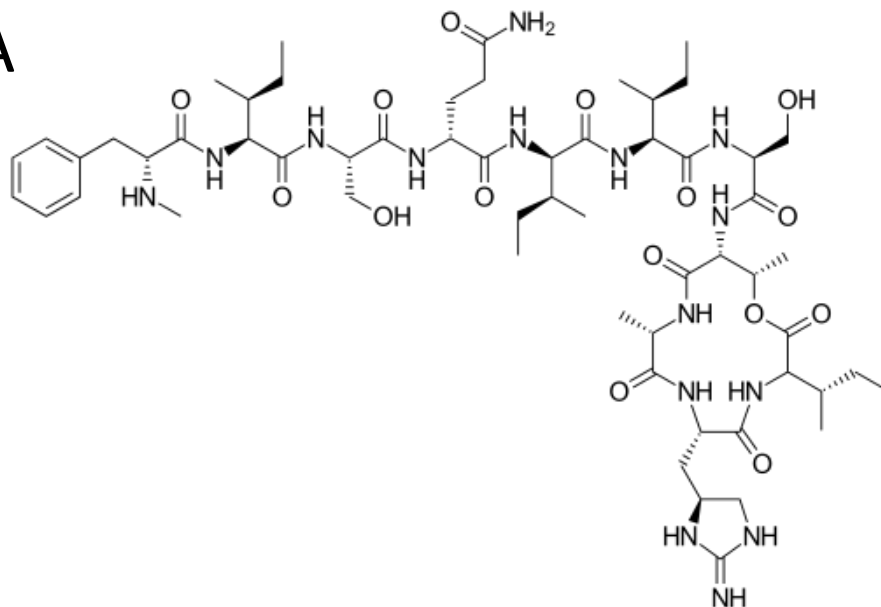


Nová ATB na obzoru?

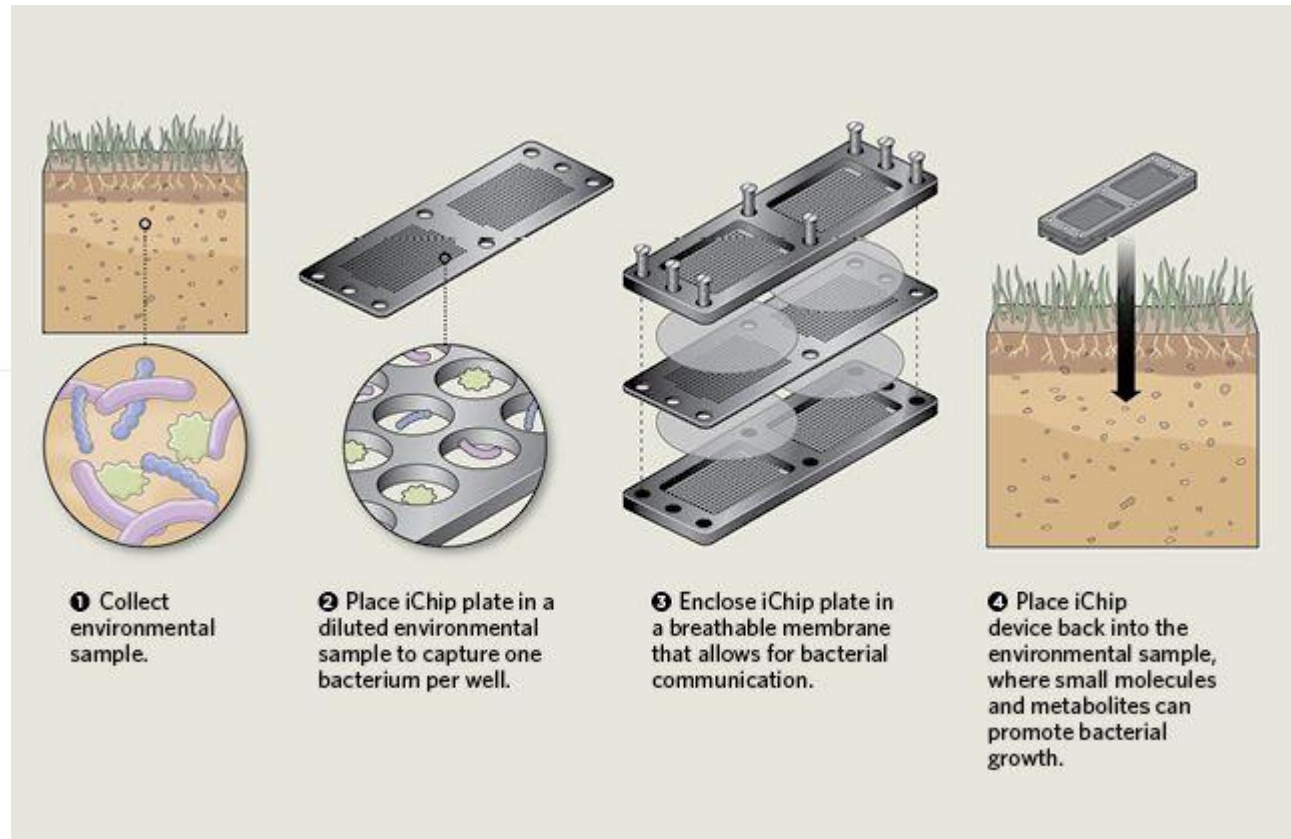
- oxazolidinony (např. linezolid, 2000)
- lipoproteiny (daptomycin, 2003)
- pleuromutiliny (retapamulin, 2007)
- tiakumciny (fidaxomicin, 2010)
- diarylchinoliny (bedachilin, 2012)

Nová ATB na obzoru?

- neprobádanou výzvou je cca 99 % bak., které nelze snadno kultivovat (Great Plate Count Anomaly)
- **teixobactin**: produkt *Eleftheria terrae*, metoda iChip (isolation chip; 2015); proti MRSA

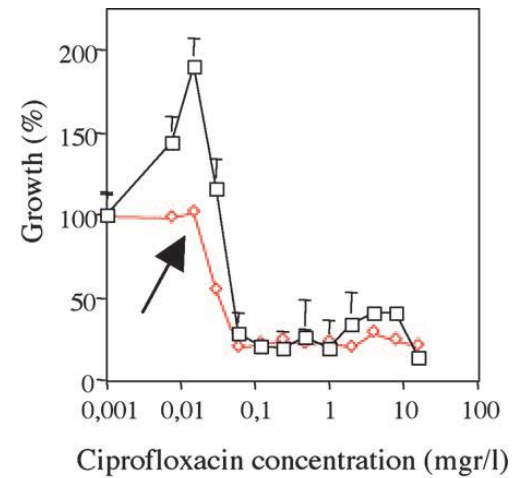
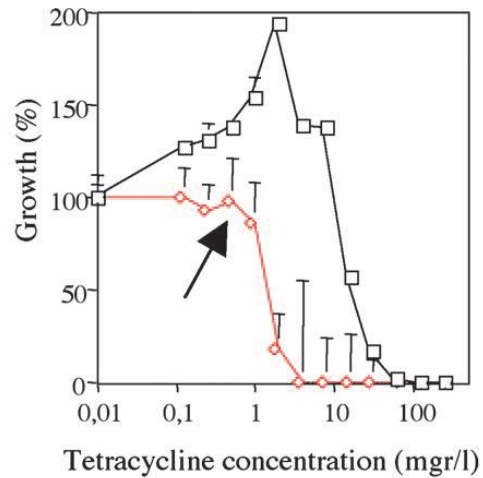
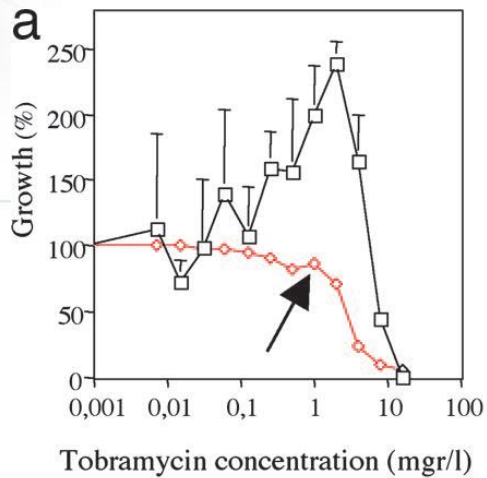


iChip



<https://www.popsci.com/ichip-new-way-find-antibiotics-and-other-key-drugs#page-2>

Antibiotika jako intermikrobiální signální molekuly spíše než zbraně?



Linares et al., PNAS 2006, 103, 19484-19489

Důležité pojmy:

- **Citlivost** = vnímavost určitého MO k antibiotiku
- Opakem je pak **rezistence** (buď přirozená nebo získaná)

CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.

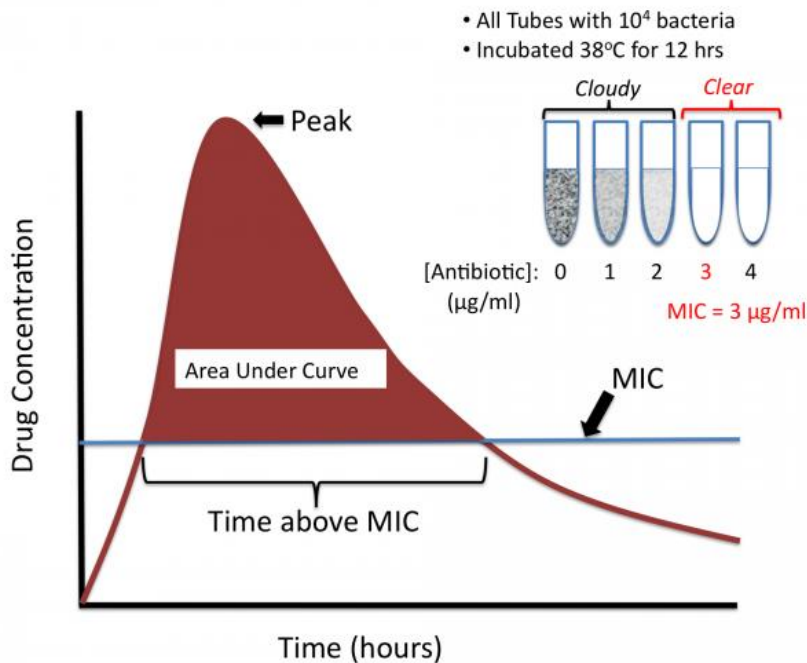
- Over-prescribing of antibiotics
- Patients not finishing their treatment
- Over-use of antibiotics in livestock and fish farming
- Poor infection control in hospitals and clinics
- Lack of hygiene and poor sanitation
- Lack of new antibiotics being developed

www.who.int/drugresistance
#AntibioticResistance

World Health Organization

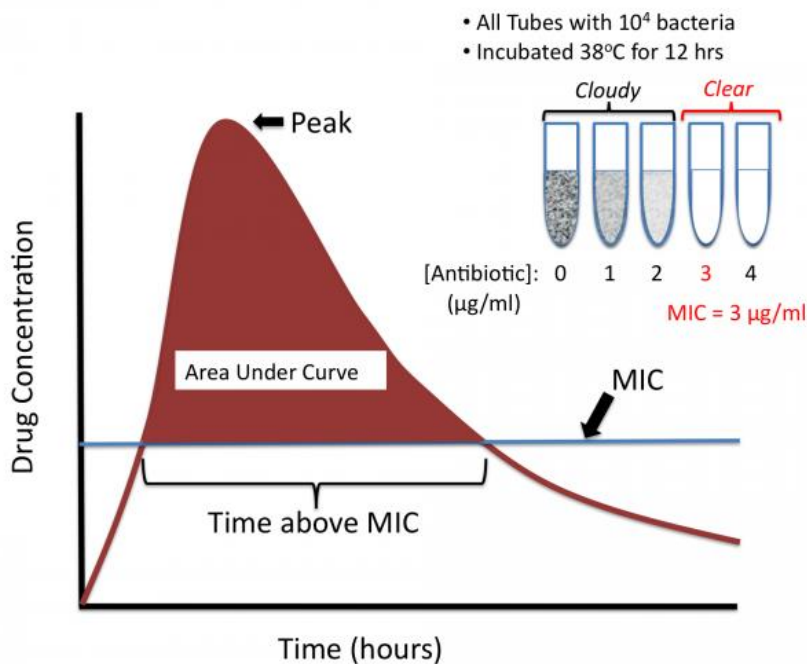
Důležité pojmy:

- Minimální inhibiční koncentrace (MIC) = nejnižší koncentrace ATB, která inhibuje viditelný růst mikroorganismu



Důležité pojmy:

- Postantibiotický efekt = čas (v hodinách), kdy je potlačen růst bakterií, i když antibiotikum již není v těle detekovatelné
- Aminoglykosidy, chinolony



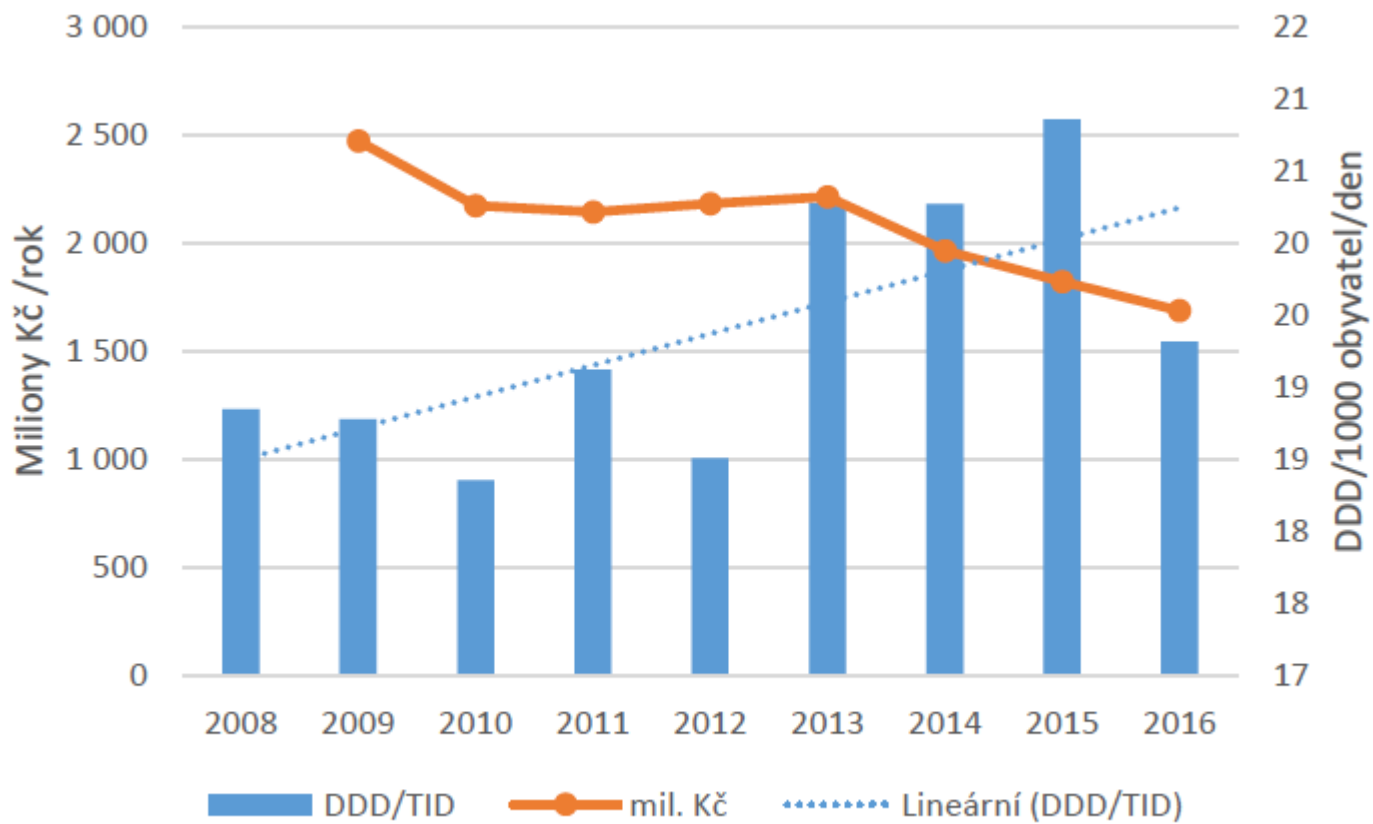


Důležité pojmy:

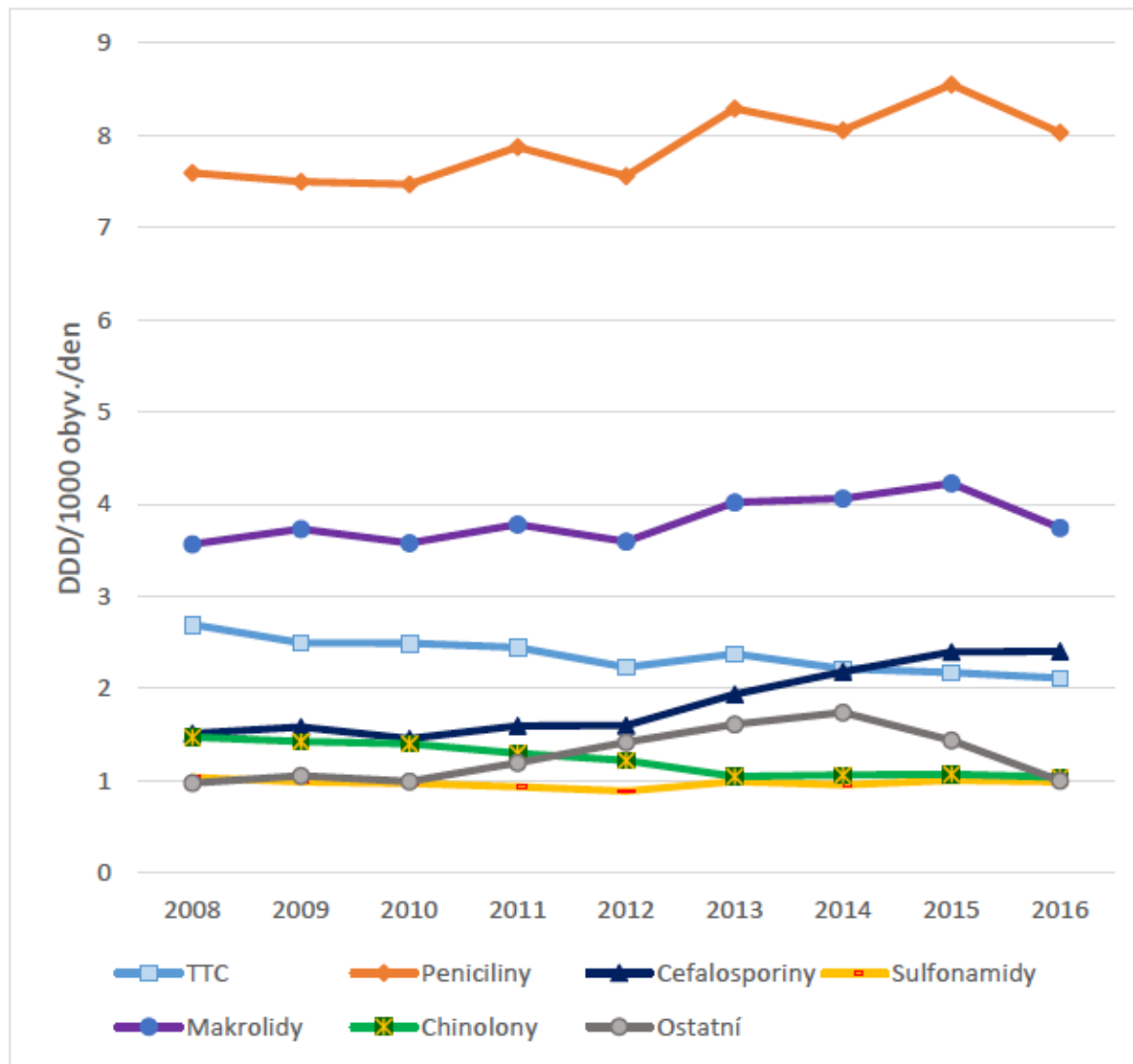
Minimální baktericidní koncentrace (MBC):

- je množství antibiotika v mg/l, které je schopné usmrtit vyšetřovanou bakteriální kulturu za definovaných podmínek
- hodnoty MBC bývají u silně baktericidních antibiotik blízké MIC, nejvýše 2 - 4x vyšší
- u bakteriostatických antibiotik jsou to až 16 - 64 násobky MIC

