

Antibakteriální chemoterapeutika 2

1. β -laktamová antibiotika

1.1 Peniciliny

1.2 Cefalosporiny

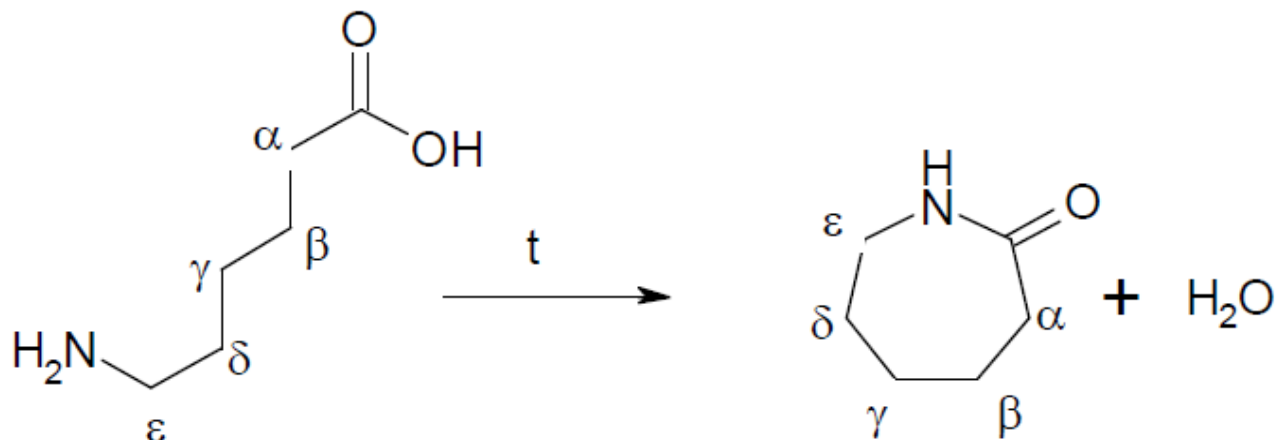
2. Polypeptidová antibiotika

3. Makrolidová antibiotika

4. Aminoglykosidová antibiotika

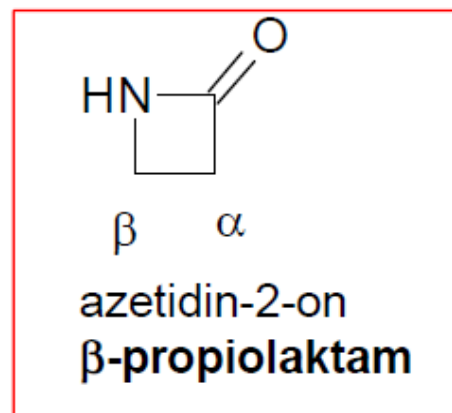
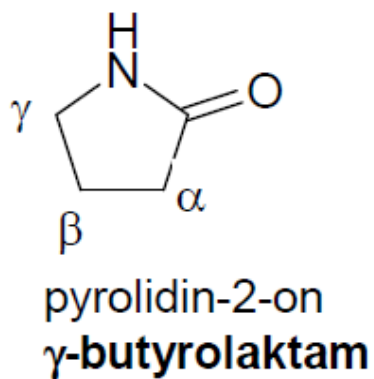
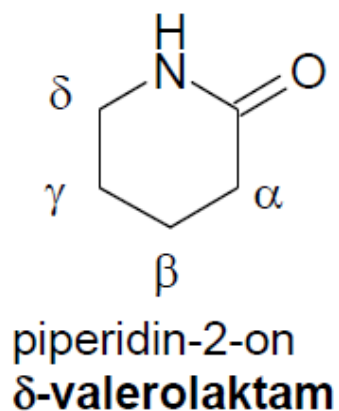
5. Antibiotika jiných struktur

β -laktamová antibiotika

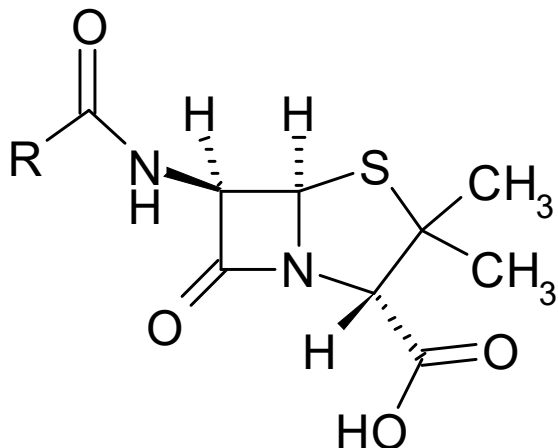


6-aminohexanová kys.
 ϵ -aminokapronová kys.

azepan-2-on
 ϵ -kaprolaktam

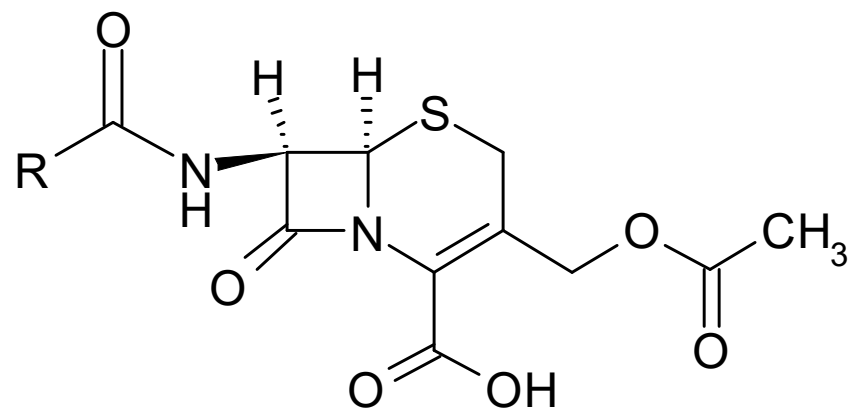


β -laktamová antibiotika



Peniciliny

N-acyl-6-aminopenicilanové kys.



Cefalosporiny

N-acyl-7-aminocefalosporanové kys.

Mechanismus účinku

•inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na specifické bílkoviny

Peniciliny Historie

Svět

1928– **Alexander Fleming** – koncentrát

1939- Fleming, Florey, Chain, Johnson - izolace a konstituce pencilinů

1945-Nobelova cena Flemingovi, Floreyovi a Chainovi

České země

1943 – Málek, Fragner, Herold, Hais aj. – Mykoin BF 510

• „dokudrama“ Mykoin PH 510 z r. 1965

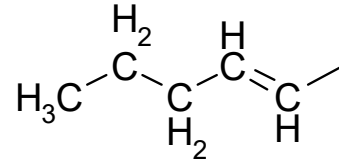
<https://youtu.be/cdNyLajVhZQ>

Peniciliny

Původní „amorfní penicilin“

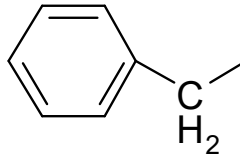
R

Penicilin



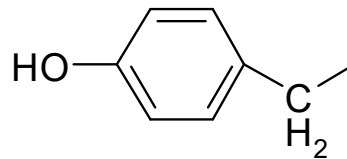
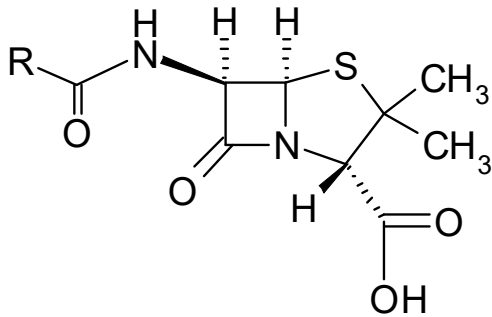
pentenyl-

F



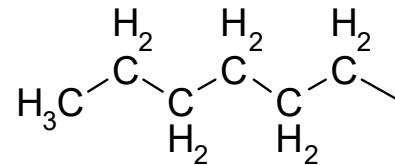
benzyl-

G



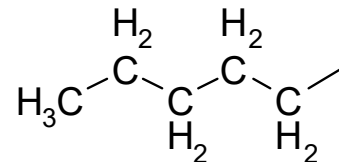
p-hydroxybenzyl-

X



heptyl-

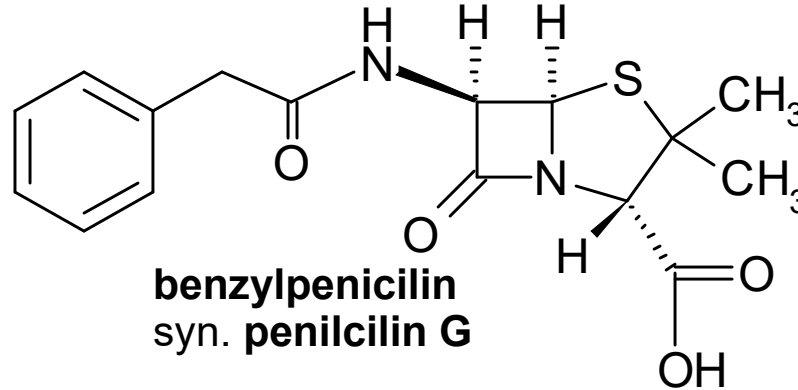
K



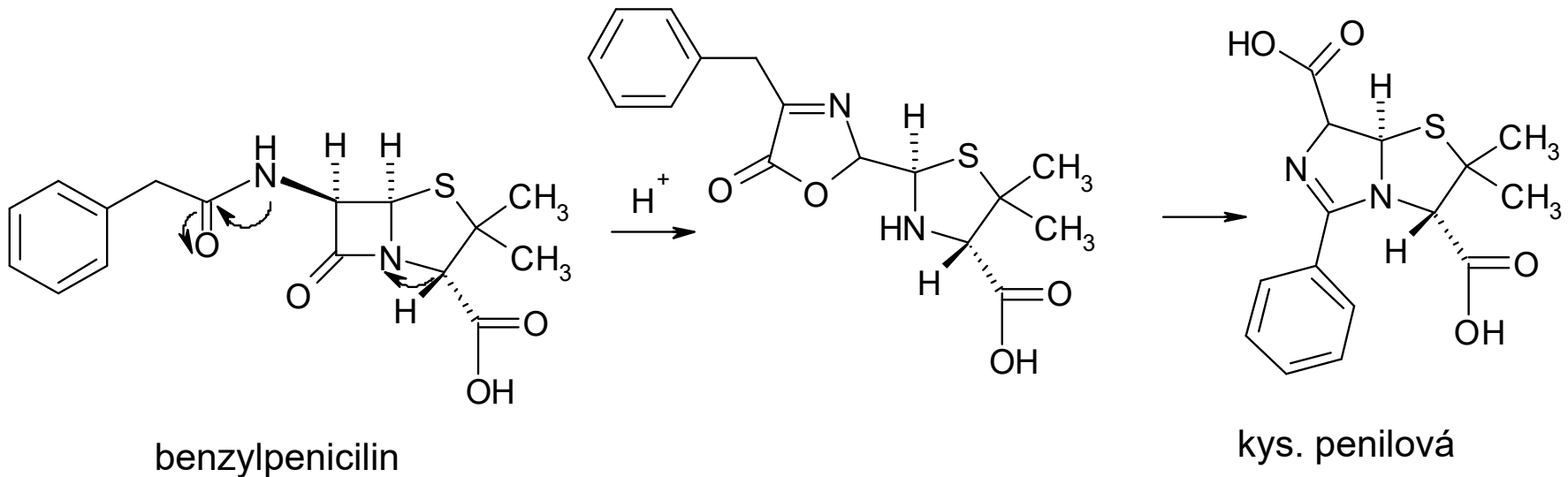
amyl-

dihydro-F

Peniciliny
Benzylpenicilin a jeho problémy



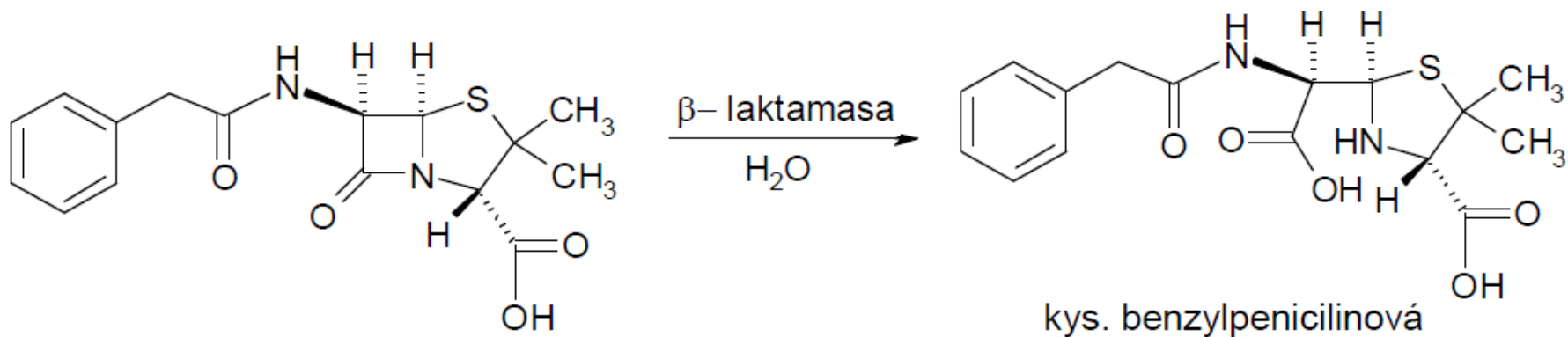
- produkce benzylpenicilinu \uparrow přidáním fenylactoové kys. do živné půdy
- slabá vazba na bílkoviny \Rightarrow rychlé vylučování \Rightarrow nutné časté podání
- nestálost v kyselém prostředí – viz reakční schéma \Rightarrow nempžnost p.o. aplikace



Peniciliny

Benzylpenicilin a jeho problémy

3. Citlivost vůči penicilinasám (β -laktamasám) – viz schéma



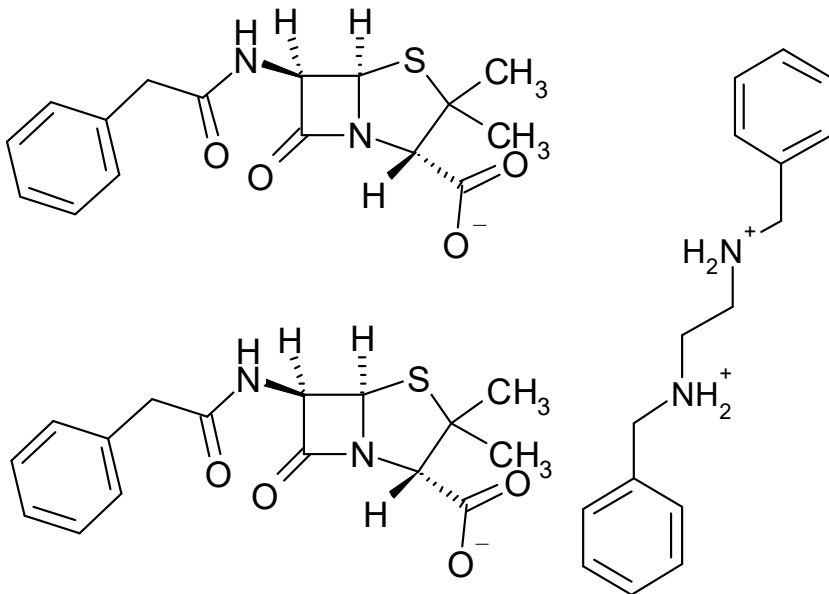
4. Rel. úzké spektrum – jen G^+ (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis* ...)

5. Vyvolává alergie – anafylaktický šok – způsoben příměsí 6-aminopenicilanové kys.

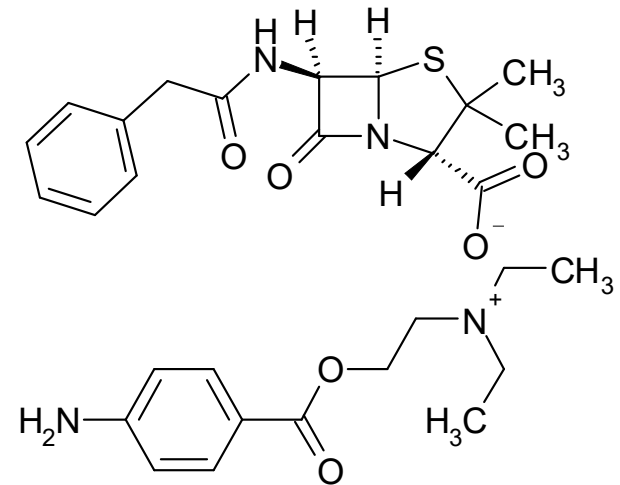
Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 1. – špatně rozpustné soli s org. bazemi



benzathin-benzylpenicilin
Pendepon[®] inj. sic.



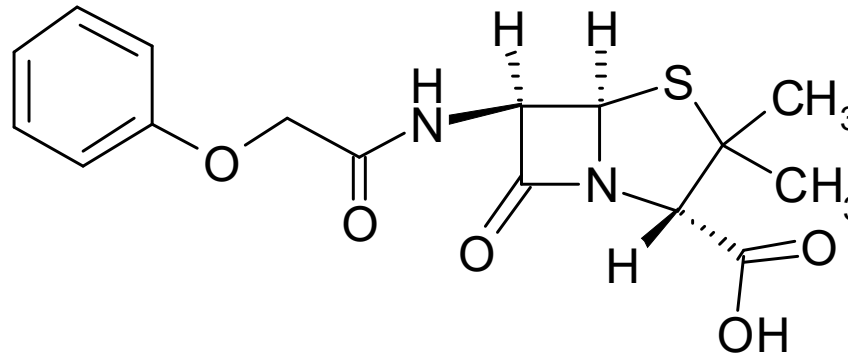
prokain-benzylpenicilin
Prokain Penicilin G[®] Biotika inj. sic.

•depotní formy pro i.m. injekce

Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 2. – ↑ stálosti v kyselém prostředí



fenoxymethylpenicilin

syn. **penicilin V**

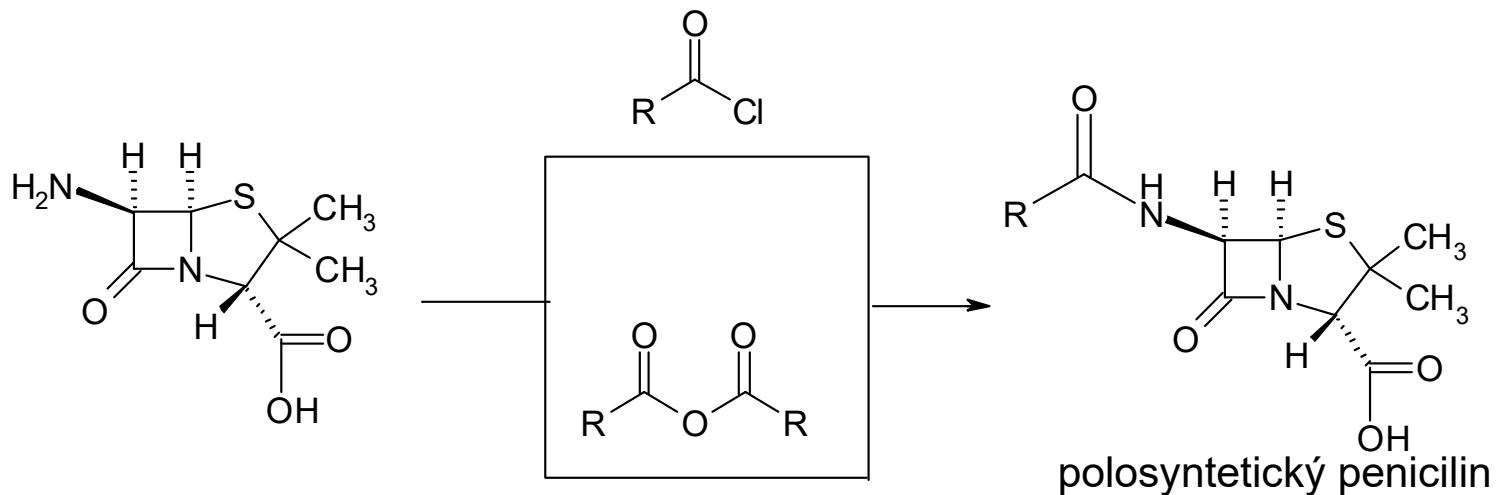
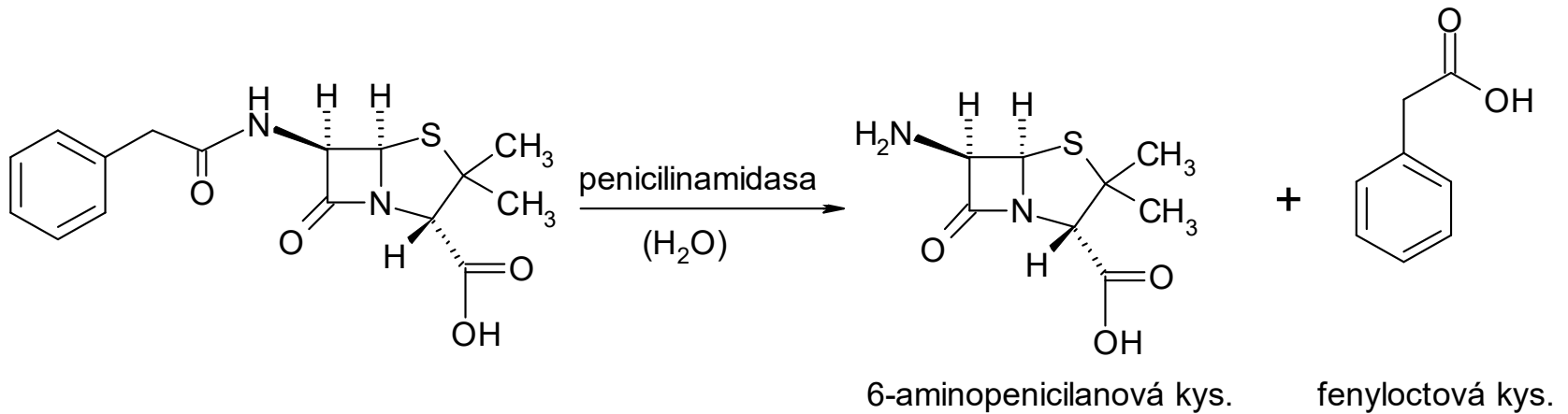
- získán přidáním fenoxyoctové kys. do živné půdy
 - vhodný pro p.o. aplikaci
- V-Penicilin[®], Ospen[®]

Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu – **polosyntetické peniciliny**

• **penicilinamida (penicilinacylaza)** – štěpí acyklickou amidickou vazbu, nikoliv β -laktamový kruh

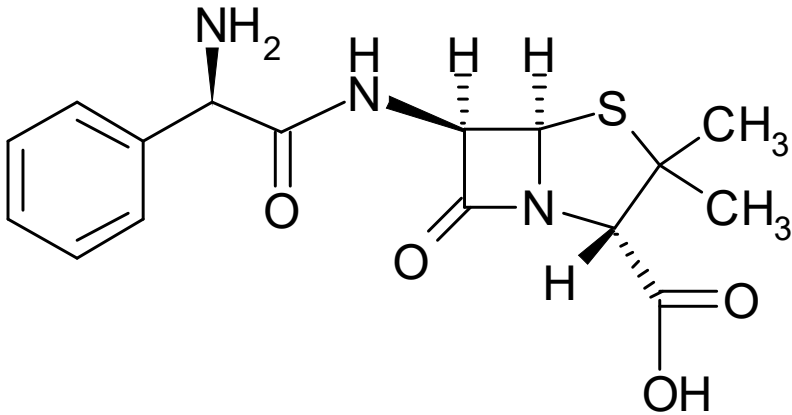
• používám mikrob, který ji produkuje (např. *E. coli*)



Peniciliny

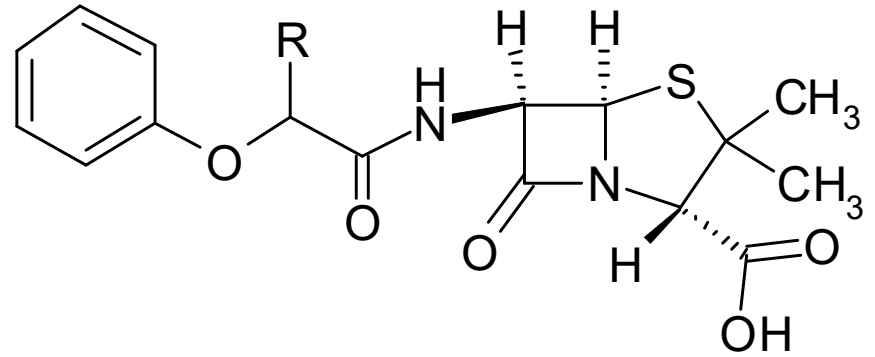
Převážně polosyntetické peniciliny stálé v kyselém prostředí

- stabilitu vůči kyselinám ↑ elektrondonorové substituenty v N-acylovém postranním řetězci (I+ anebo M+ efekt)



ampicilin

Ampicilin[®] cps., inj sic.



R = -H

fenoxymethylpenicilin

V-Penicilin[®] tbl., Oспен
tbl. obd.

R = -CH₃

fenethicilin

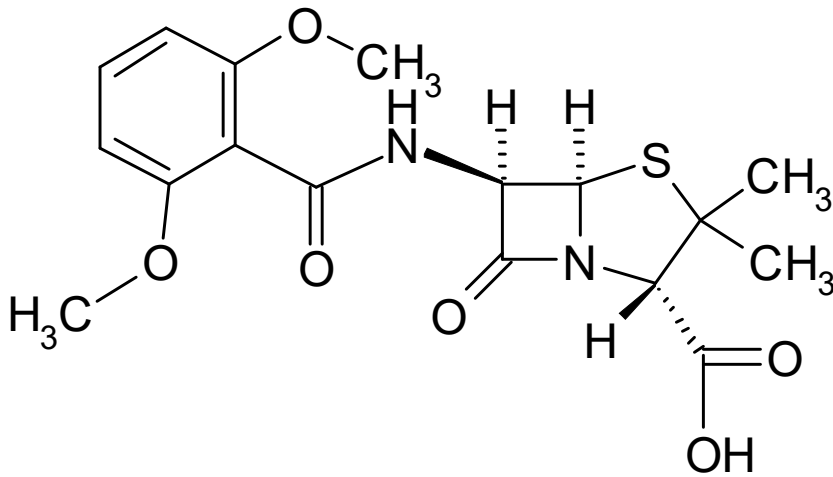
R = -CH₂CH₃

propicilin

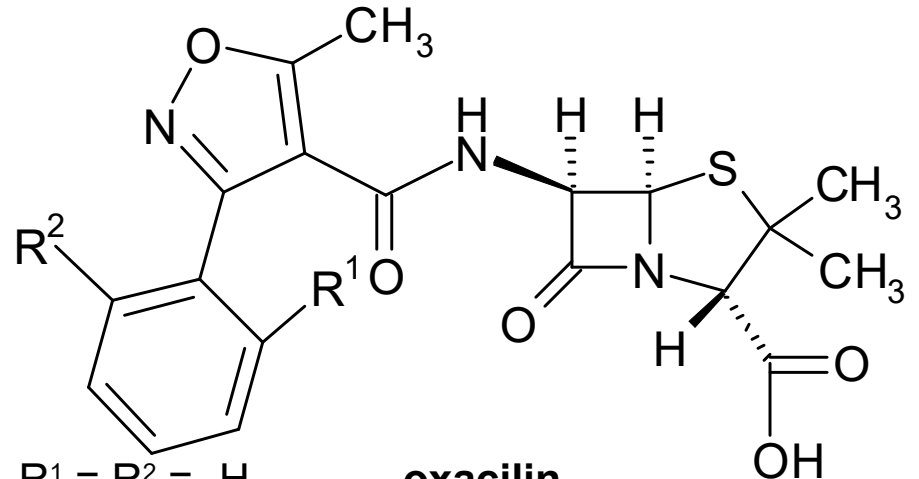
Peniciliny

Polosyntetické peniciliny odolné vůči β -laktamasám

- vznik acylací aminoskupiny 6-aminopenicilanové kys. objemným acylovým zbytkem; laktamový kruh je pak stericky bráněn



meticilin



R¹ = R² = -H

oxacilin

Prostaphlin® cps., inj. sic.; Oxacilin® cps., inj. sic.

R¹ = -Cl, R² = -H

kloxacilin

R¹ = R² = -Cl

dikloxacilin

R¹ = -Cl, R² = -F

flukloxacilin

MRSA = methicillin-resistant
Staphylococcus aureus

- odolné též vůči kys. prostředí; odolnost stoupá
oxacilin < kloxacilin < dikloxacilin = flukloxacilin

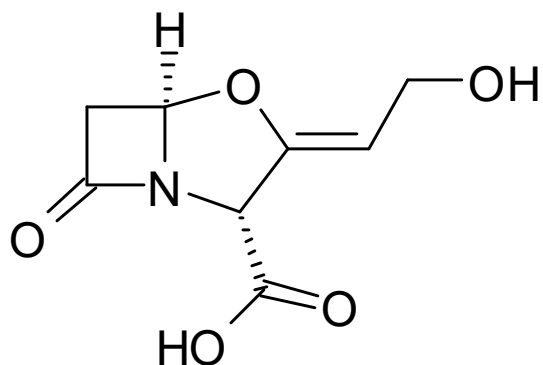
Peniciliny

Jiný přístup ke ↑ odolnosti vůči β -laktamasám –

inhibitory β -laktamas

• látky s β -laktamovým kruhem, vážou se na akt. místo enzymu s větší afinitou než antibiotikum a blokují ho

• používány v kombinaci s peniciliny

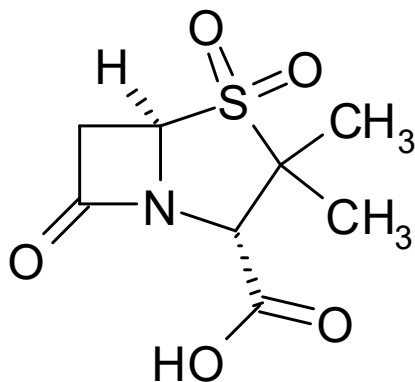


klavulanová kyselina

• izolována ze *Streptomyces clavuligerus*

+ amoxicilin (Amoxiklav[®], Augmentin[®])

+ tikarcilin (Timentin[®] inj. sic.)



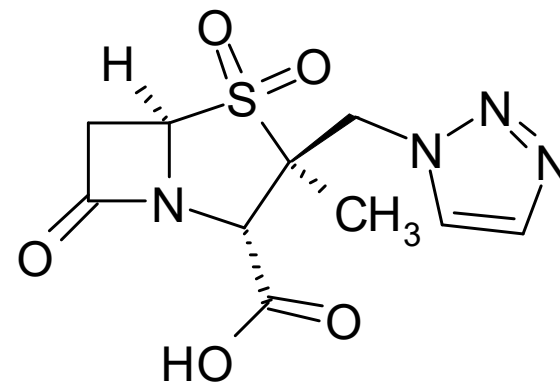
4,4-dioxopenicilanová kys.

sulbaktam

Betrimon[®]

+ ampicilin

(Ampisucillin[®] inj. plv. sol.)

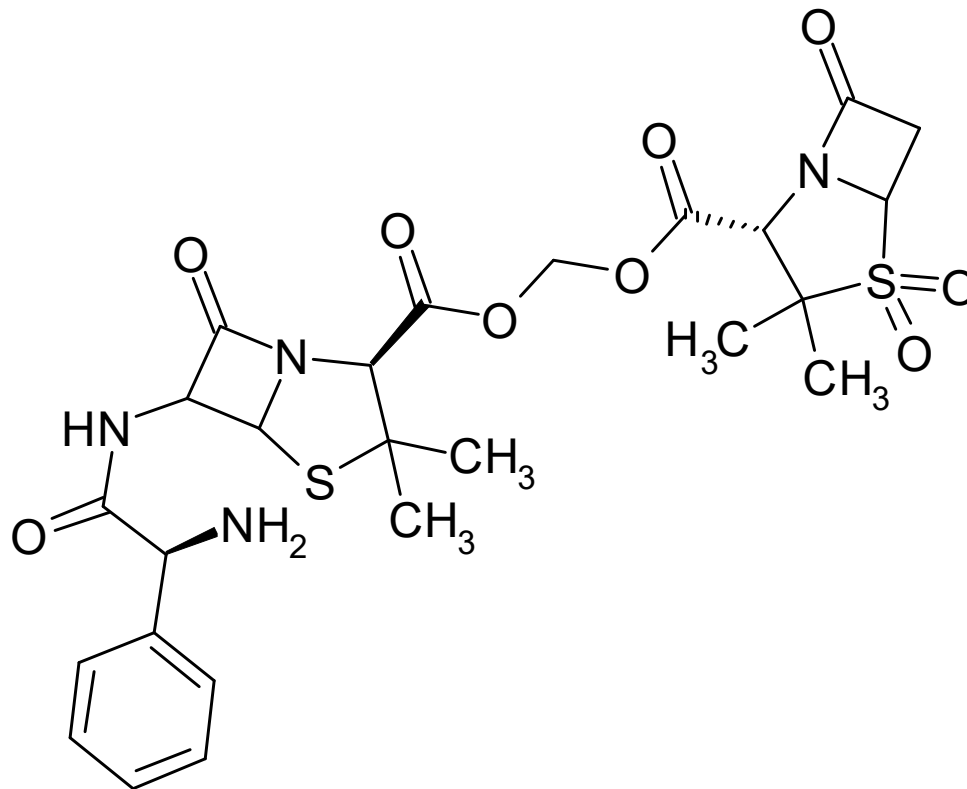


tazobaktam

+ piperacilin (Tazocin[®] inj. sic.)