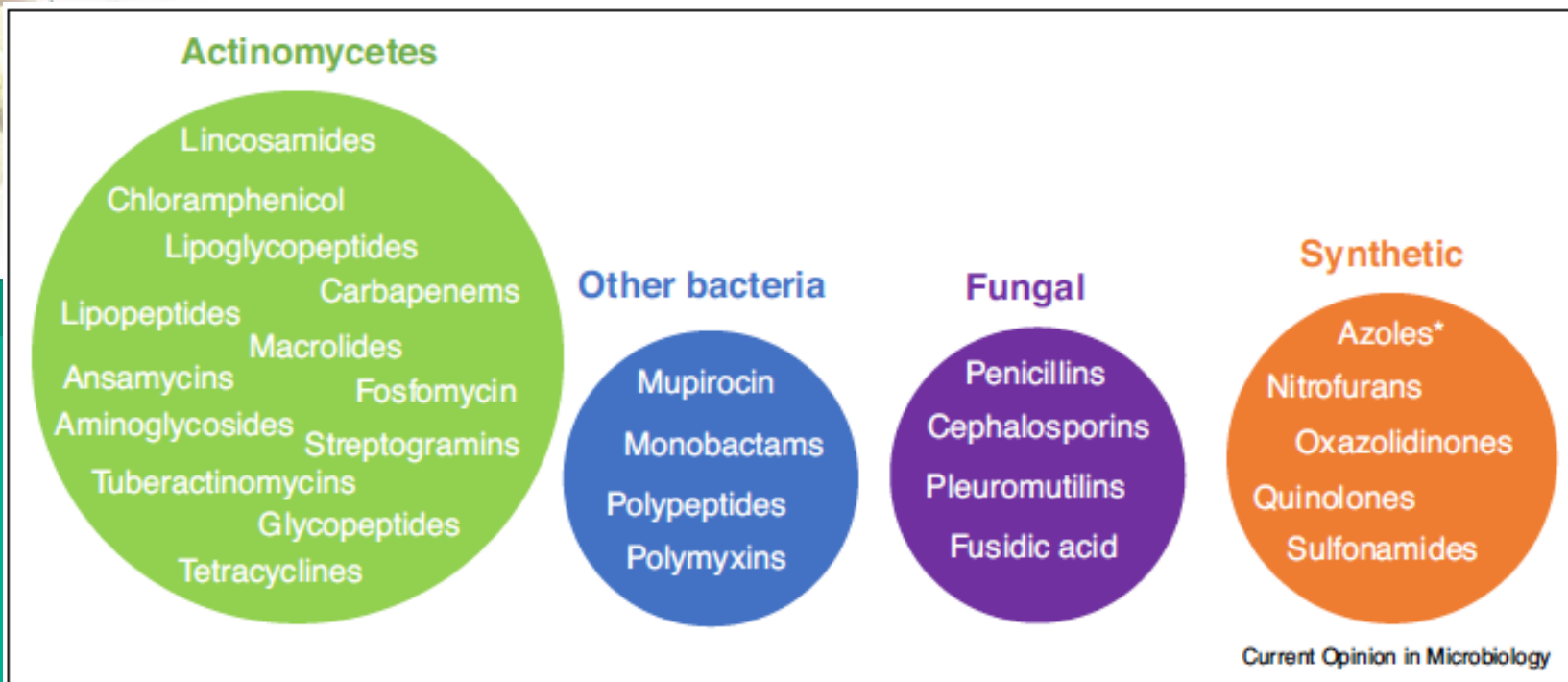
Spotřeba ATB



Spotřeba ATB



ATB = sekundární metabolity



Hutchins et al. Curr Op Microbiol 2019

Antibakteriální látky

peniciliny
cefalosporiny

bacitracin
vankomycin

polymyxiny
daptomycin

buněčná stěna



DNA

← THF

Transcription



mRNA

Translation



Protein

plazmatická membrána

chinolony
nitroimidazoly

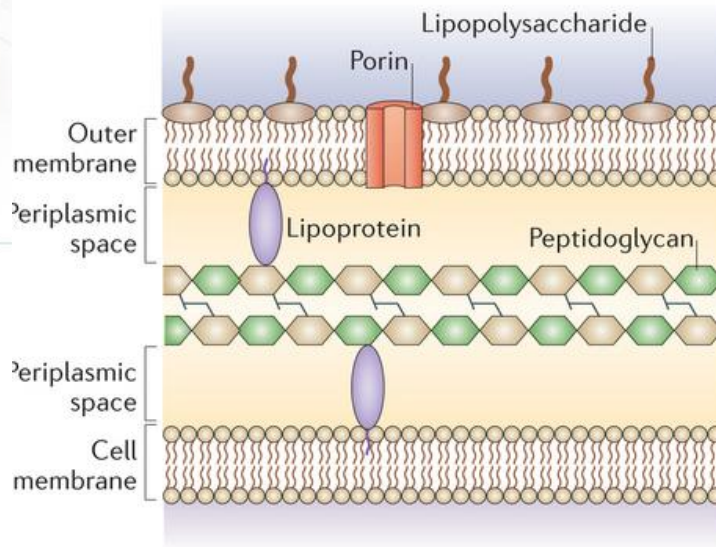
sulfonamidy
trimetoprim

rifampicin

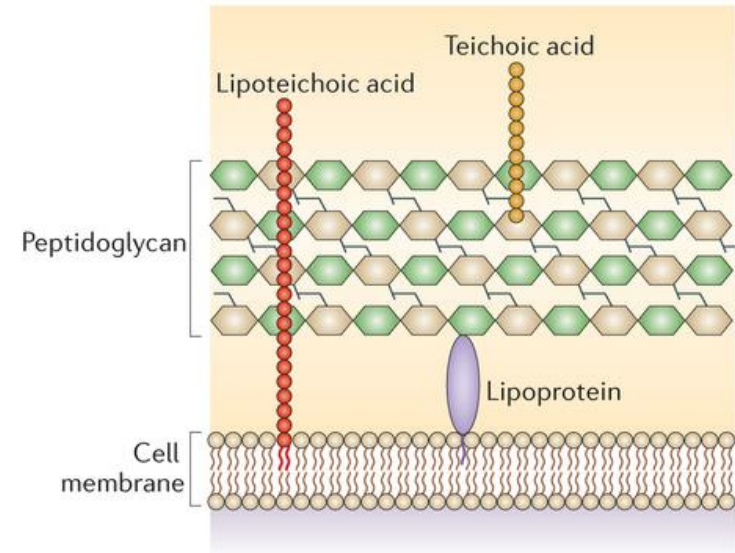
tetracykliny
makrolidy
chloramfenikol
aminoglykosidy

Inhibitory syntézy buněčné stěny

a Gram-negative bacteria



b Gram-positive bacteria



N-acetylglukosamid + N-acetylmuranová kyselina + pentapeptid

Nature Reviews Microbiology 13, 620–630 (2015) doi:10.1038/nrmicro3480

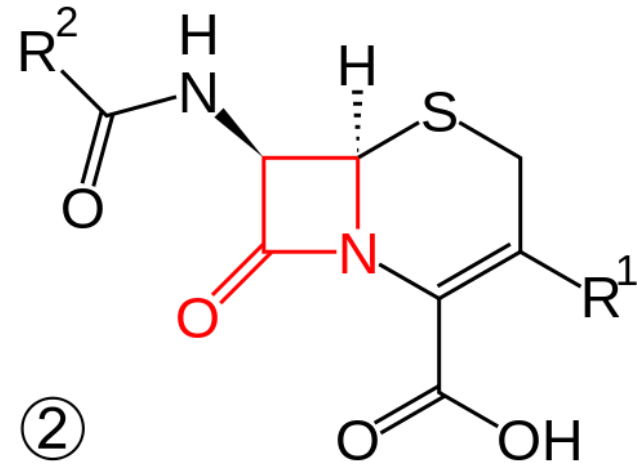
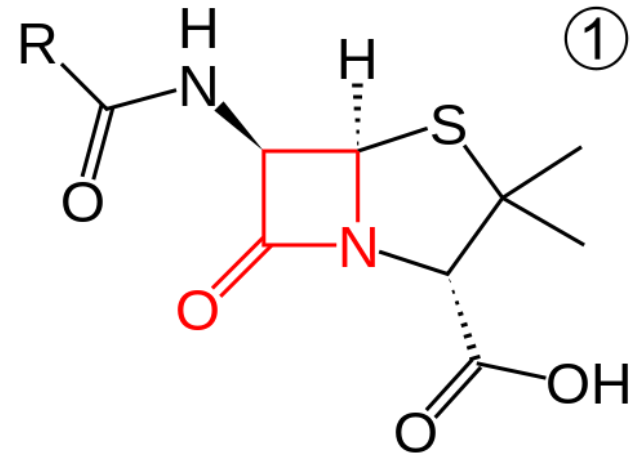


Inhibitory syntézy buněčné stěny

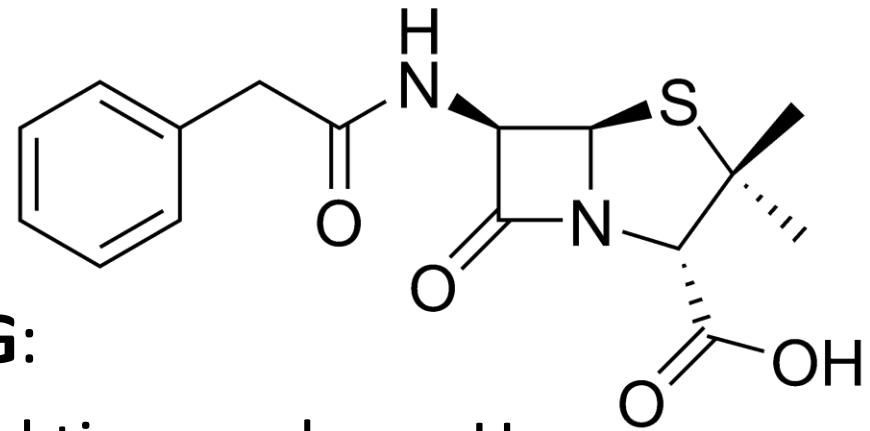
- **β -laktamy**: inhibice peptidyltransferázy – přerušení tvorby stěny – hyperosmotická bac. praská (baktericidní)
- **glykopeptidy**: pouze G+ (neprech. CPM); interferují s poslední fází syntézy stěny, vazba na D-ala-D-ala část pentapeptidu
- **bacitracin**: inhib. defosforylaci undekaprenylfosfátu, který přenáší stavební jednotky do stěny

β – laktamová antibiotika

1. peniciliny
2. cefalosporiny
3. karbapenemy
(S > C)
4. monobaktamy
(bez 2. kruhu)



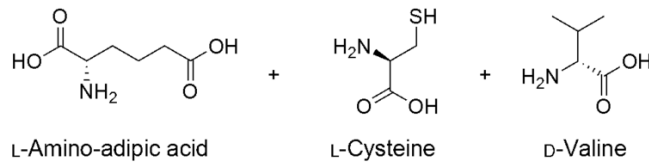
Peniciliny



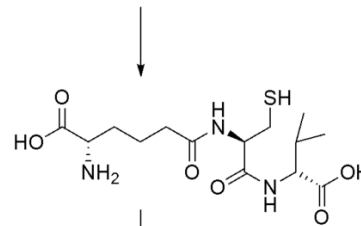
první byl **penicilin G**:

- podáván inj., inaktivace v kys. pH (fenoxymethylderivát, pen. V již odolný -> podání p.o.)
- citlivý vůči penicilináze (β -laktamáze)
- spektrum hlavně G+ (některé G- koky)
- NÚ: alergie, při vysokých dávkách neurotoxický

Penicilin G - biosyntéza

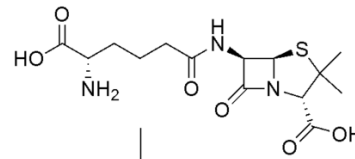


ACV-Tripeptide



δ -(L- α -aminoadipyl)-L-cysteine-D-valine synthetase (ACVS)

Isopenicillin N

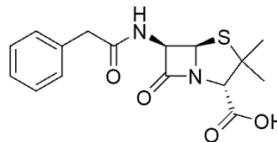


isopenicillin N synthase (IPNS)

Cephalosporines

isopenicillin N N-acyltransferase

Penicillin G



CC: Cacycle



Peniciliny

Semisynt. deriváty – izoxazolympeniciliny:

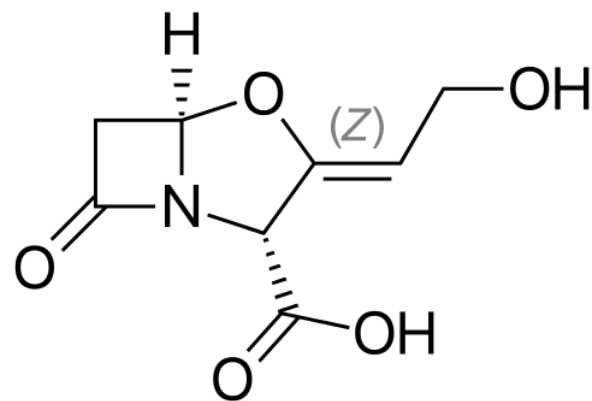
- rezistentní vůči penicilázám – proto vhodné k p.o. terapií stafylokokových inf.
- např.: **oxacilin, dikloxacilin**

Deriváty s rozšířeným spekterem – proti G- (*E. coli*, *S. typhi*) a proti pseudomonám:

- aminopeniciliny (**amoxicilin**)
- karboxypeniciliny (**tikarcilin**)

Peniciliny + inhibitory β -laktamáz

- **kys. klavulanová; sulbaktam, tazobaktam**
- slabý antibiotický účinek
- mechanismus: sebevražda (kovalentní a ireverzibilní vazba na enzym – vytěsnění antibiotik)



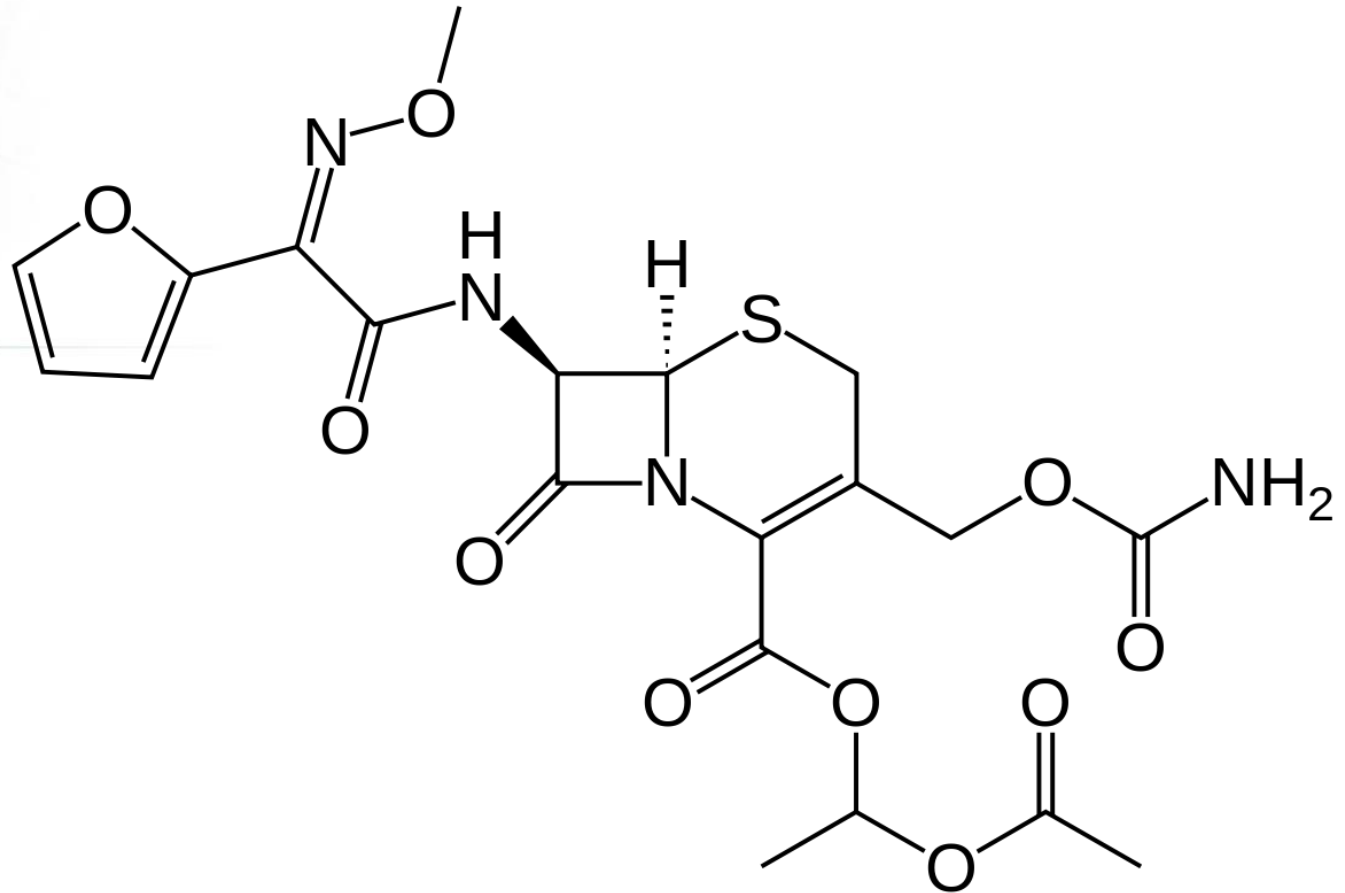


Cefalosporiny

struktura kys. 7-aminocefalosporanové

1. generace: působí spíše na G+ infekce, i G- (např. proti *E. coli*); odolnost k β -laktamázám je omezená; např. **cefazolin** (p.e.), **cefalexin** (p.o.)
2. generace: viz 1. + další G- (*H. influenzae*, *Salmonella*); **cefuroxim** (p.e.), **cefuroxim-axetil** (p.o., jedná se o prodrug, acetoxymethyl ester)

Cefalosporiny





Cefalosporiny

3. generace: G-, i proti *P. aeruginosa*; odolnost vůči β -laktamázám je lepší (ale ESBL; extended spectrum); př. **cefixim**
4. generace: proti G+ i G-; více odolné k β -laktamázám; př. **cefepim**
5. generace: účinnost proti G+ i G-, navíc proti MRSA; např. **ceftarolin**



Jiné inhibitory syntézy BS

Bacitracin:

- směs polypeptidů; neurotoxický, používá se lokálně

Vankomycin:

- glykopeptid
- terapie pseudomembranózní kolitidy (*C. difficile*) – nevstřebává se



Porušení funkce cytoplazmatické memb.

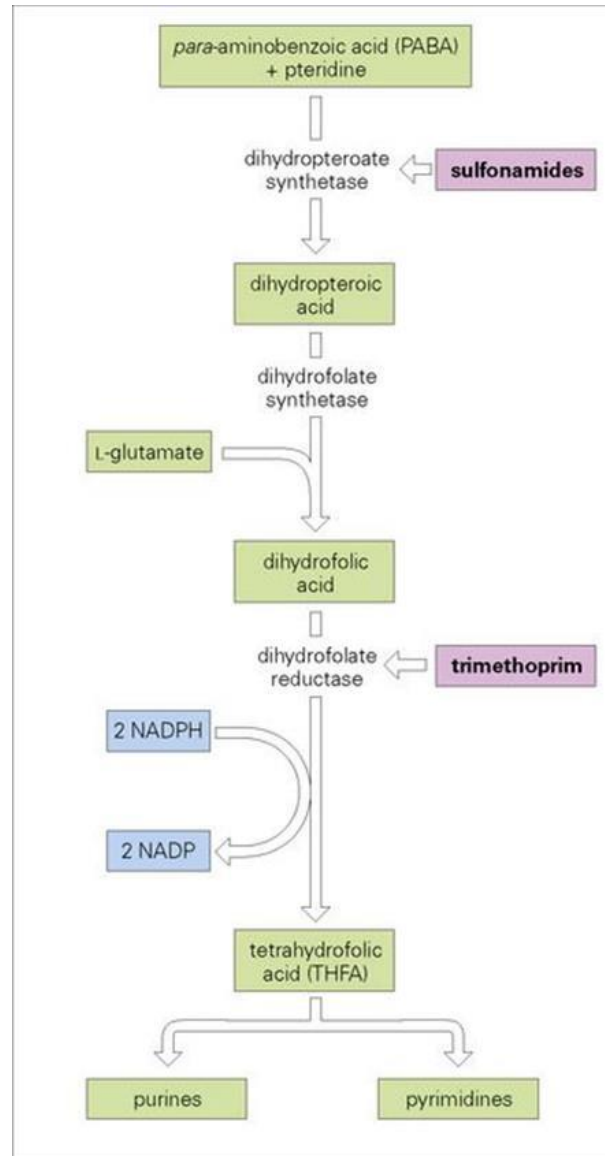
cyklické polypeptidy:

- **polymyxiny a kolistin**
- neuro- a nefrotoxické – ATB poslední volby
- na CPM působí detergentně

lipopeptidy:

- **daptomycin** (schválen 2003): agreguje se v CPM a tvoří póry
- th.: kompl. kožní infekce

Ovlivnění metabolismu kyseliny listové





Sulfonamidy

- 1. chemoterapeutika – 1932 – IG Farben
- falešné substráty; podoba s PABA
- širokospektrá, působí bakteriostaticky
- častý vývoj rezistence – postupně vytlačeny z praxe
- léčba močových infekcí; komb. s trimetoprimem
- NÚ: kožní alergické reakce
- **sulfathiazol** (lokálně); **sulfametoxazol**



Trimetoprim

- inhibice bakteriální DHF-reduktázy
- lidský enzym je mnohem méně citlivý – deprese kostní dřeně vzácně
- bakteriostatický účinek
- většinou v kombinaci se sulfametoxazolem jako **kotrimoxazol** (účinek synergický)

Inhibitory funkce DNA - chinolony

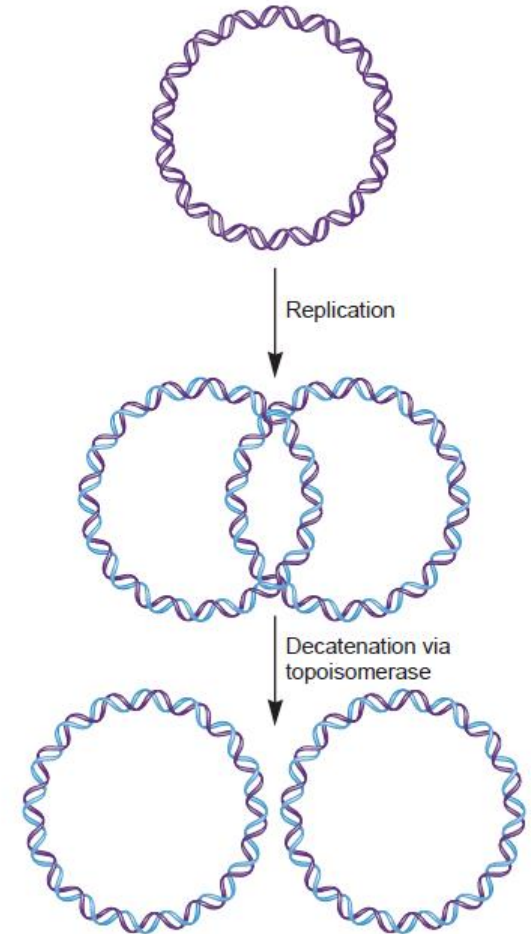
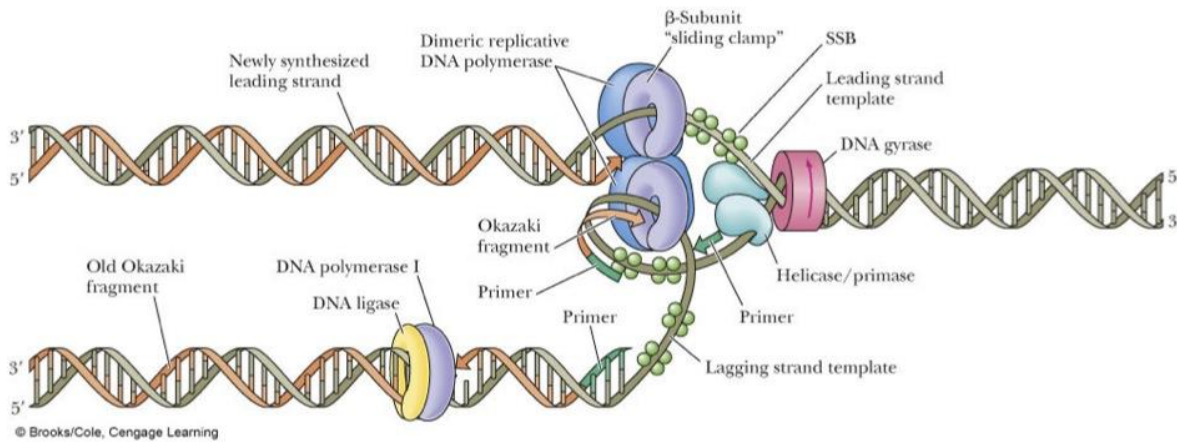


Fig. 10-9, p. 271

DNA gyráza

Topoizomeráza IV



Chinolony (kyselina 4-chinolon-3-karboxylová)

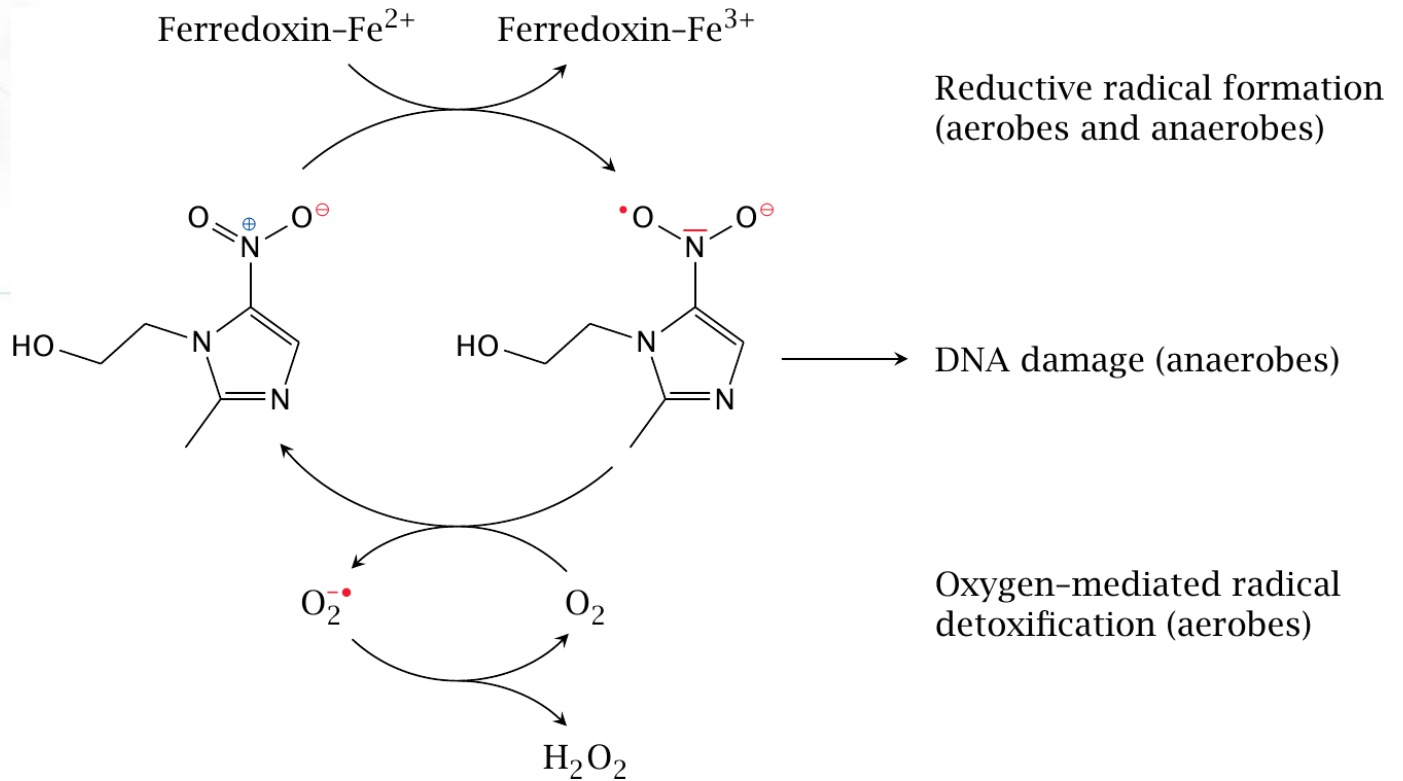
- blokují opětovné spojení řetězců = baktericidní
- NÚ: alergie, trávicí obtíže, zmatenost,..
- KI: děti a mlad. do 16 let – poškození chrupavčitých částí rostoucích kostí
- **kys. nalidixová**: užší spektrum, pouze močové infekce
- další gen. – fluorované deriváty (**norfloxacin, ciprofloxacin**) – široké spektrum



Deriváty nitroimidazolu

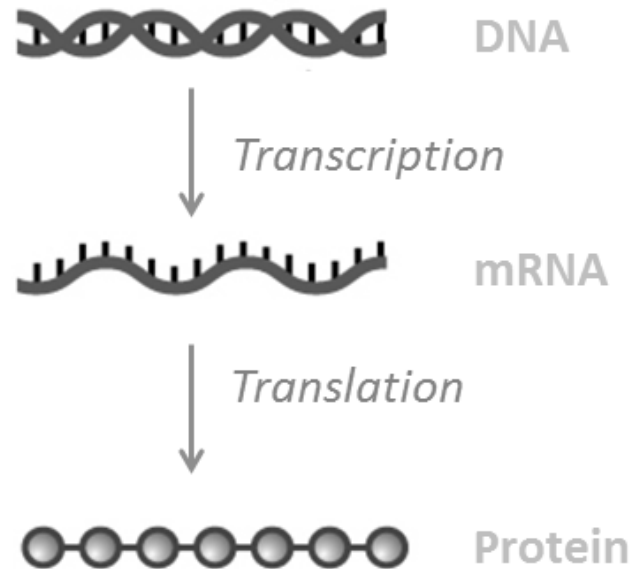
- poškozují DNA tvorbou komplexů a zlomy řetězců (reaktivní metabolity)
- působí baktericidně (obligátní aneroby) + protozoa (*Trichomonas vaginalis*; *Entamoeba histolytica*)
- **metronidazol**: p.o., vag. tbl.
- KI: těhotné, kojící

Deriváty nitroimidazolu



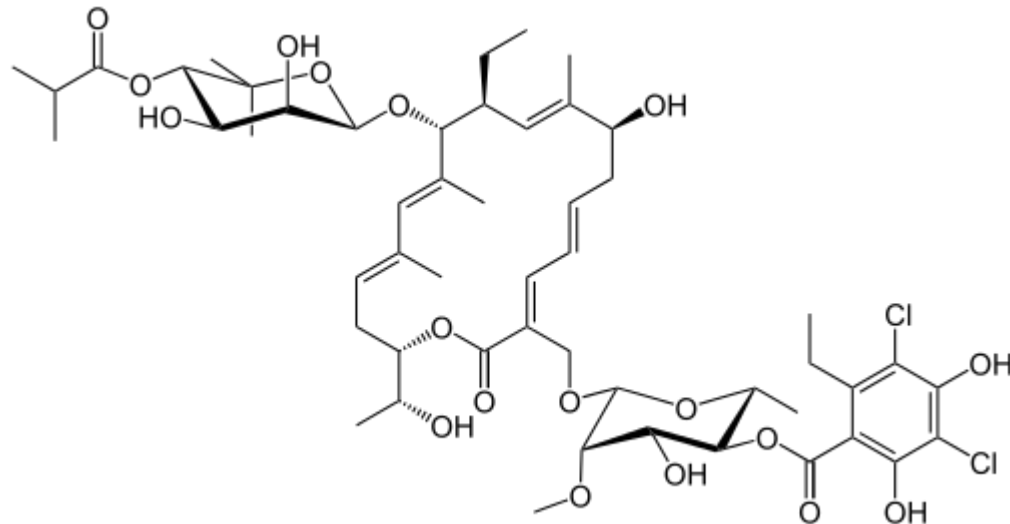
Rifampicin

- inhibuje bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázu – inh. transkripce (-cidní)
- I: zejména TBC a lepra



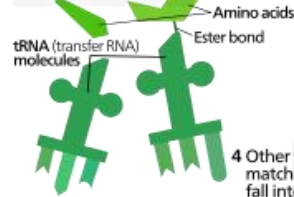
Fidaxomicin (tiakumciny)

- taktéž inhibuje transkripci (-cidní)
- schválen v roce 2011; makrocyclické ATB z aktinomycety *Dactylosporangium aurant.*
- I: střevní inf. způsobené *Clostridium difficile*



Syntéza proteinů bakterií

1 An enzyme called *aminoacyl tRNA synthetase* (not shown) attaches amino acids to their corresponding tRNA molecules using energy from ATP. Each amino acid has its own tRNA molecule with the anticodon for that amino acid.



5 The first tRNA drops off its amino acid, breaks off and leaves to pick up another amino acid. The second moves over to make room for another tRNA.