Peniciliny

Kombinace penicilinu s inhibítořem β -laktamasy v jedné molekule



smíšený ester ampicilinu a sulbaktamu s methandiolem

•proléčivo obou složek

sultamicilin

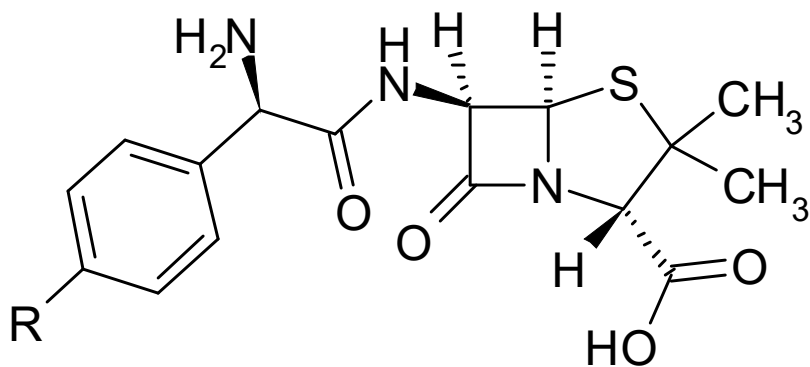
Bitamon[®] inj. sic., Unasyn[®] tbl. obd.

Peniciliny

Peniciliny s rozšířeným spektrem

Ad 4. – zavedení hydrofilního substituentu do ∞ -polohy acylu na aminoskupině 6-aminopenicilanové kys. \Rightarrow **rozšíření spektra penicilinů i na G⁻**

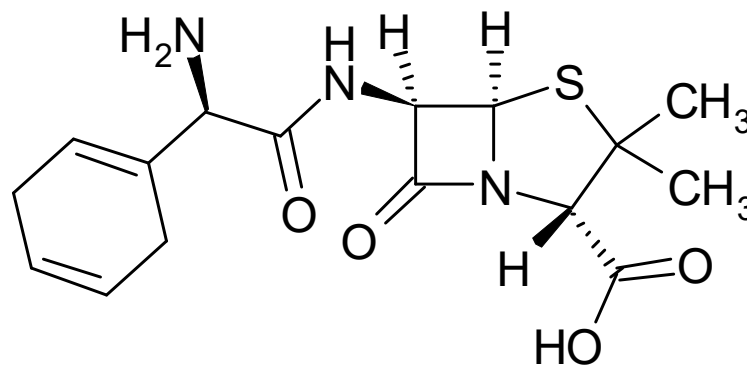
Látky s volnou primární aminoskupinou



R = -H **ampicilin**

R = -OH **amoxycilin**

Amoclen[®], Amopen[®]

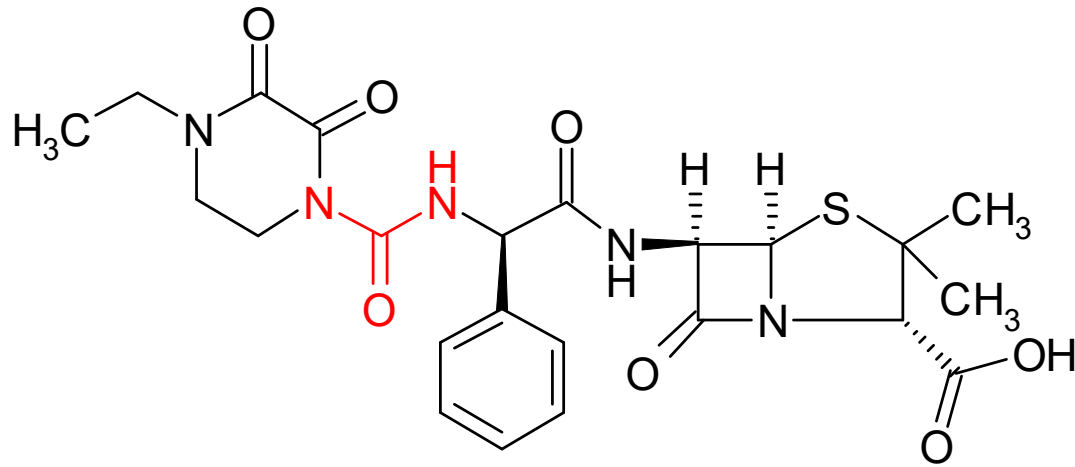


epicilin

Peniciliny s rozšířeným spektrem- ureidopeniciliny

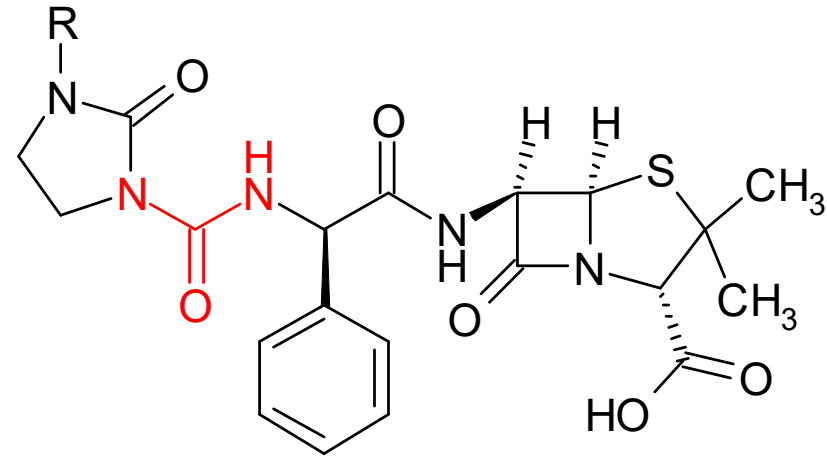
Látky, u nichž je aminoskupina v α -poloze acylu součástí močovinnového seskupení = **ureidopeniciliny** = „antipseudomonádové“ peniciliny

•spektrum zahrnuje *Pseudomonas aeruginosa*



piperacilin

Pipril® inj. sic., Tazocin® inj. plv. sol.(+ tazobaktam)



R = H-

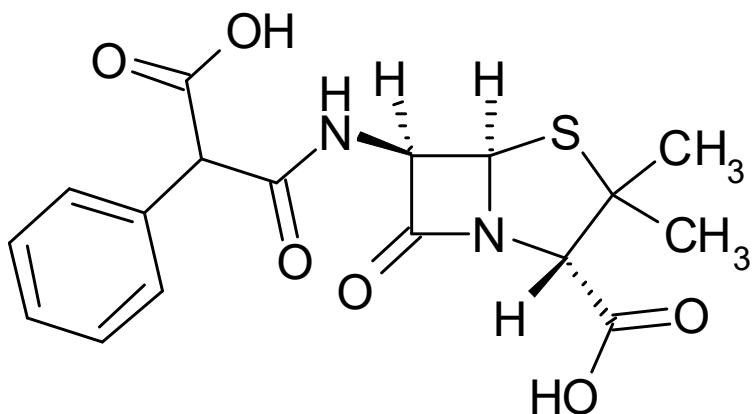
azlocilin

R= CH₃SO₂-

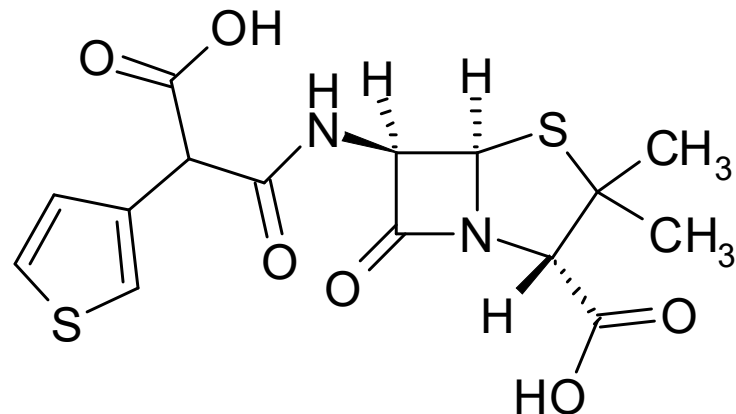
mezlocilin

•závažné infekce včetně *otitis media*, CNS ...

**Peniciliny s rozšířeným spektrem-
látky s dalším karboxylem v acylu na aminoskupině v poloze 6**



karbenicilin



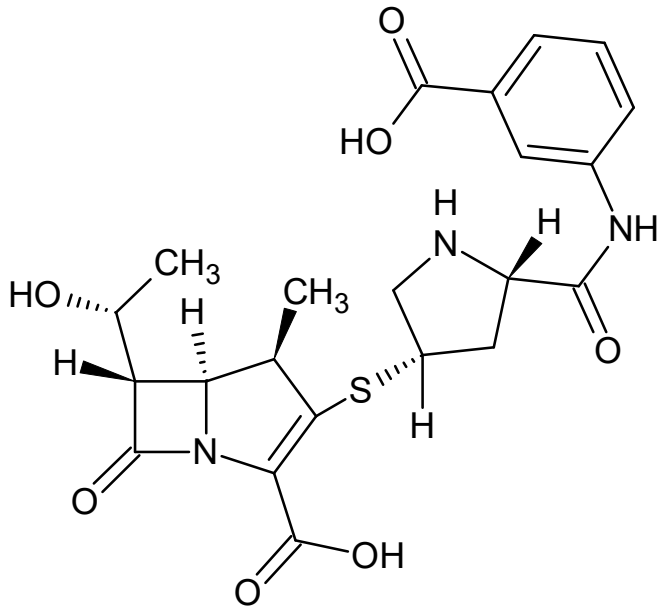
tikarcilin

Timentin® inj. sic. (+ kys. klavulanová)
•kostní a kloubní infekce (*Staphylococcus aureus*), gyn. a břišní infekce ...

•analogie kruhů (benzen – thiofen)

Penemy

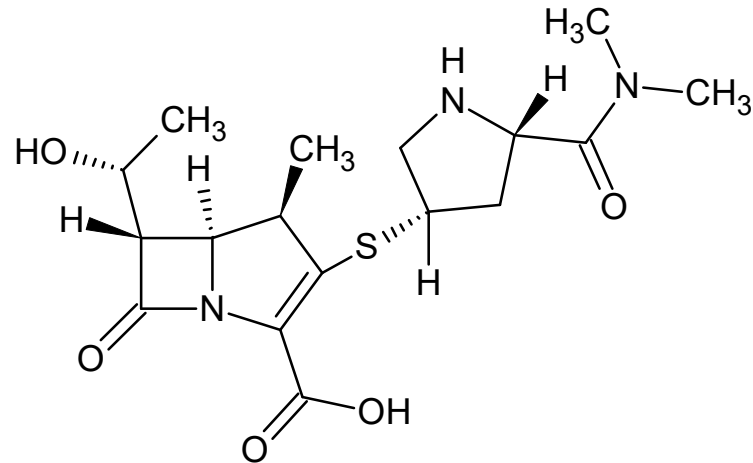
Karbapenemy



ertapenem

Invanz ® plv. inf.

- pneumonie
- intraabdominální infekce
- akutní gynekologické infekce
- infekce diabetické nohy



meropenem

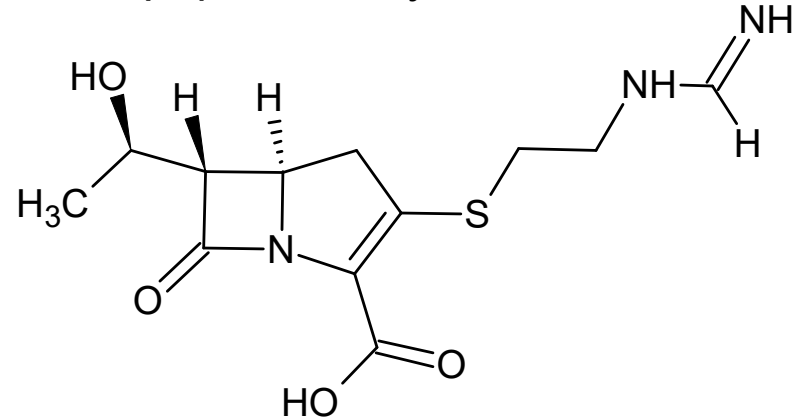
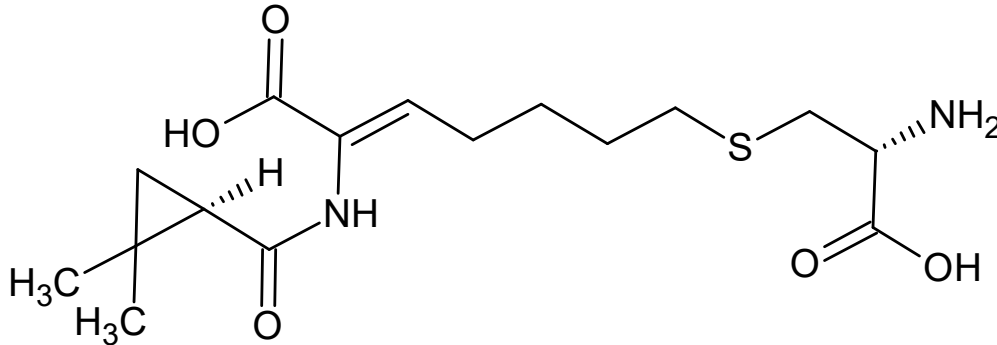
Archifar ® plv. inf.

- pneumonie, bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy
- meningitidy
- komplikované infekce močových cest

Penemy

Karbapenemy kombinované s enzymovým inhibitorem

- **dehydropeptidasa I** (= membránová dipeptidasa EC 3.4.13.19), umístěná na kartáčovém lemu buněk renálního tubulu, štěpí β -laktamový kruh imipenemu



cilastatin

- inhibitor renální dehydropeptidasy I a leukotrien-D₄ dipeptidasy (přeměna leukotrien D₄-E₄)

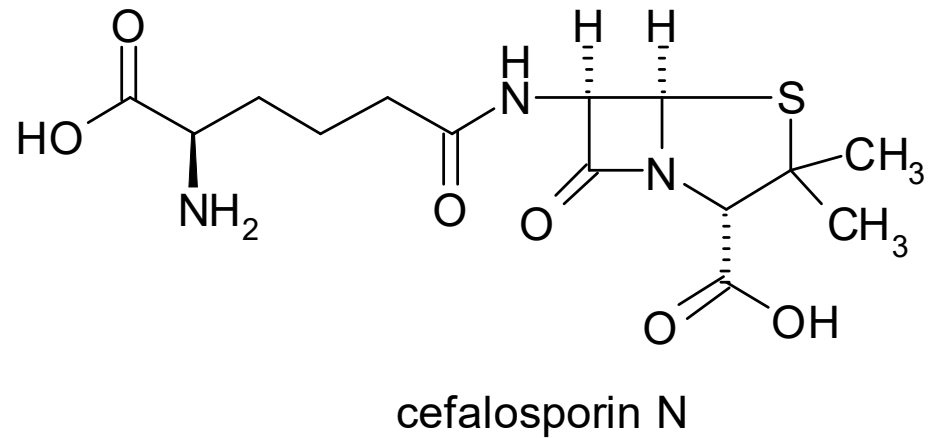
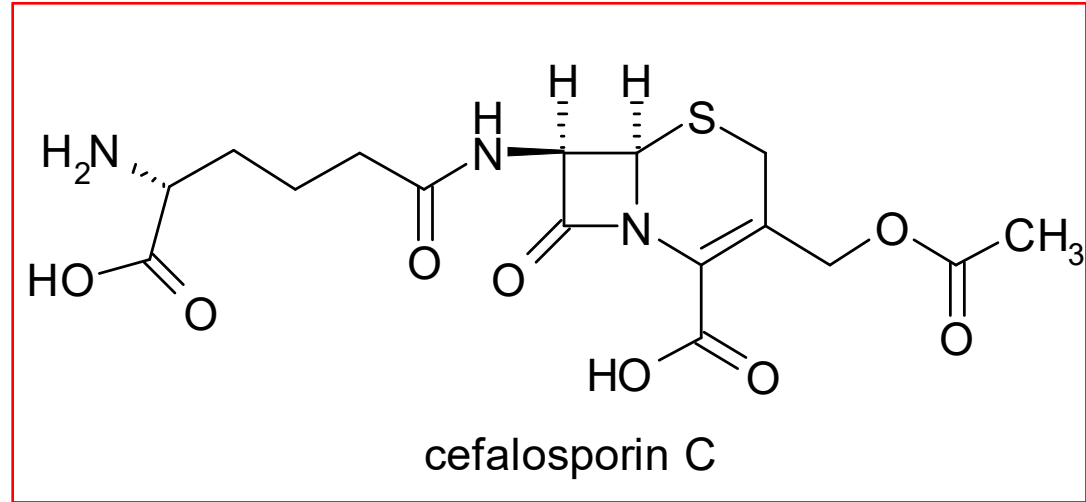
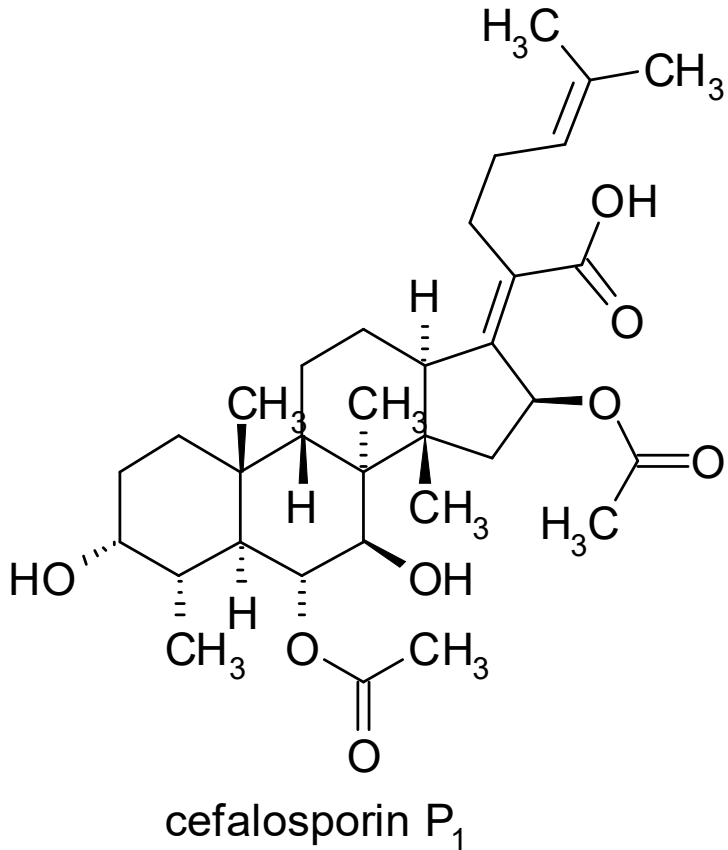
imipenem

Tienam ® 500 mg / 500 mg i.v. inf. plv. sol.

- těžké pneumonie nozokomiální a v souvislosti s umělou ventilací
- infekce vzniklé při a po porodu
- komplikované infekce močových cest, kůže a měkkých tkání

Cefalosporiny

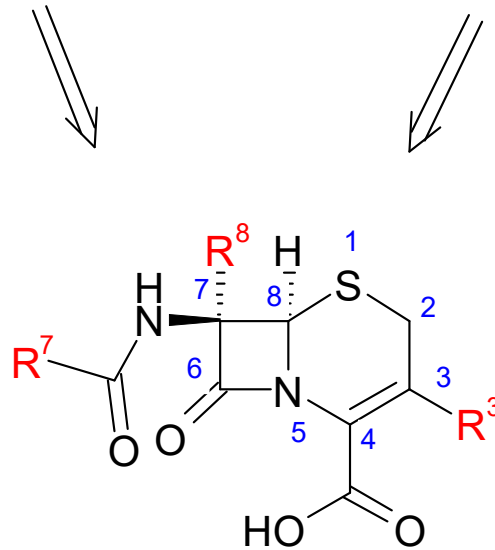
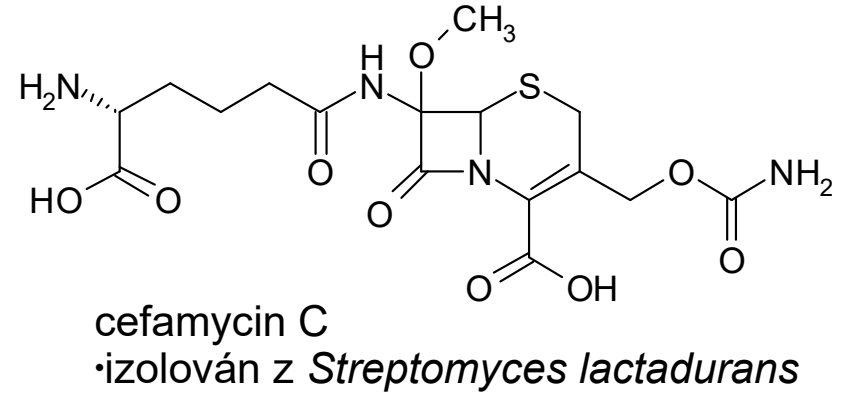
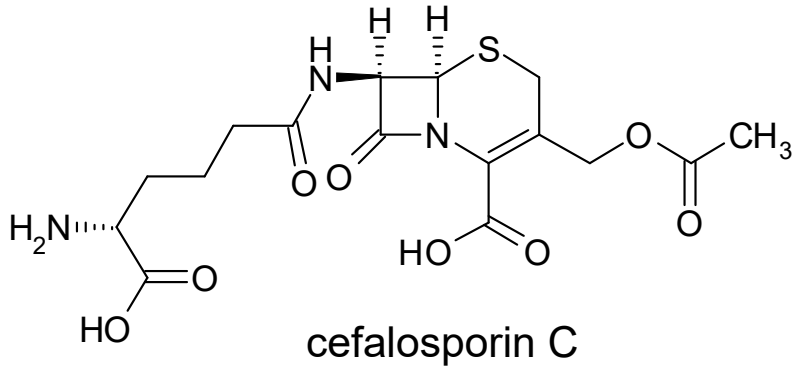
houby *Cephalosporium spp.* (1948)



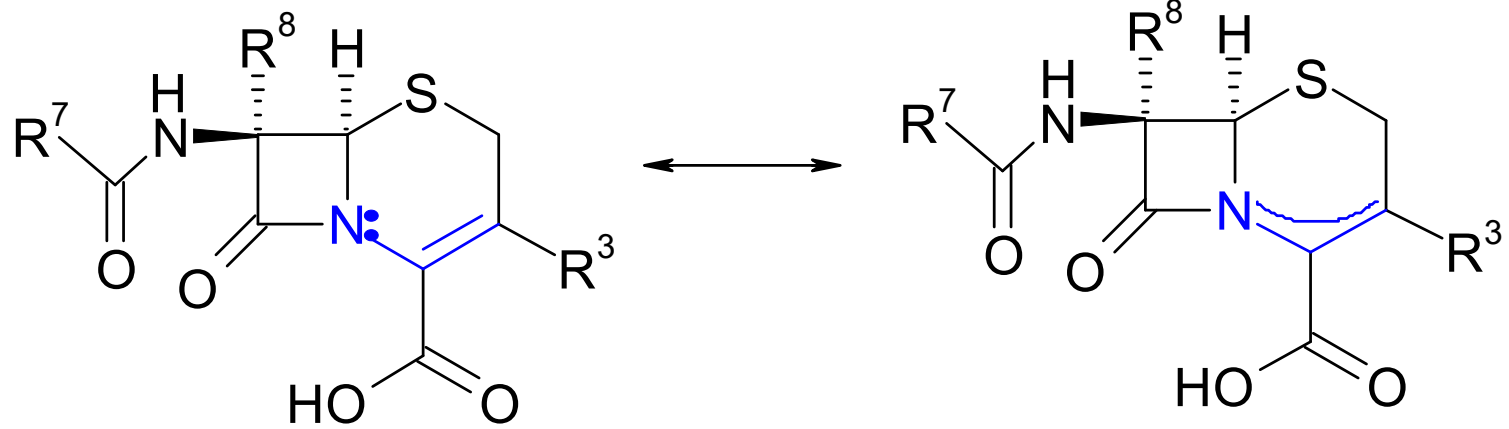
... a další struktury

Cefalosporiny

Obecná struktura



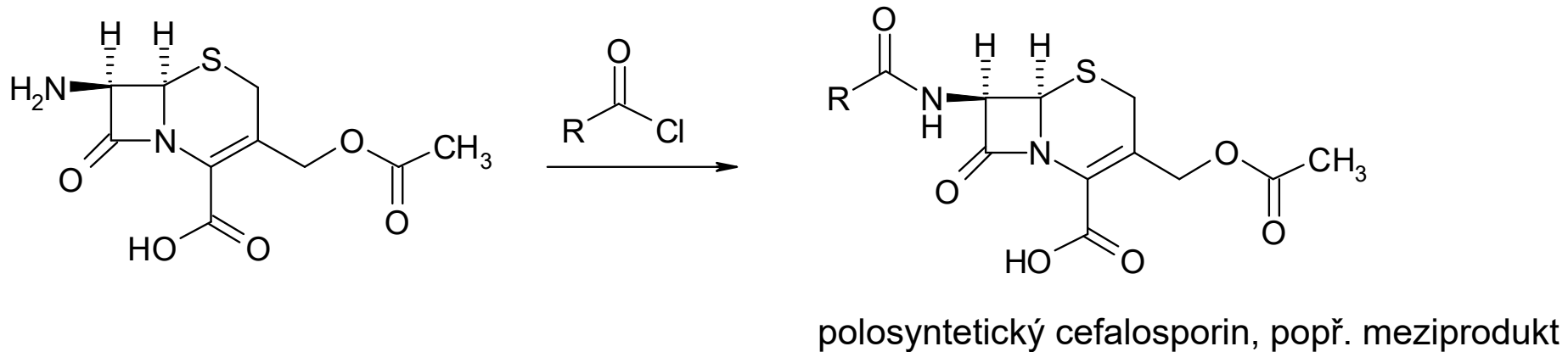
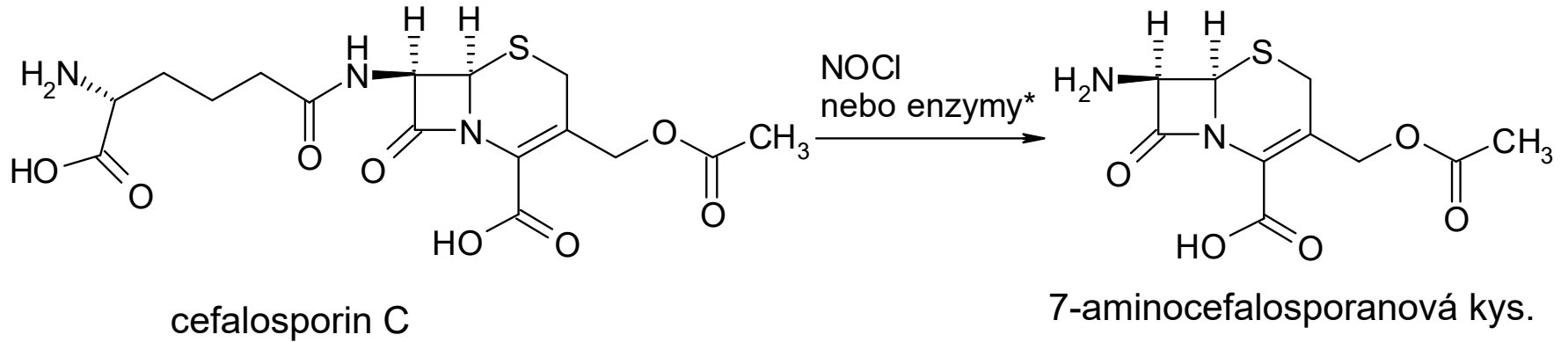
Cefalosporiny Vlastnosti



- elektronový pár na N5 zapojen do konjugace s dvojnou vazbou \Rightarrow \downarrow elektronové hustoty na N5
 \Rightarrow \downarrow nukleofility N5 \Rightarrow stálost v kyselém prostředí
- též \uparrow odolnost vůči β -laktamasám (cefalosporinasám)

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

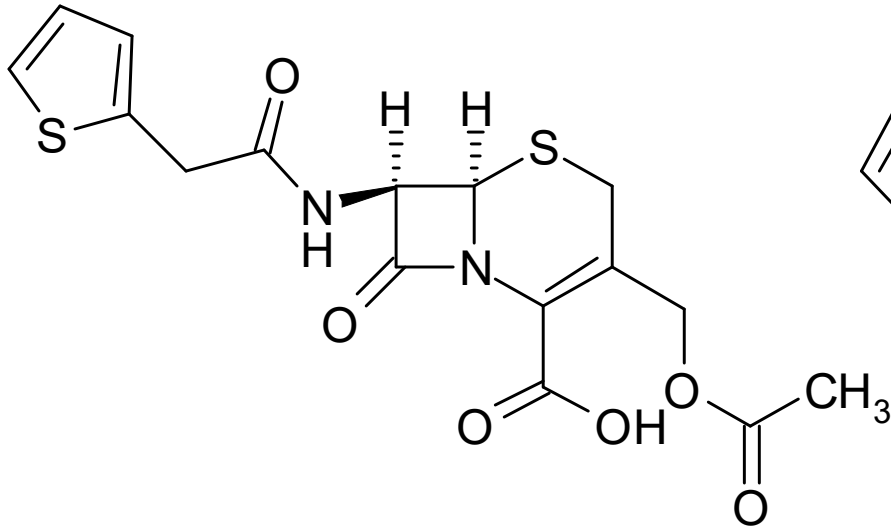


* glutarylacylasa + oxidasa D-aminokyselin

Cefalosporiny

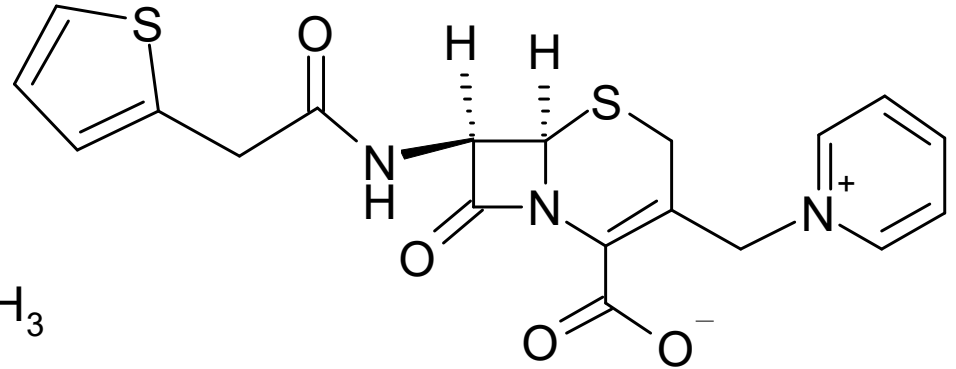
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

1. generace – pro parenterální podání (nevsřebávají se z GITu)



cefalotin

Cefalotin® Biotika inj. sic.

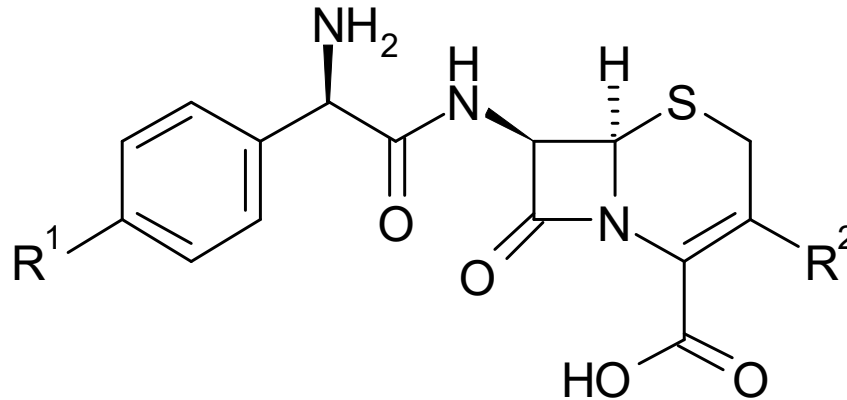


cefaloridin

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro perorální podání



R¹= -H, R²= -CH₃

cefalexin

Cefaclen® cps.

R¹= -OH, R²= -CH₃

cefadroxil

Biodroxil® tbl. obd.