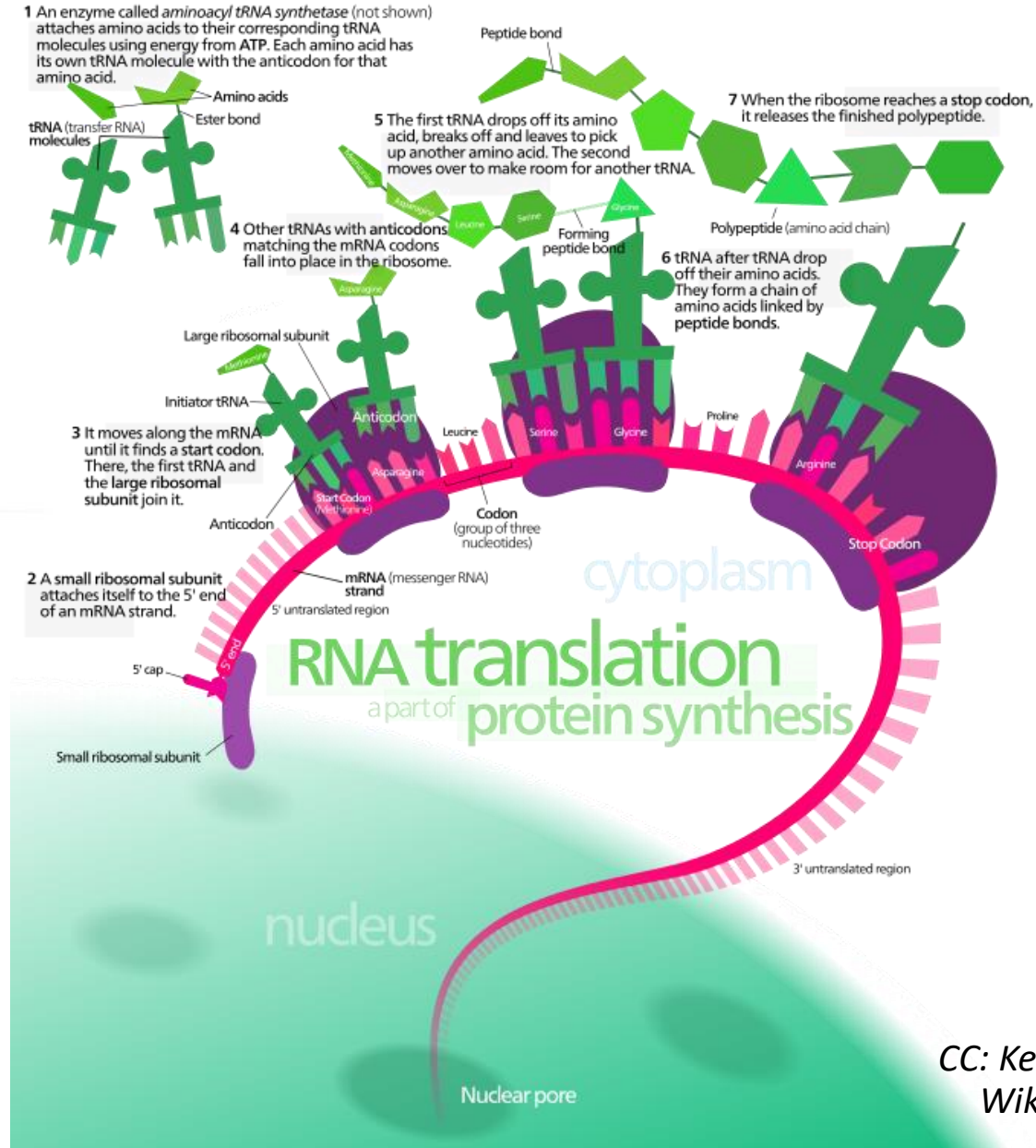
7 When the ribosome reaches a stop codon, it releases the finished polypeptide.

4 Other tRNAs with anticodons matching the mRNA codons fall into place in the ribosome.

6 tRNA after tRNA drop off their amino acids. They form a chain of amino acids linked by peptide bonds.

3 It moves along the mRNA until it finds a start codon. There, the first tRNA and the large ribosomal subunit join it.

2 A small ribosomal subunit attaches itself to the 5' end of an mRNA strand.

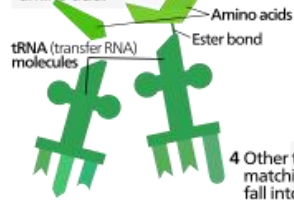


CC: Kelvinsong;
Wikipedia

Inhibitory proteosyntézy



1 An enzyme called *aminoacyl tRNA synthetase* (not shown) attaches amino acids to their corresponding tRNA molecules using energy from ATP. Each amino acid has its own tRNA molecule with the anticodon for that amino acid.



5 The finished polypeptide acid, breaks off and leaves up another amino acid moves over to make

4 Other tRNAs with anticodons matching the mRNA codons fall into place in the ribosome.

6 tRNA after tRNA drop off their amino acids. They form a chain of amino acids linked by peptide bonds.

7 When the ribosome reaches a stop codon, it releases the finished polypeptide.

6 tRNA after tRNA drop off their amino acids. They form a chain of amino acids linked by peptide bonds.

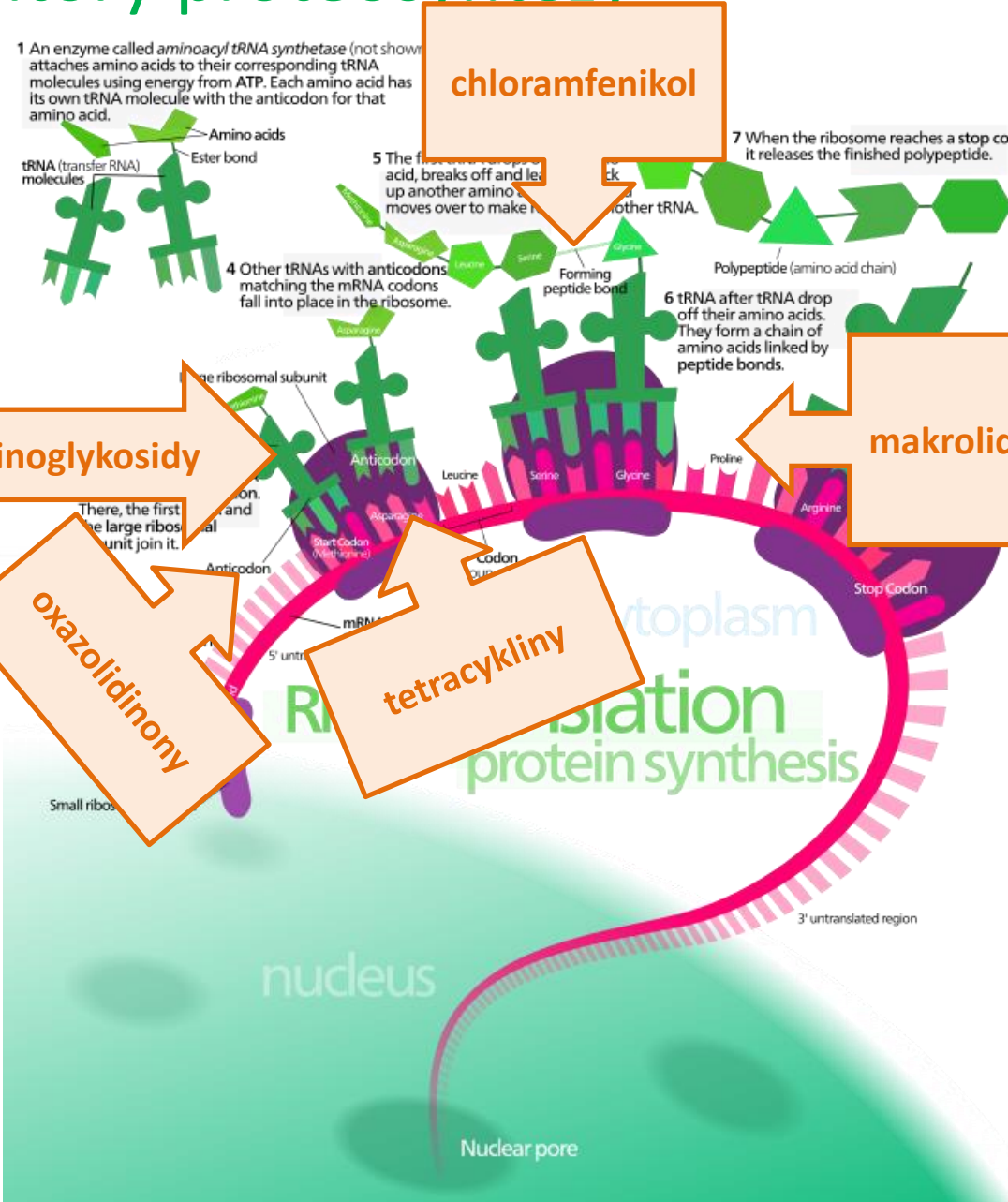
aminoglykosidy

chloramfenikol

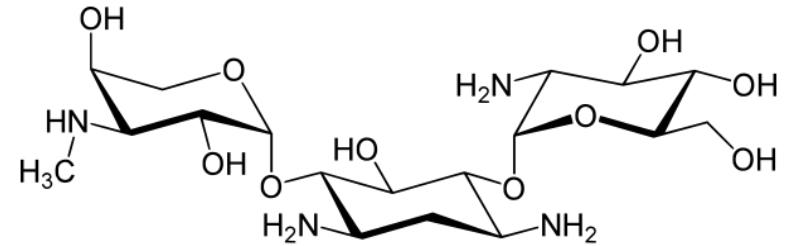
makrolidy

oxazolidinony

tetracykliny

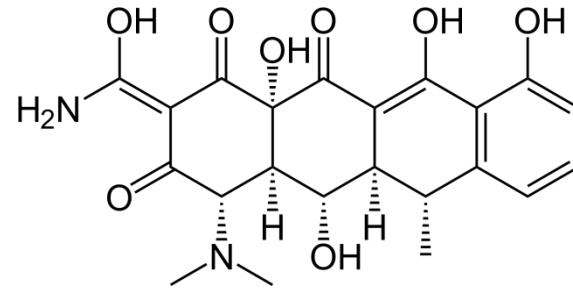


Aminoglykosidy



- vazba na 30S r. – změna A místa, mispairing, špatné proteiny (-cidní)
- aminocukry spojené glykosidickou vazbou (hodně OH- skupiny => špatná resorpce)
- **neomycin**: p.o. před operací (X střev. bak.)
- inj. u těžkých infekcí G- bak.: **gentamicin**
- **streptomycin**: terapie TBC
- NÚ: nefrotoxicita, vestibulární a kochleární ototoxicita

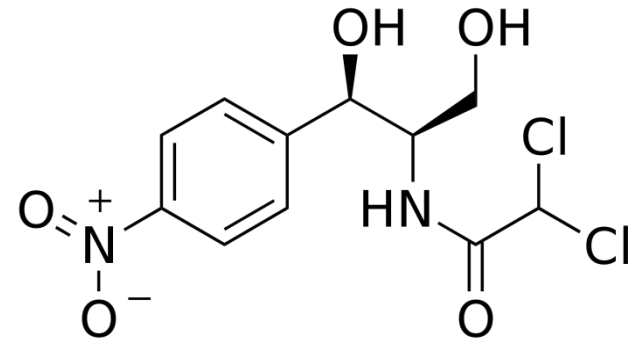
Tetracykliny



- bakteriostatický širokospektrý účinek
- **tetracyklin**, novější generace **doxycyklin**
- NÚ: zažívací obtíže (široké spektrum)
- nepodávat spolu s mlékem/mléč. výrobky/antacidy/minerály – nerozpustné komplexy, ztráta účinku
- ukládání do kostí, barvení zubů (KI: od 3. měsíce těhotenství – 8. rok života)