R¹= -H, R²=Cl

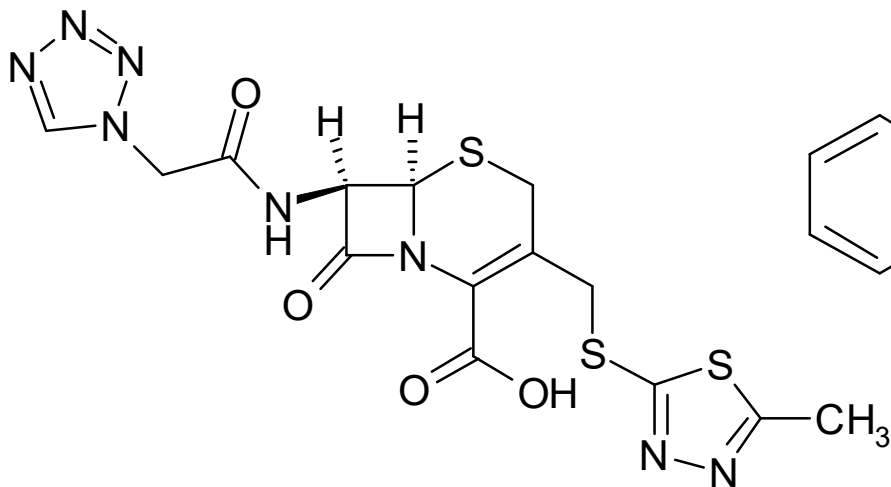
cefaklor

Ceclor® cps.

Cefalosporiny

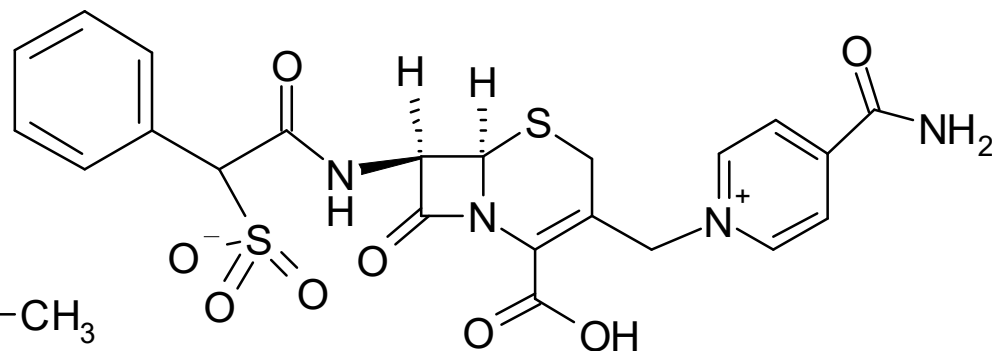
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro parenterální podání - ↑ účinnost na G^- , ↑ rezistence vůči β -laktamasám



cefazolin

Kefzol® inj. sic.



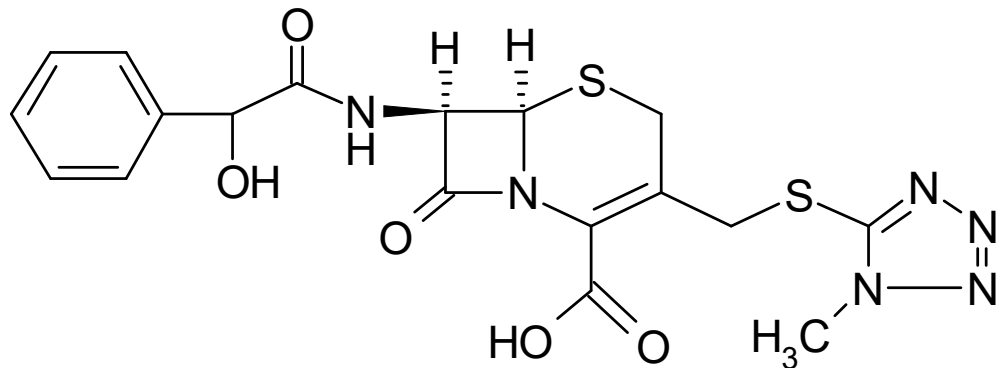
cefsulodin

•*Pseudomonas*

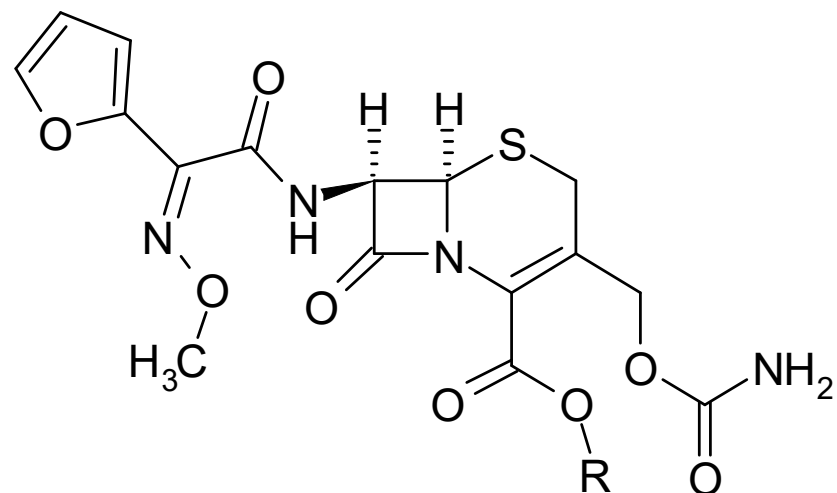
Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro parenterální i p.o. podání – velmi odolné vůči β -laktamase



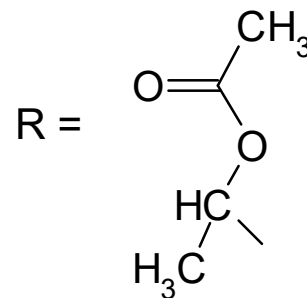
cefamandol



R = H-

cefuroxim

Ceroxim® tbl.



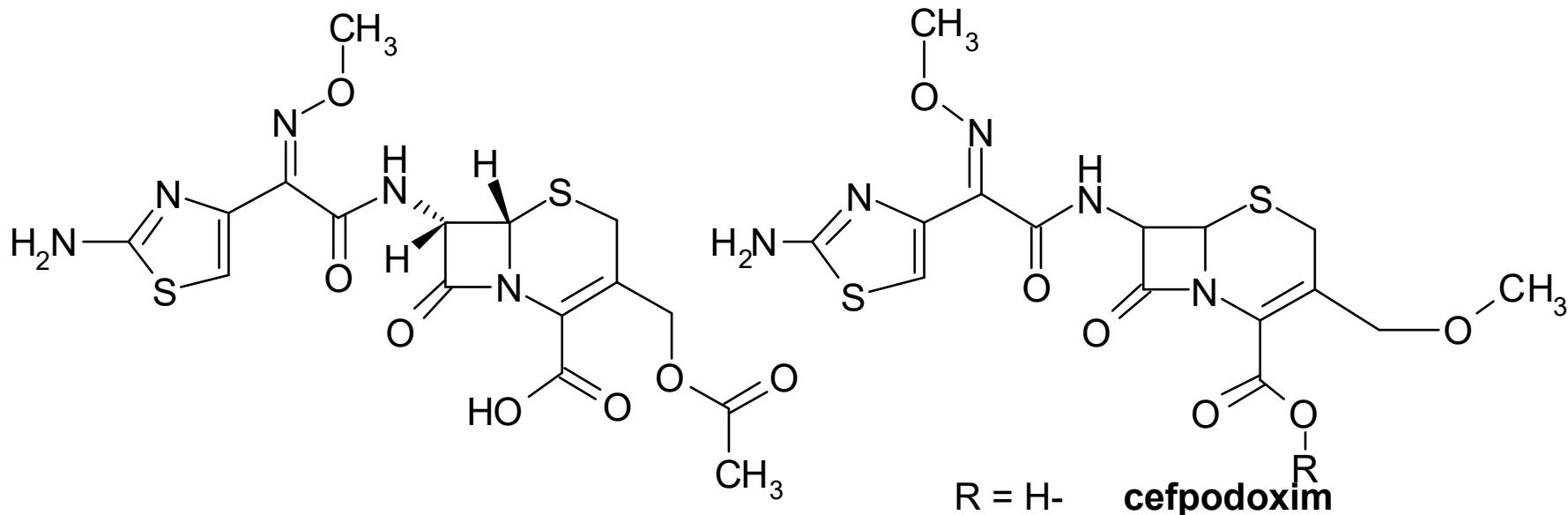
cefuroxim axetil

Zinnat® tbl. obd.

Cefalosporiny

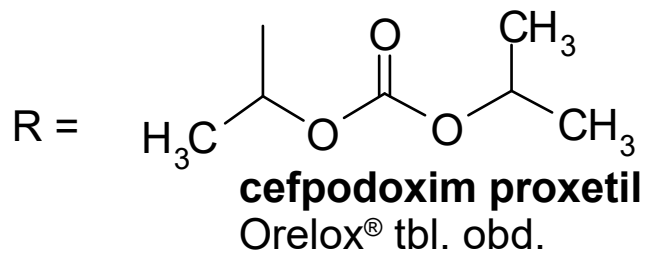
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

3. generace – pro **parenterální a p.o. podání** – velmi odolné vůči β -laktamase



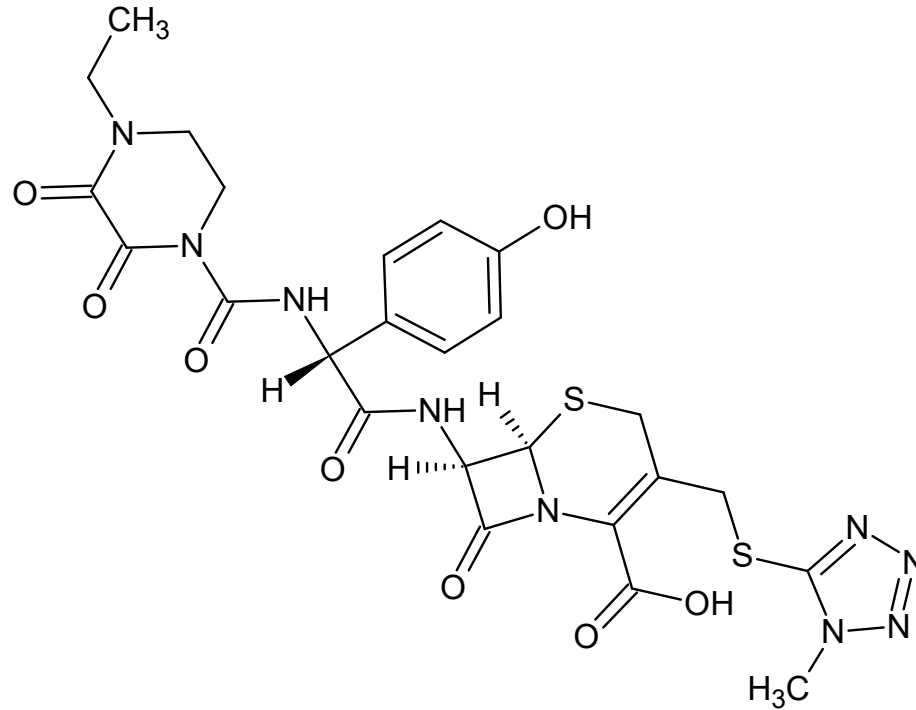
cefotaxim

Claforan[®] inj. sic.



Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.
3. generace – pro **parenterální** podání – velmi odolné vůči β -laktamase



cefoperazon

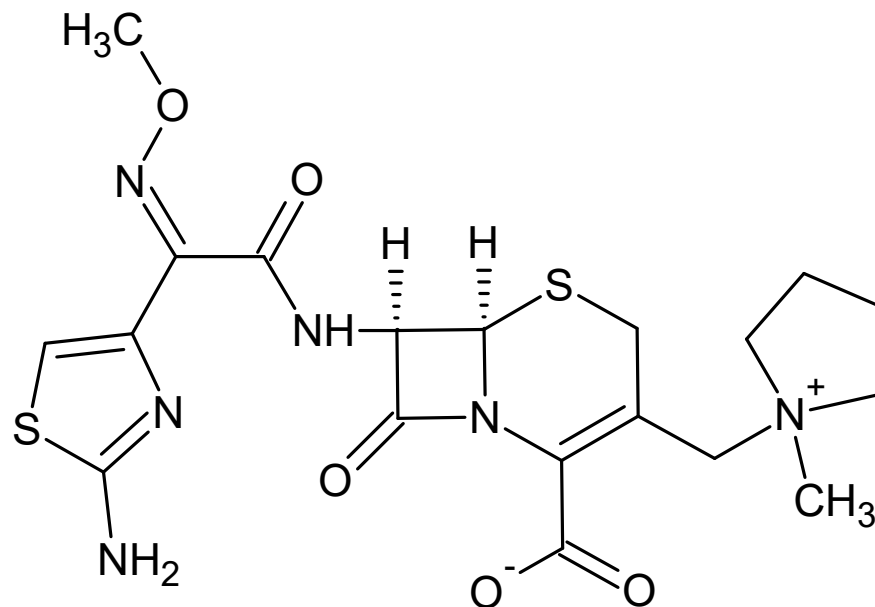
Acefa® plv. inj. sol.

- infekce dýchacích a močových cest, intraabdominálních tkání, kostí a kloubů, pohl. ústrojí, bakteriémie
- profylaxe pooperačních infekcí
- spektrum: typicky *Pseudomonas*; G^+ i G^- , anaerobi
- vylučován močí i žlučí; metabolizováno < 1 %

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

4. generace – pro **parenterální** podání – odolné vůči β -laktamasám



cefepim

Cefepim Noridem[®] plv. inj./inf. sol.

•závažné infekce způsobené citlivými patogeny

•spektrum:

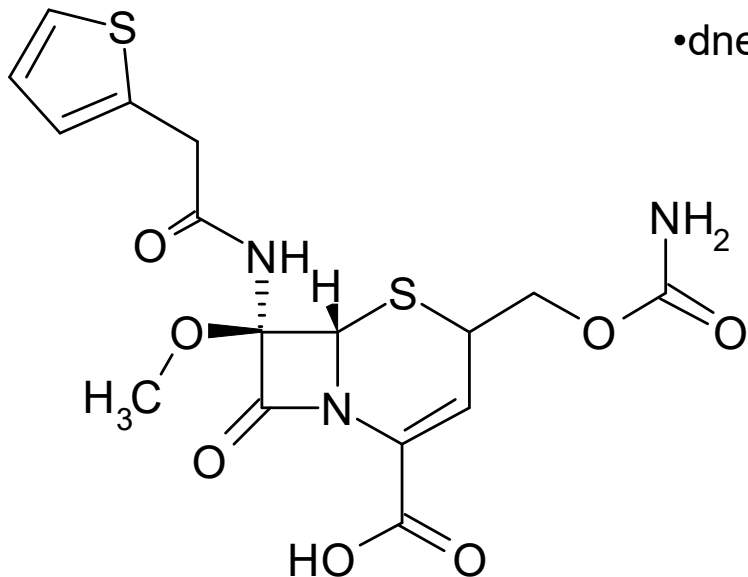
- G⁺ aerobi: Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin), Streptococcus pneumoniae (včetně kmenů rezistentních na penicilin), Streptococcus pyogenes
- G⁻ aerobi: Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia liquefaciens, Serratia marcescens

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefamycinu C, tj. N-acylderiváty 7-methoxy-7-aminocefalosporanové kys.

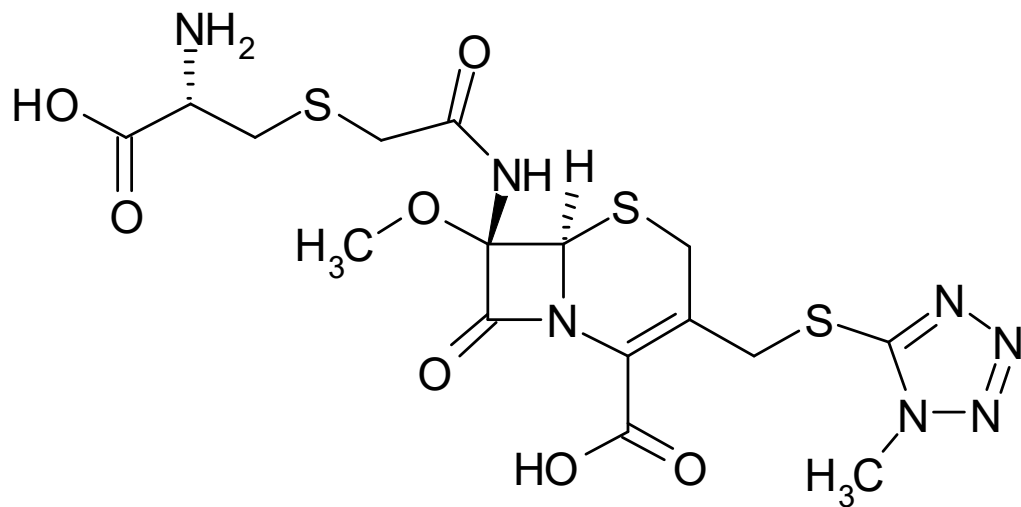
„Nová třída“ – pro parenterální i p.o. podání – odolné vůči β -laktamase

•dnes spíše na ústupu



cefoxitin

Mefoxin[®] inj. sic.