Chloramfenikol



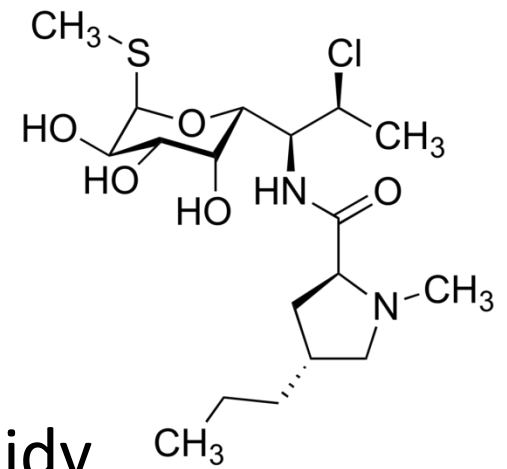
- inhibuje peptidyltransferázu – bakteriostatický, širokospektrý účinek
- indikován málokdy, např. těžké inf. CNS
- NÚ: útlum kostní dřeně (buď hned v průběhu terapie – reverzibilní; nebo latentní, často smrtící)



Makrolidy

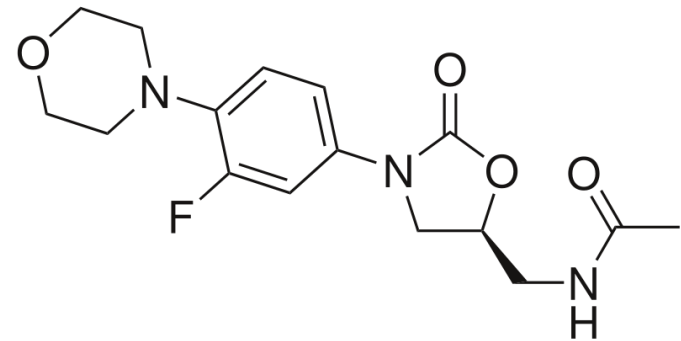
- zabraňují posunu mRNA na ribosomu (bakteriostatický úč. na G+, chlamydie a mykoplasmata)
- **erytromycin**: náhrada při rezistenci na PNC
- **klaritromycin, azitromycin,...**
- NÚ: trávící obtíže, inhibice CYP3A4 (interakce)

Linkosamidy



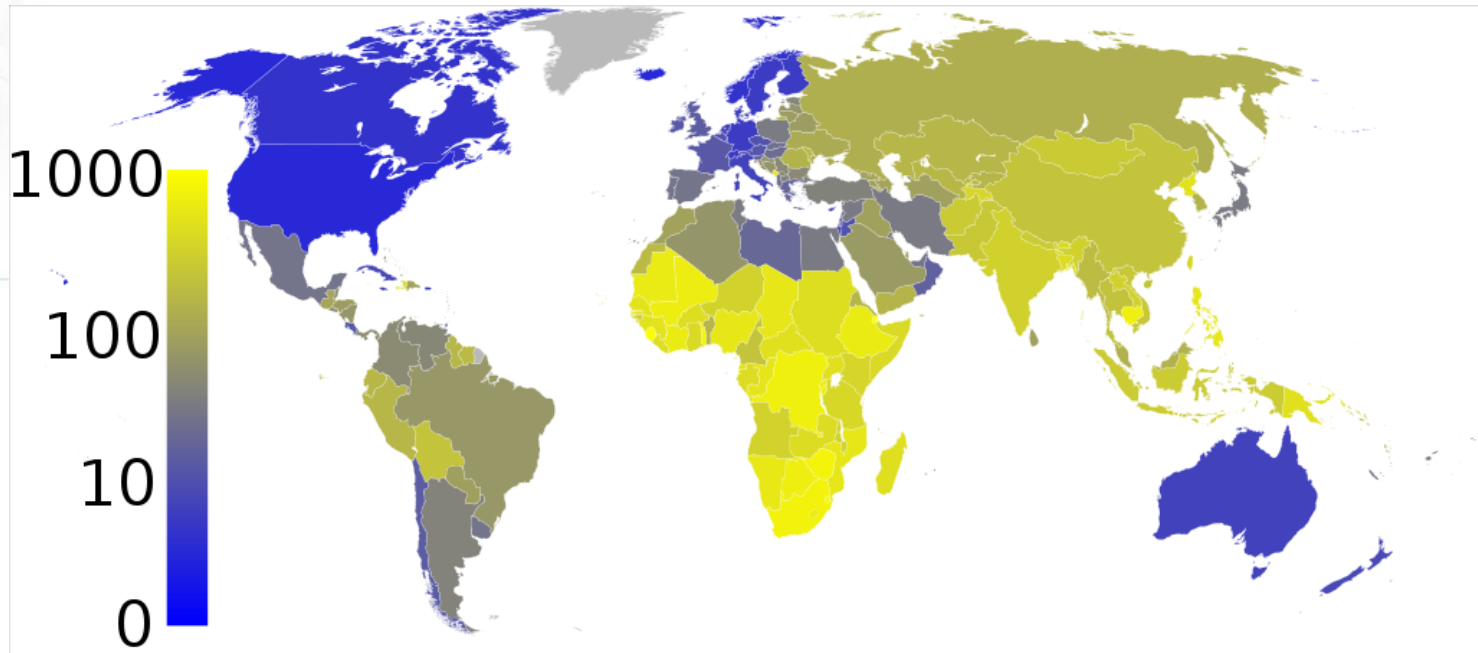
- podobný účinek jako makrolidy
- bakteriostatický úč. převážně na G+ aeroby i anaeroby
- **linkomycin, klindamycin**
- dobře pronikají do kostní tkáně => th. stafylokokových osteomyelitid

Oxazolidinony



- inhibují zahájení proteosyntézy (navázání ribozomů, mRNA a tRNA+AK)
- bakteriostaticky na G+ bakterie, i MRSA a VRE
- NÚ: útlum kostní dřeně
- rezervní antibiotika
- **linezolid**

Terapie tuberkulózy



prevalence, 2007 (případů/100 000 obyv.)

Terapie tuberkulózy

- terapie je dlouhodobá (6 – 12 měsíců) a kombinovaná (rezistence)
- původce: *Mycobacterium tuberculosis*





Terapie tuberkulózy – léky 1. volby

- **izoniazid**: -cidně na rostoucí mykobaterie
 - v těle mikroba se mění na kys. isonikotinovou, která se kumuluje
 - NÚ: poškození periferních nervů a CNS (dá se předejít podáním vitamínu B₆) a poškození jater
- **rifampicin**
- **streptomycin**

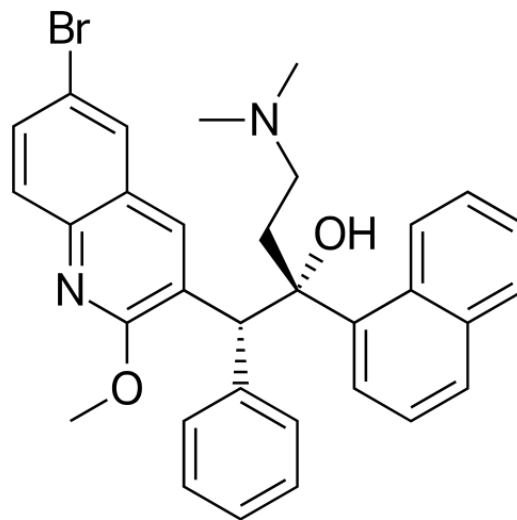


Terapie tuberkulózy – léky 1. volby

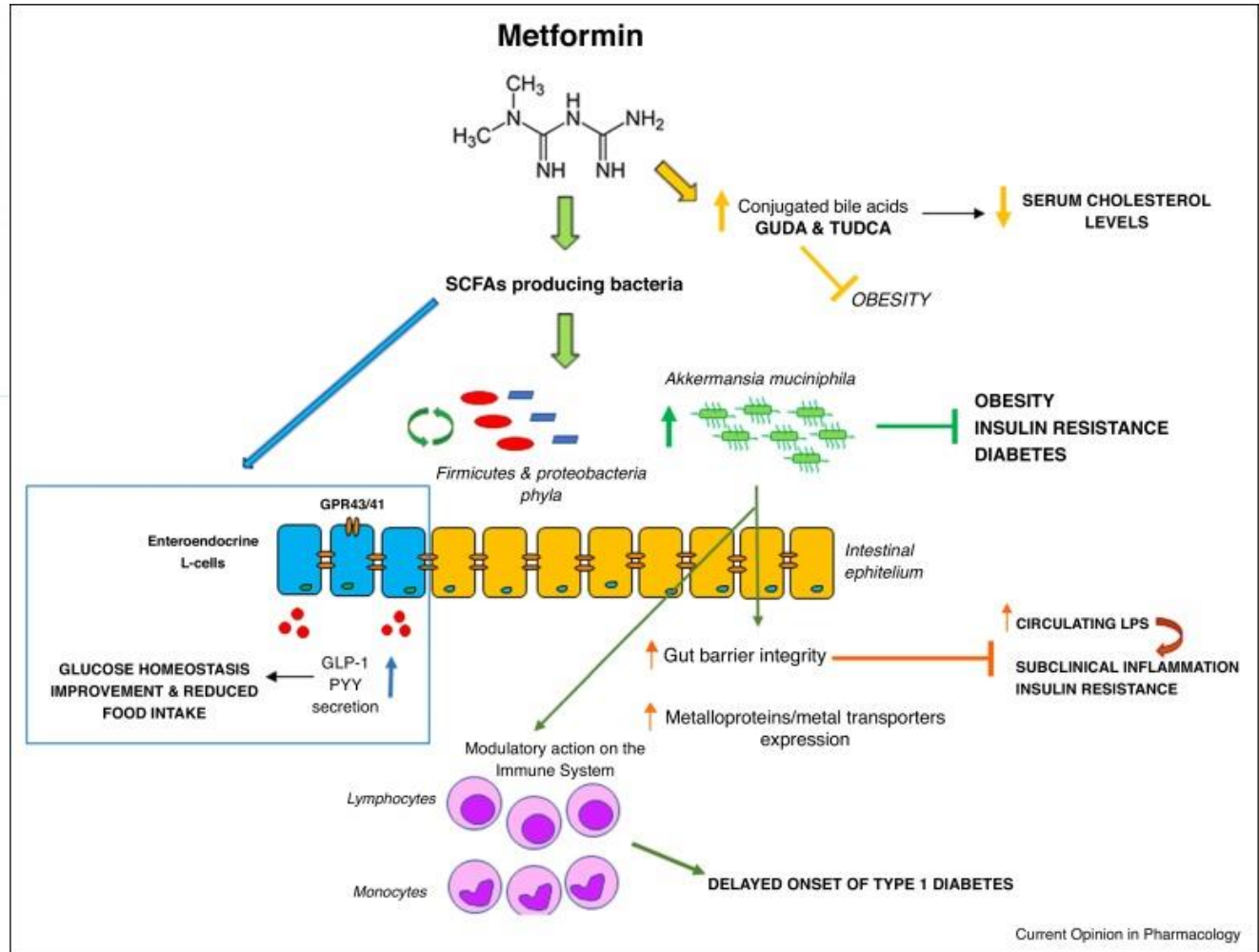
- **pyrazinamid:** MÚ není objasněn
– poškození jater
- **etambutol:** MÚ není jasný
– NÚ: reverzibilní porucha vidění s barvoslepostí a skotomy
- 2. volba: kys. *p*-aminosalicylová, kanamycin, cykloserin, atd.