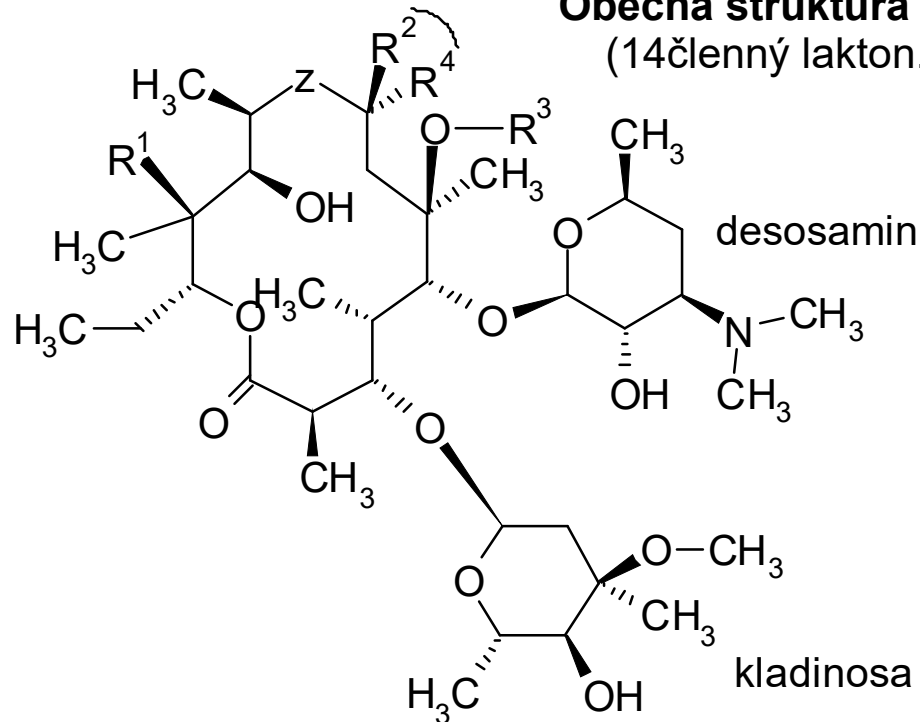


cefminox

Makrolidy

- makrocyclické laktony s 10 – 40 členným kruhem s 1 aminomonosacharidem a 1 „neutrálním“ monosacharidem, na který může být též vázán aminosacharid
- 1. skupina (s větším kruhem)- natamycin, nystatin, amfotericin B – viz antimykotika
- 2. skupina – **skupina erythromycinu** (erythromycin a analogy, spiramycin, tylosin)

Obecná struktura užší podskupiny erythromycinu (14členný laktón. kruh - erythromycin a analogy)



R¹ = -OH, -H

Z = >C=O, >N(CH₃), >C=N-O-CH₃, >C=NOCH₂OCH₂CH₂OCH₃

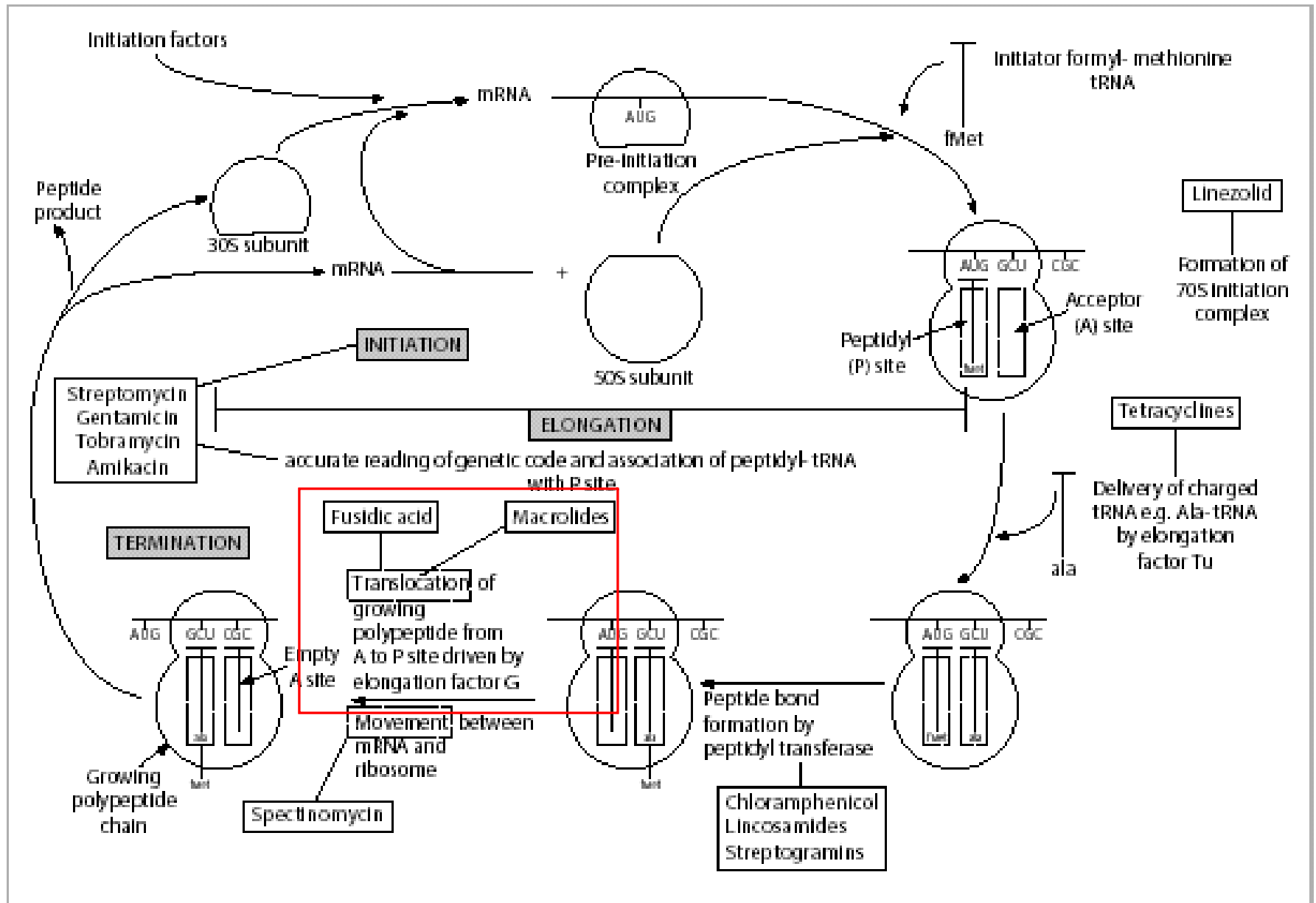
R² = -H, -F

R³ = -H, -CH₃

R⁴ = -CH₃ nebo R²+R⁴ = oxiran

Makrolidy

Místo a mechanismus účinku



Makrolidy

Místo a mechanismus účinku

·inhibice proteosyntézy

·působí na ribozómové podjednotce 50S

·inhibují translokaci rostoucího peptidu z akceptorového místa na peptidové

·účinek bakteriostatický

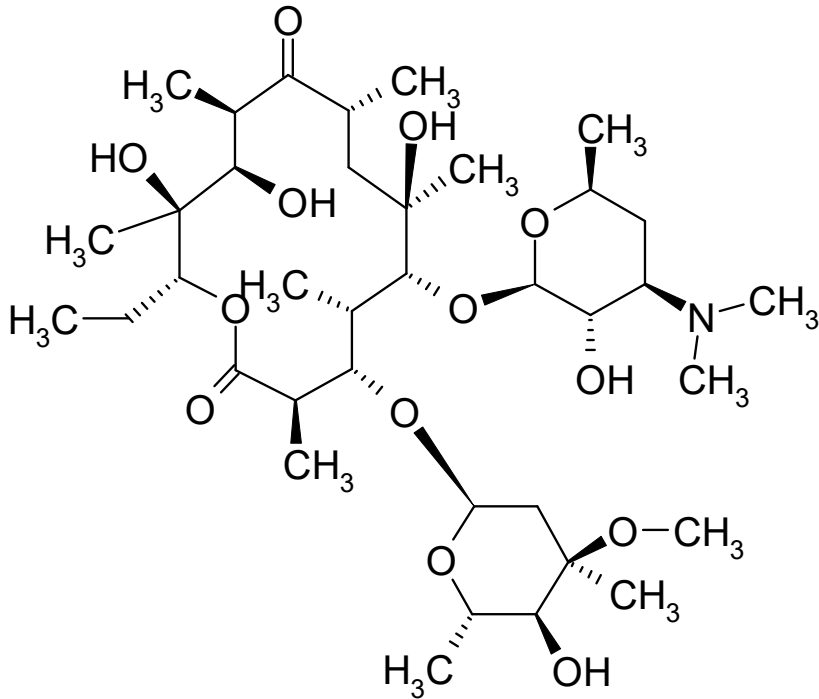
Spektrum:

G⁺ i G⁻

Neisseria, Haemophilus, Brahmanella, Legionella ...

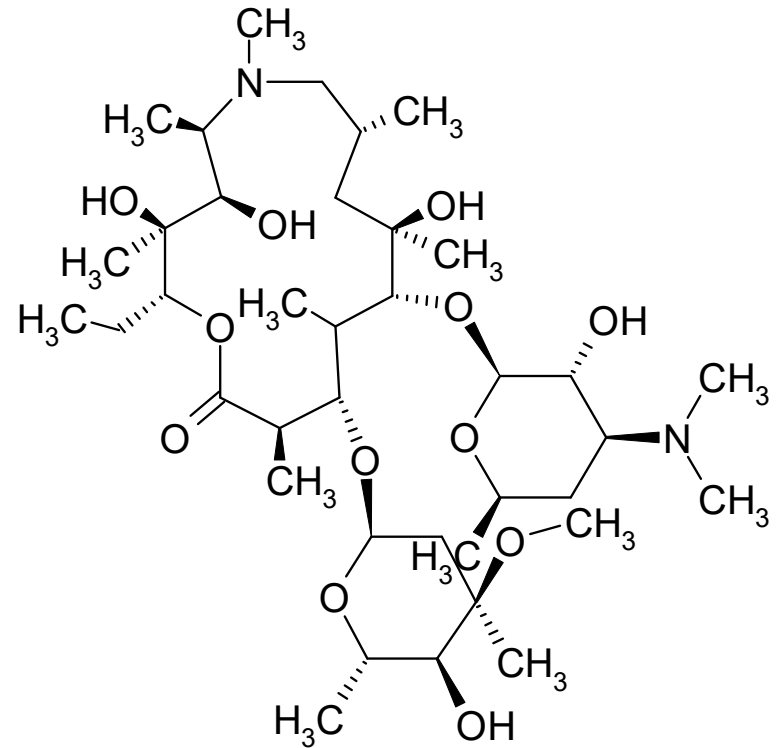
Makrolidy

Erythromycin a analogy



erythromycin

- izolován r. 1952 ze *Streptomyces erythreus*
- špatná biol. dostupnost \Rightarrow lipofilní soli (stearát, ethylsukcinát ...)
- i zevní formy (lotia ...) – *acne vulgaris* Porphyrocín® tbl.

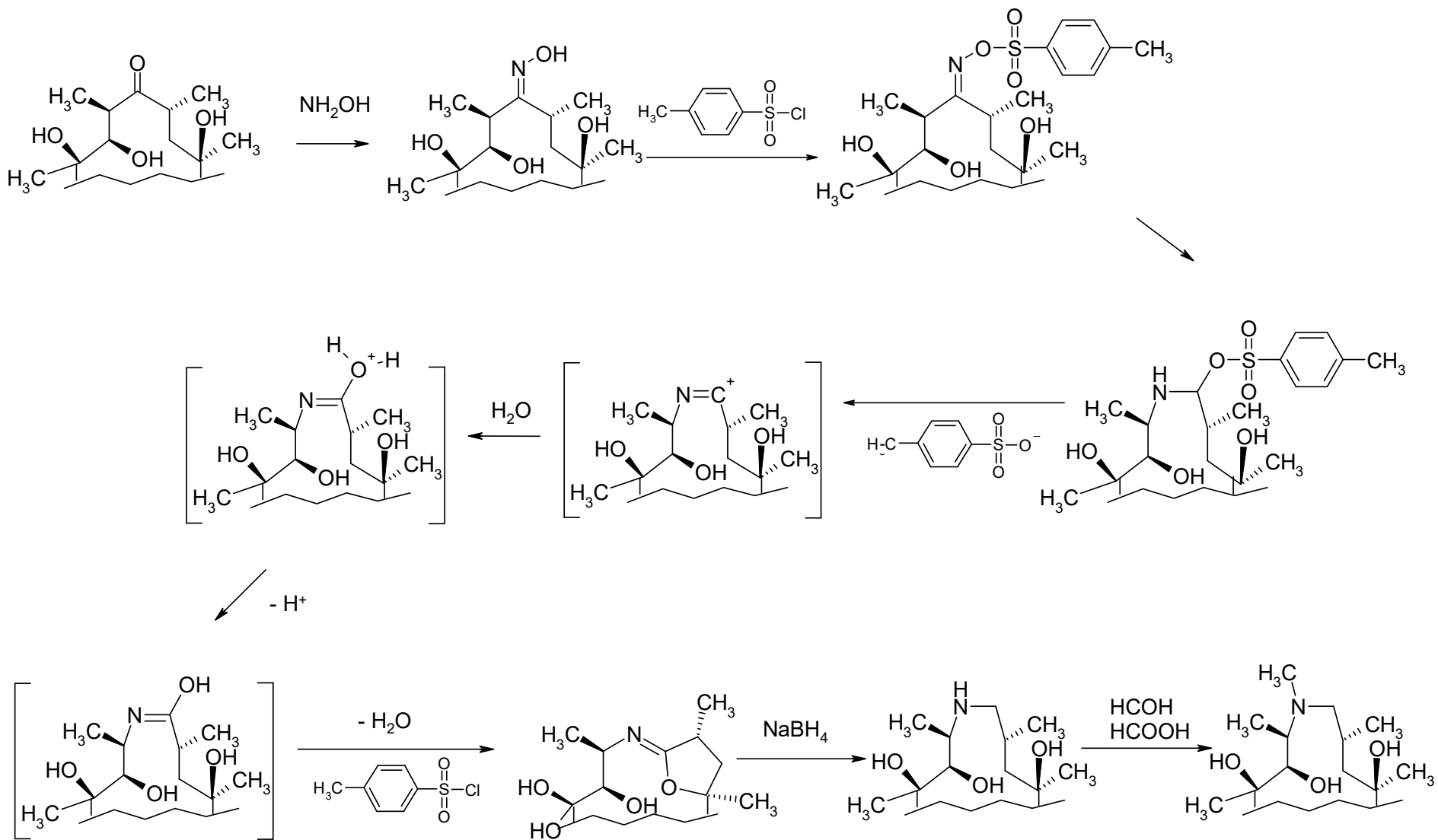


azithromycin

- polosyntetická sloučenina Sumamed® tbl. obd.

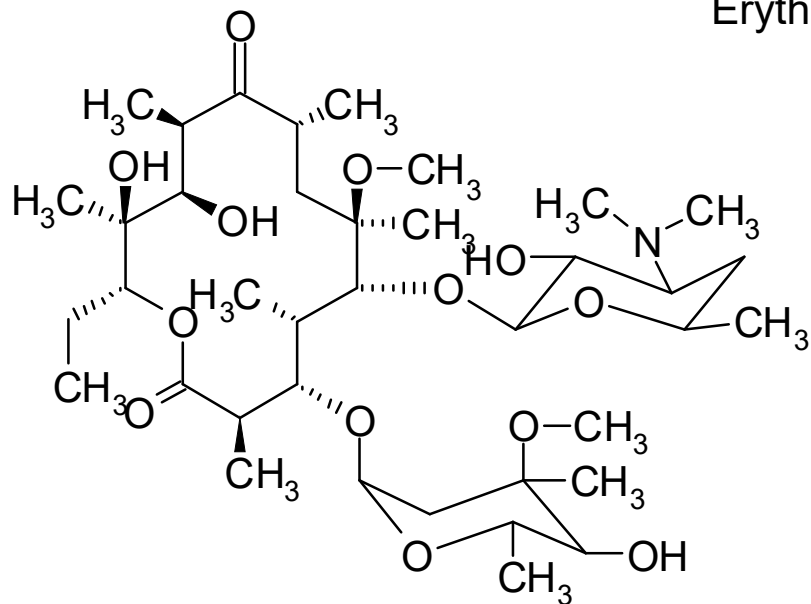
Makrolidy

Azithromycin z erythromycinu



Makrolidy

Erythromycin a analogy



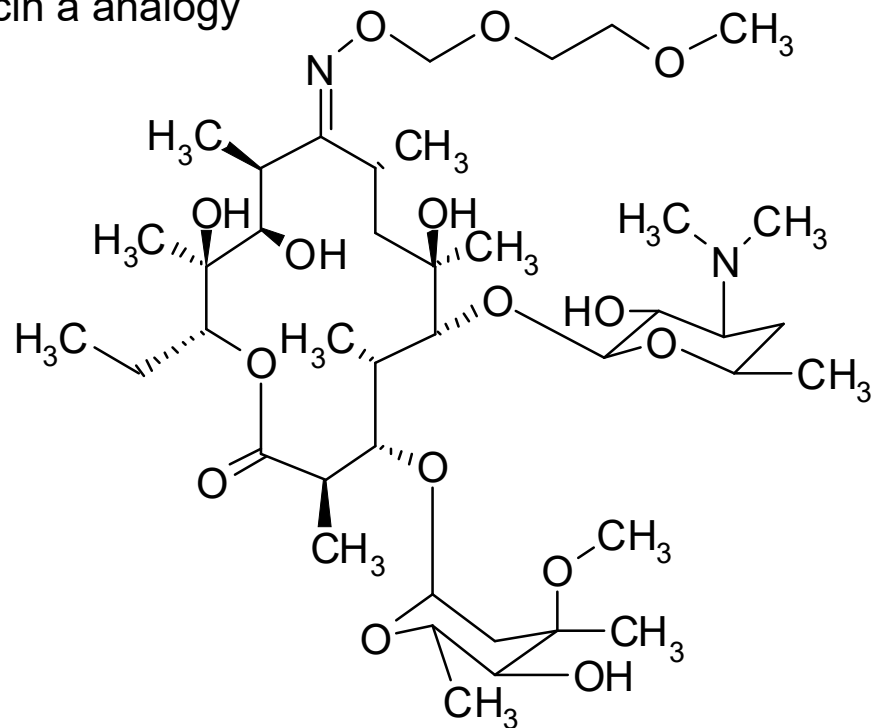
6-O-methylerythromycin

klarithromycin

• na *Mycobacterium avium*

Klacid® tbl. obd.

Fromilid® tbl. flm.

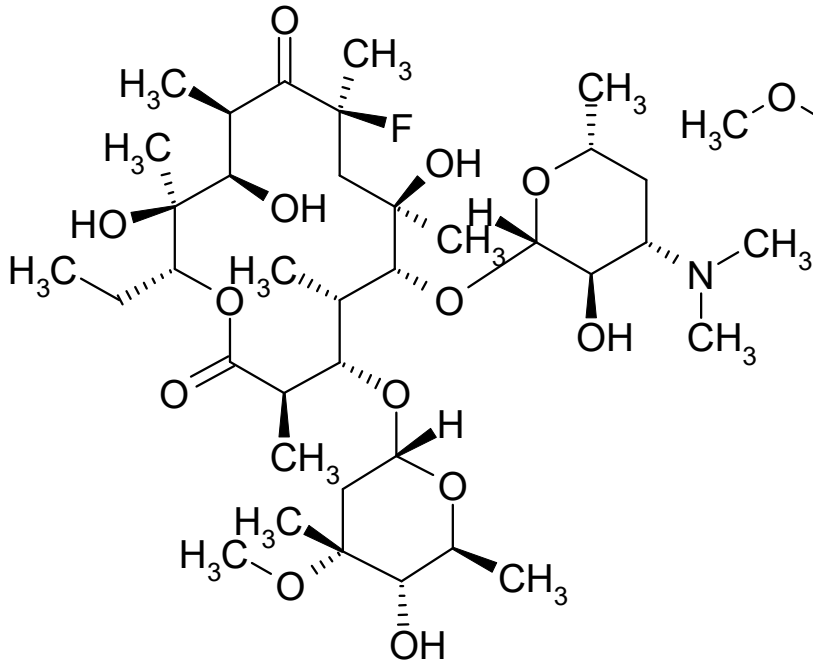


roxithromycin

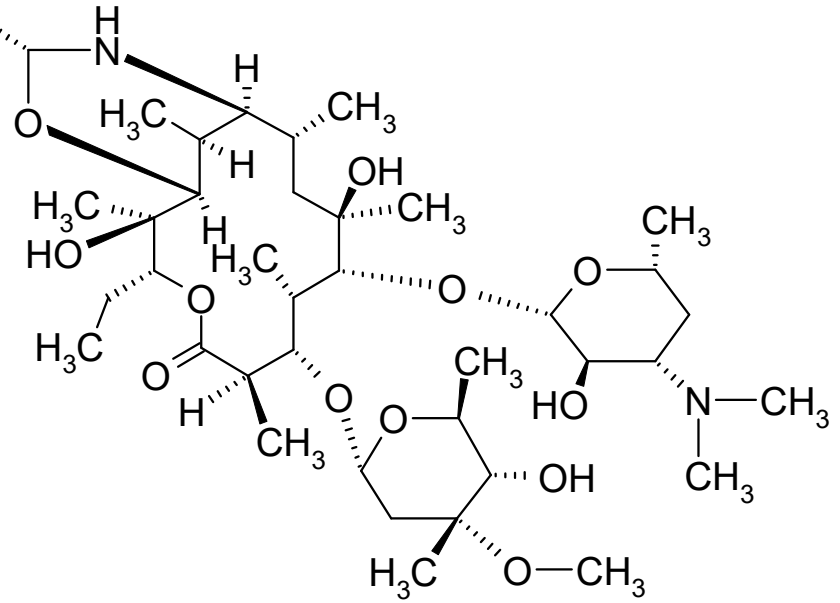
Rulid® tbl.

Makrolidy

Erythromycin a
analogy



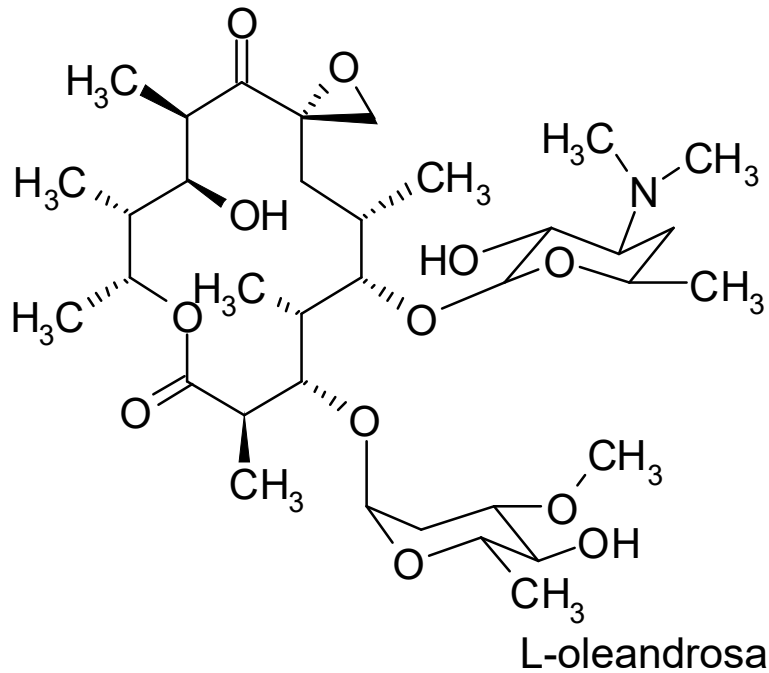
8-fluorerythromycin
flurithromycin



dirithromycin

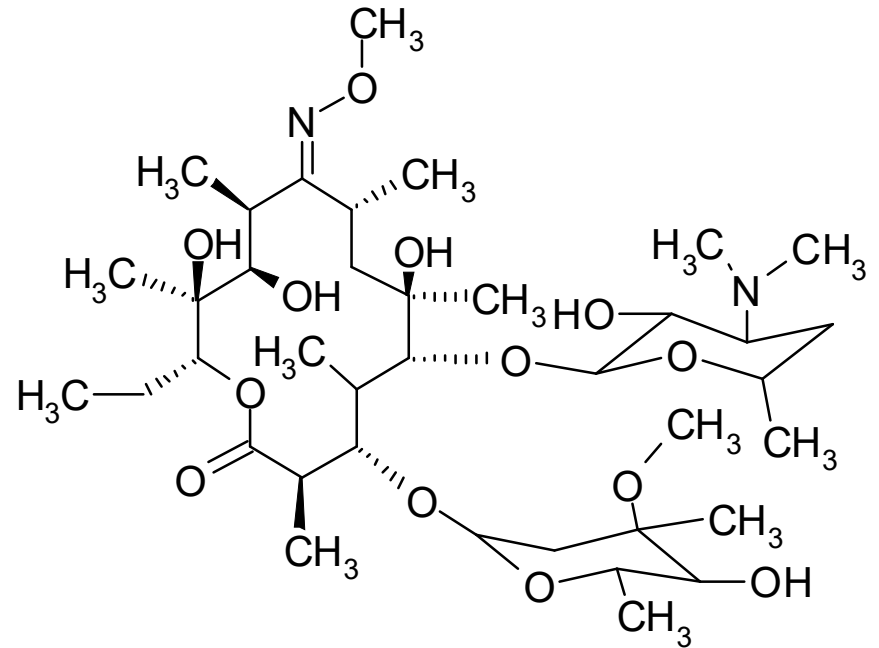
Makrolidy

Erythromycin a analogy

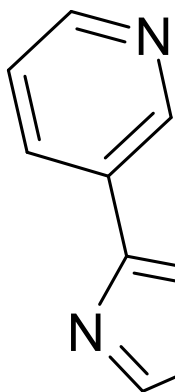


oleandomycin

·izolován r. 1954 ze *Streptomyces antibioticus*



lexithromycin

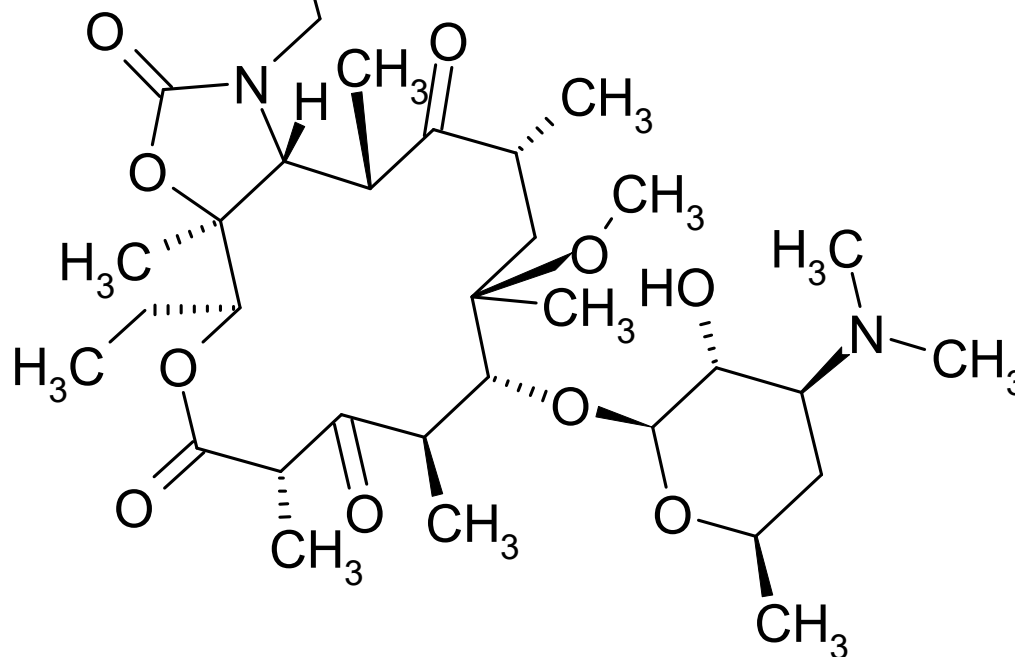


„Vzdálenější“ analoga erythromycinu – **Ketolidy**

- na kruhu ketoskupiny v pol. 2 a 9
- dobrá biol. dostupnost

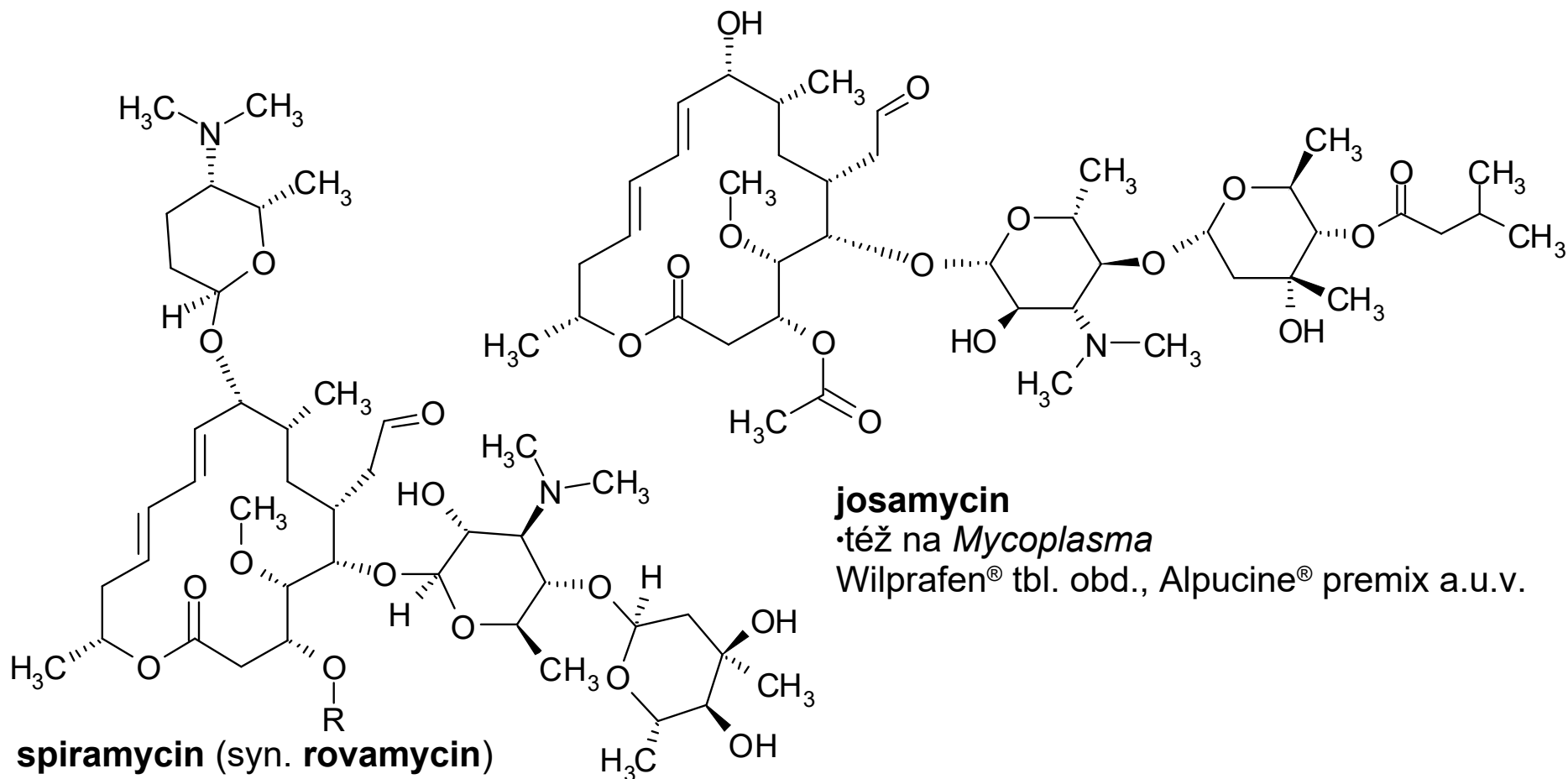
telithromycin

Ketek® tbl.



Makrolidy

Látky s 16členným lakton. kruhom nenasyceným v polohách 10 a 12



spiramycin (syn. rovamycin)

• izolován r. 1954 ze *Streptomyces ambofaciens*

R = HCO- spiramycin A = spiramycin I

CH₃CO- spiramycin B = spiramycin II

CH₃CH₂CO- spiramycin C = spiramycin III

Rovamycine® tbl. obd.