Terapie tuberkulózy – novinka

- **bedachilin:** LP schválen 2012
 - nová třída diarylchinolinů; kombinační th.
 - I: plicní multirezistentní tuberkulóza
 - MÚ: inh. mykobakteriální ATP-syntázy; bez energie; -cidní



Mikrobiom + léky



Pascale et al. Curr Op Pharmacol 2019



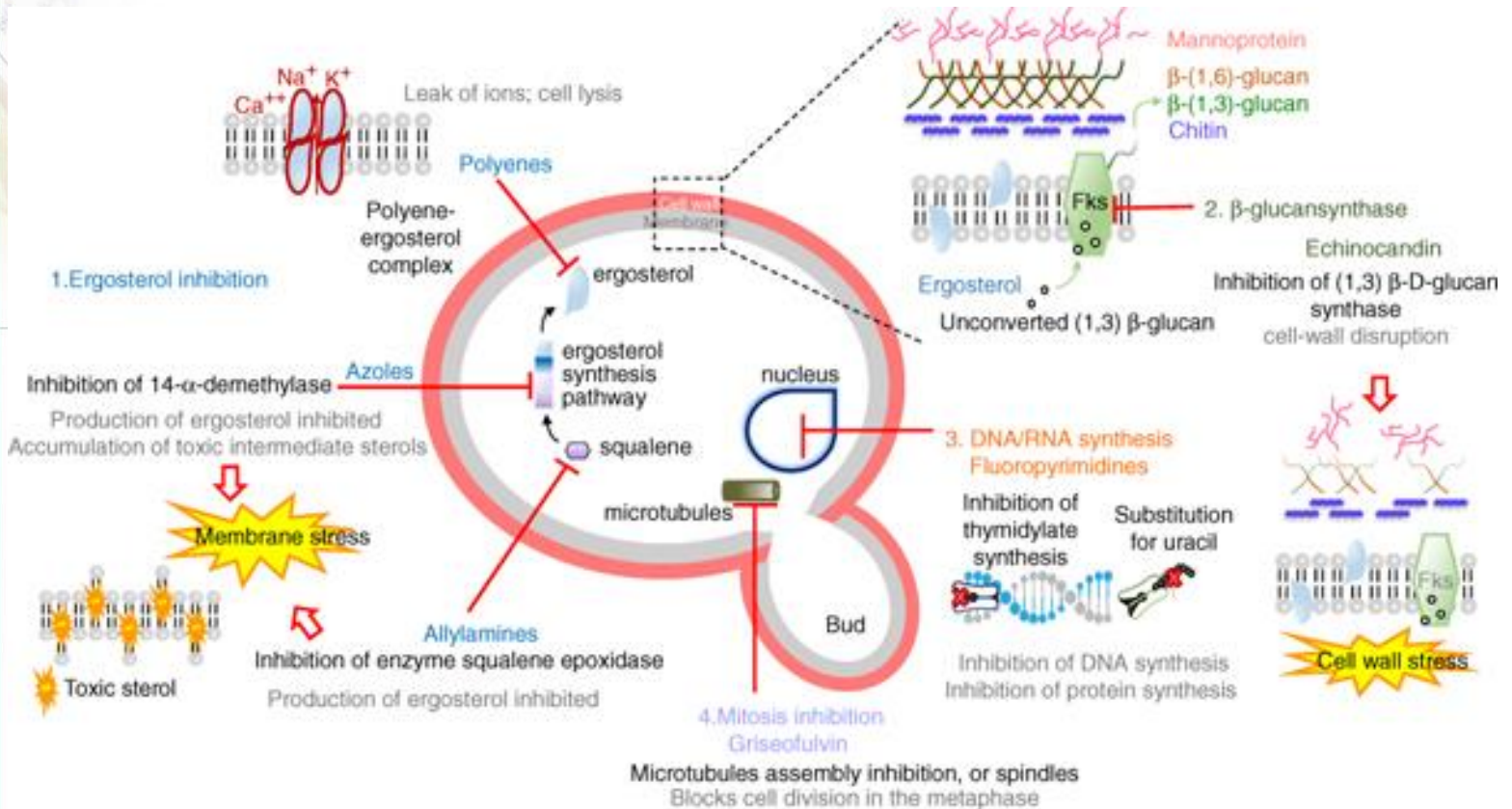
Antimykotika



Mykózy

- omezují se většinou na kůži a sliznice – **lokální** podání – krémy
- vzácně, při poruše imunity i infekce vnitřních orgánů – **systemové** podání
- nejčastější původci: dermatofyty, *Candida albicans* (kvasinka)

Antimykotika

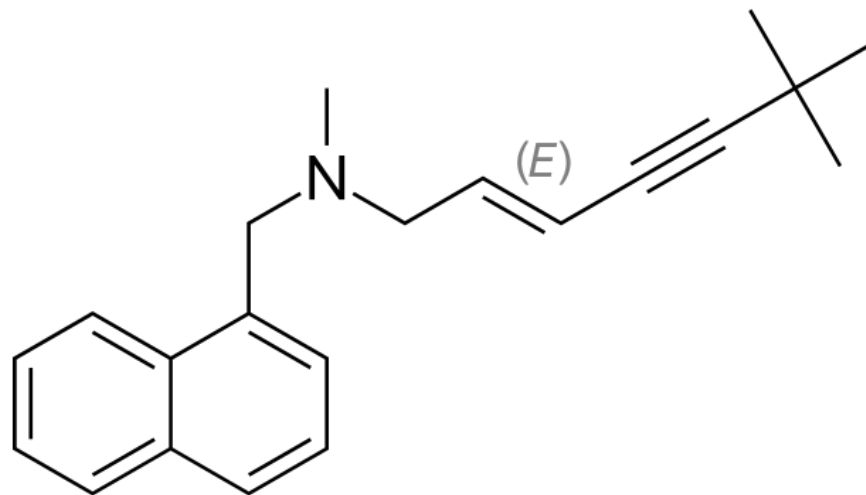


http://www.cellmoloto.net/index.php/acmo/article/view/23955#CIT0004_23955

Antimykotika – inhibice ergosterolu

Allylaminy - **terbinafin**:

- široké spektrum, nízká toxicita; vhodný perorálně i lokálně (onychomykózy)
- -statický až -cidní
- interference se skvalen-epoxidázou

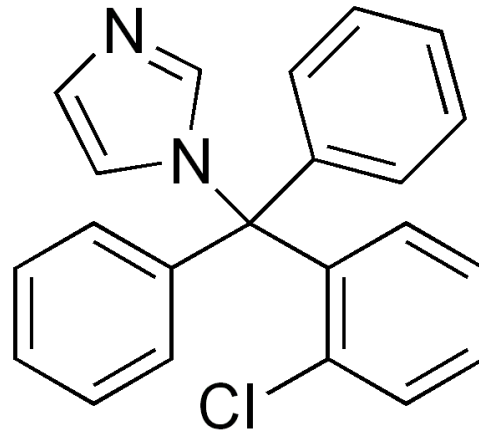


Antimykotika – inhibice ergosterolu

Azolová antimykotika:

Imidazoly:

- účinek –statický až –cidní
- většina se špatně resorbuje, proto hlavně lokálně
- **klotrimazol, ekonazol, atd.**

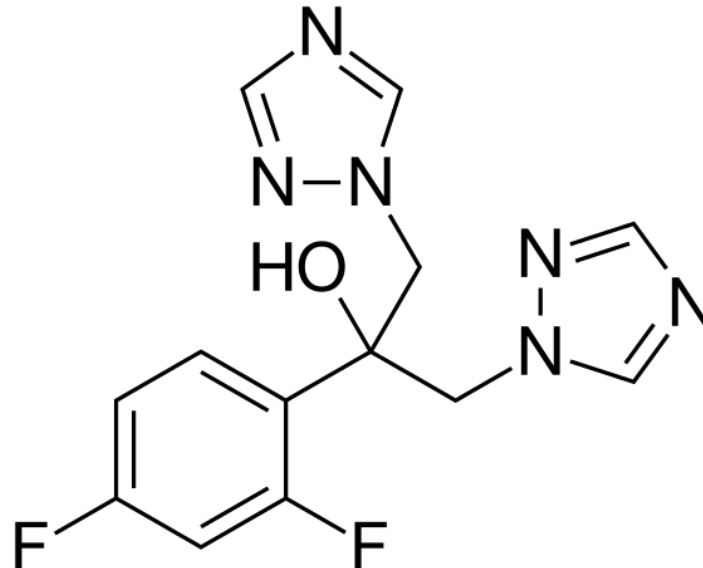


Antimykotika – inhibice ergosterolu

Azolová antimykotika:

Triazoly:

- resorpce i rozpustnost dobrá – proto podání p.o. nebo inj. - systémově
- **flukonazol, itrakonazol**



Antimykotika – inhibice ergosterolu

Polyenová antibiotika:

- v membráně vytvoří póry a buňka odumře
- **amfotericin B**: působí na systematické mykózy; špatná resorpce, proto se infunduje do krve; NÚ: zimnice, horečka, poruchy CNS
- **nystatin**: pouze lokálně proti kandidózám

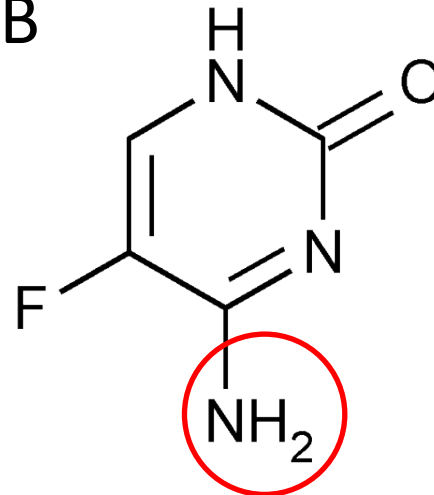


Antimykotika – echinokandiny

- nová skupina antimykotik
- cyklické polypeptidy – inhibice BS, konkrétně inhibice syntézy (1,3) β -glukanu – vede k lýze buňky
- např. **kaspofungin**

Antimykotika – syntéza DNA/RNA

- **flucytosin**: působením cytosindeaminázy specifické pro kvasinky *Candida* se mění na 5-fluorouracil
- antimetabolit – poškozuje NA, působí –cidně
- úzké spektrum účinku, často se kombinuje s amfotericinem B





Antimykotika – inhibice mitózy

- **griseofulvin**: produkt plísni *P. griseofulvum*
- působí pouze proti dermatofytům; vřeténkový jed - fungistaticky
- ačkoliv působí lokálně, musí se podávat celkově (ukládá se do keratinu – ten se pak nehodí jako živná půda) – podání na dermatomykózy, vč. onychomykóz