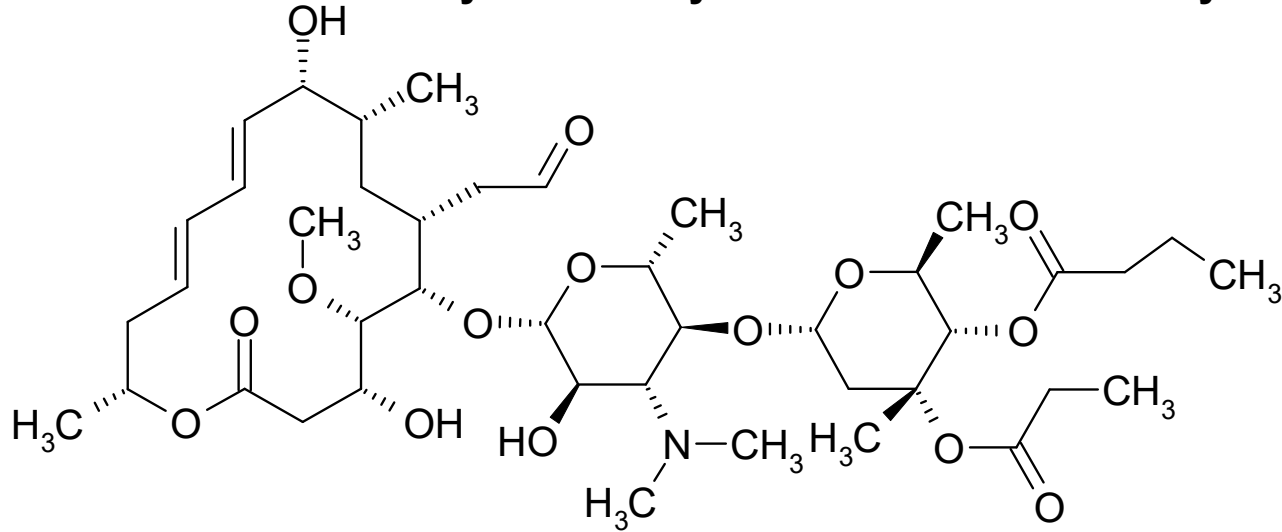
josamycin

• též na *Mycoplasma*

Wilprafen® tbl. obd., Alpacine® premix a.u.v.

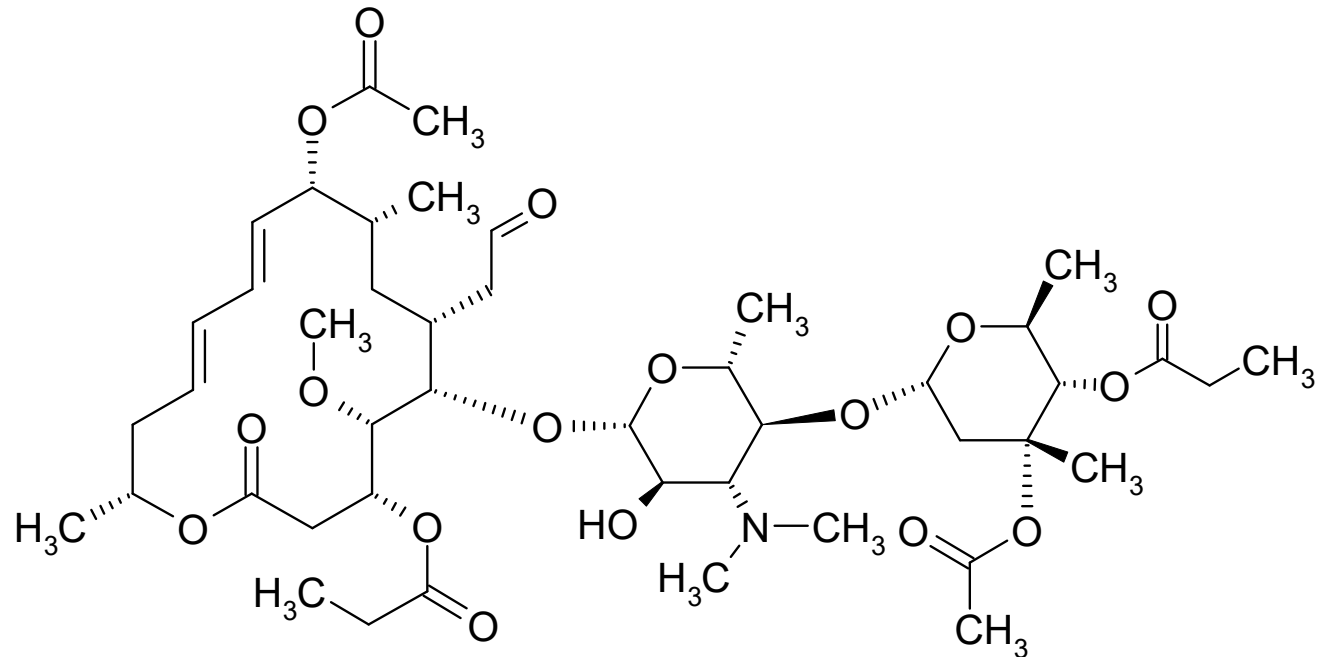
Makrolidy

Látky s 16členným lakton. kruhem nenasyceným v polohách 10 a 12



rokitamycin

miokamycin



Aminoglykosidy

1. glykosidy aminosacharidů produkované rodem *Streptomyces*
 - Skupina streptomycinu
 - Skupina neomycinu
 - Skupina kanamycinu a gentamycinu

Mechanismus účinku

- **inhibice proteosynézy**
- narušují přesné čtení genetického kódu a vazbu peptidyl-tRNA na peptidové vazebné místo
 - **účinek bakteriostatický – baktericidní**

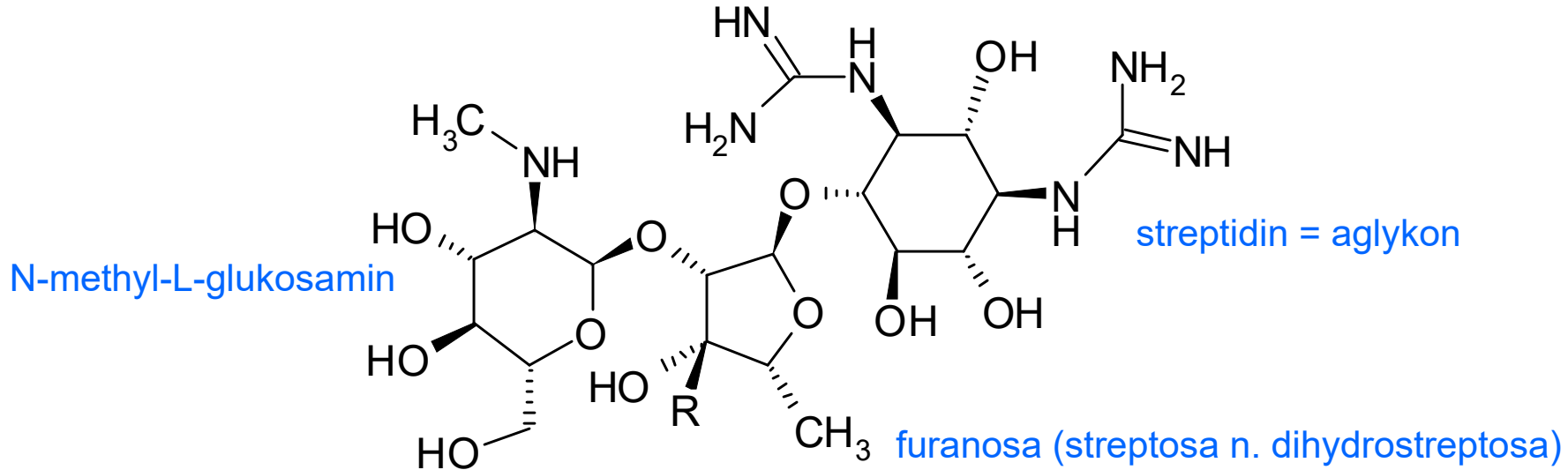
Spektrum

G⁺ < G⁻

Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Brucella, Corynebacterium diphtheriae, E. coli, Enterobacter, Haemophilus, Mycobacterium tuberculosis...

Aminoglykosidy

1. Skupina streptomycinu



R = -CHO **streptomycin**

• izolován r. 1944 ze *Streptomyces fradiae*

• používán na *M. tuberculosis* v kombinaci s dalšími tuberkulostatiky

• baktericidní

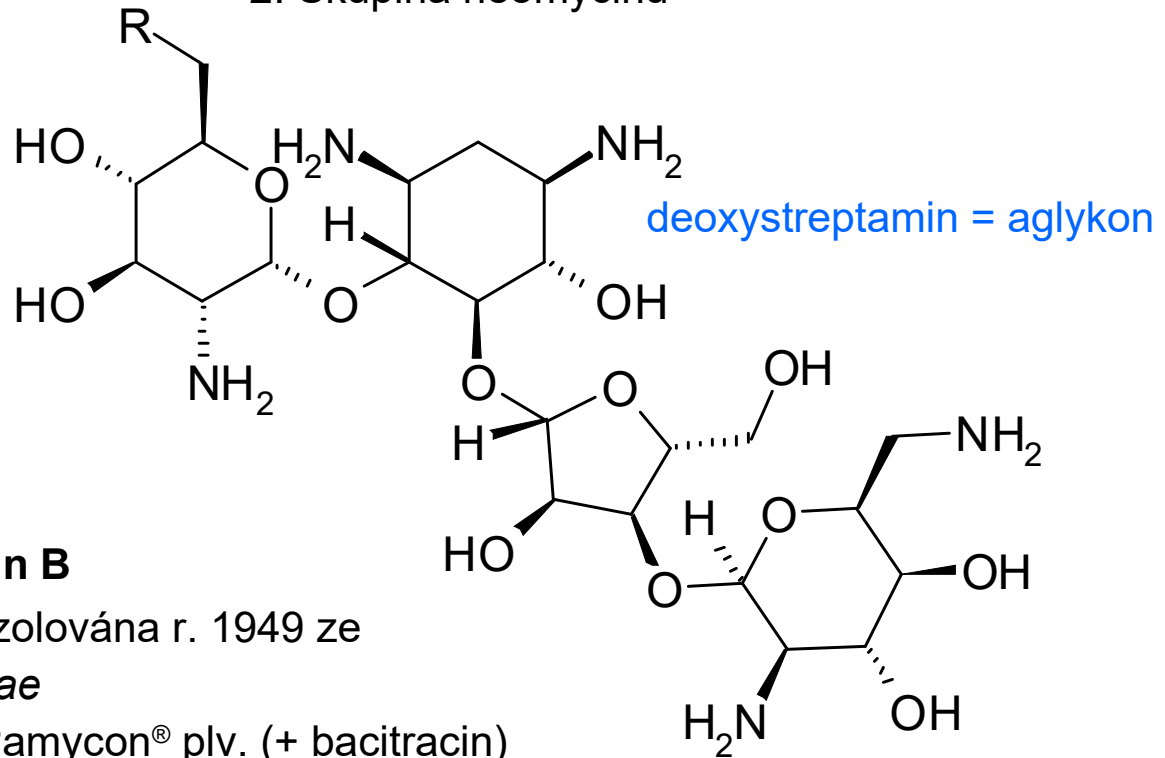
Streptomycin „Grünenthal“[®] inj. sic., Streptowerfft[®] a.u.v

R = -CH₂OH **dihydrostreptomycin**

Depomycine[®] a.u.v. inj. (+ benzylpenicilin)

Aminoglykosidy

2. Skupina neomycinu



R = -NH₂ **neomycin B**

• směs neomycinů izolována r. 1949 ze

Streptomyces fradiae

Framykoin® ung., Pamycon® plv. (+ bacitracin)

R = -OH **paromomycin**

• nevstřebává se z GIT

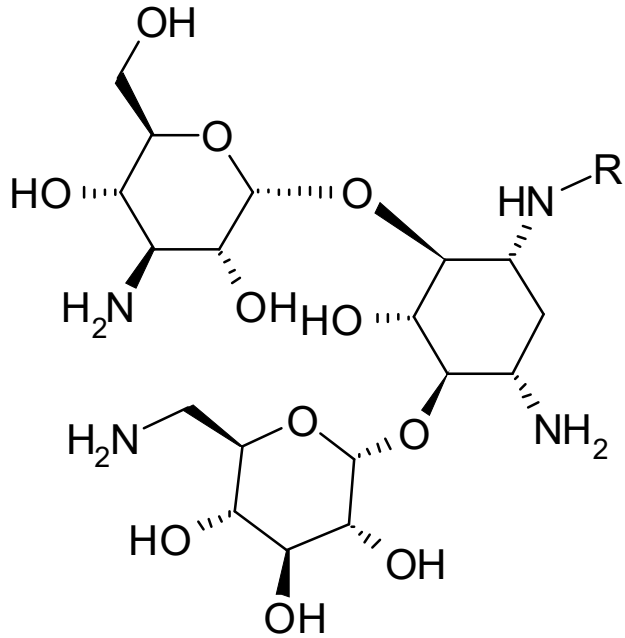
• používán na *Entamoeba histolytica*

Humatin® cps.

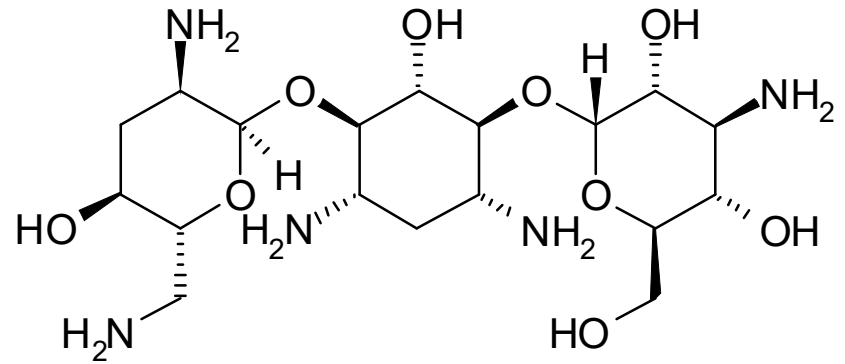
Aminoglykosidy

3. Skupina kanamycinu a gentamycinu

Podskup. kanamycinu



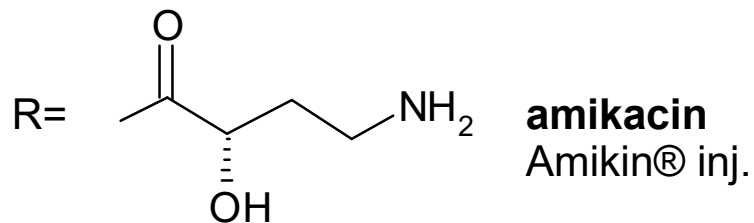
R = -H
kanamycin
Kanacol® a.u.v. inj.



tobramycin

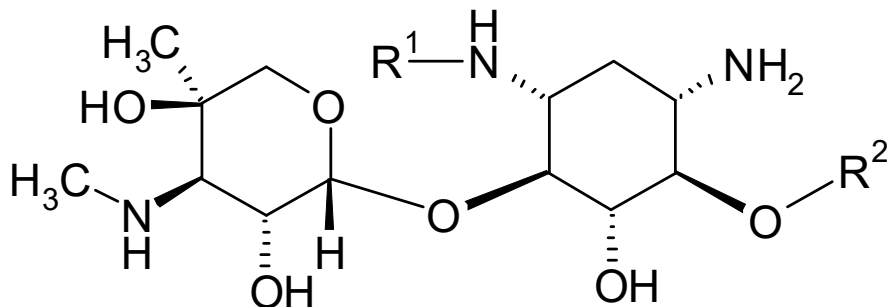
Tobi Nebuliser Solution® inh. sol.

•léčba chronické pseudomonádové pulmonární infekce u pacientů s cystickou fibrózou



Aminoglykosidy

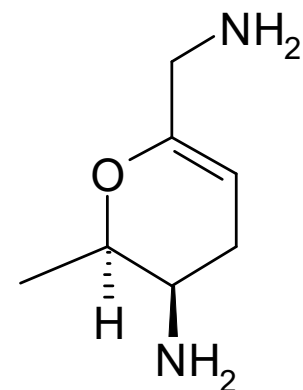
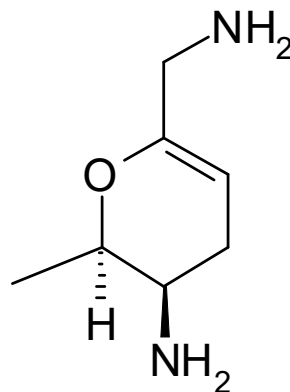
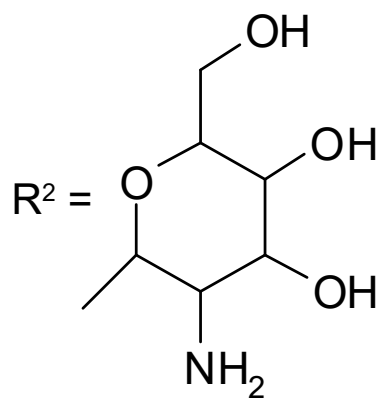
3. Skupina kanamycinu a gentamycinu Podskup.gentamycinu



$\text{R}^1 = \text{H}-$

$\text{H}-$

CH_3CH_2-



gentamycin

Garasone® gtt. opht.
(+betamethason)
Diagen® a.u.v.

sisomycin

netilmycin

Netromycine® inj.
•těžké infekce, sepse ...