

Antibiotika

Kapitoly 9 - 3. až 9 -14.



9. 3. ANTIBIOTIKA ODVOZENÁ OD JEDNÉ AK

9. 3. 1. CYKLOSERINY

D-CYKLOSERIN

- látka původně izolovaná ze *Streptomyces orchidaceus*, v současnosti připravovaná pouze synteticky
- baktericidní, širokospektré antibiotikum
- inhibuje syntézu buněčné stěny
- Po perorálním podání v 6 h intervalech dobrá dostupnost
- K terapii tbc u lidí v kombinaci s isoniazidem

9. 3. ANTIBIOTIKA ODVOZENÁ OD JEDNÉ AK

9. 3. 2. AMFENIKOLY

CHLORAMFENIKOL

- Je produktem *Actinomyces venezuelae*, v současnosti však chemicky vyráběná ve dvou formách
 - jako optických izomer D-forma
 - nebo jako racemická forma DL
- špatně rozpustný ve vodě, dobře v tucích
- inhibuje syntézu proteinů

THIAMFENIKOL - veterinární i humánní

FLORFENIKOL - pouze veterinární

AZIDAMFENIKOL – oční lékařství

CHLORAMFENIKOL

- velmi širokospektrý, působí na :
 - **G+** : pyogenní hemolyt. streptokoky, variabilně *St. aureus*
 - **G-** : *E.coli*, *Salmonellaspp.*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Aeromonas*, variabilně *Proteus* a *Klebsiella*
 - *Chlamydia*, *Mycoplasma* a *Rickettsia*
 - **Anaerobní** : *Actinomyces*, *Clostridium* a také *Bacteroides fragilis*
 - *Fusobacteria*, *Peptostreptokoky*
 - Meningokoky a gonokoky
- **TERAPIE:**
 - septických stavů, orgánové infekce, meningitidy, mozkový absces,
 - rickettsiové infekce, pertusse a parapertusse, tyfus a paratyfus
 - lokálně do očí
- **nesprávné užití** : tam, kde je třeba baktericidity (např. endokarditida)

CHLORAMFENIKOL

■ KINETIKA

- dobře distribuován,
- vylučování převážně močí
- proniká dobře do tkání a také do buněk (působí tedy i intracelulárně),
- v likvoru se při meningitidě koncentrace zvyšuje až na téměř 100 % plazmatické c.
- terapeutické hladiny se vytvoří i v tkáních oka a nitroční tekutině,
- v amniové tekutině 30 -80 % a v mléce 50 %.

■ KONTRAINDIKACE

- nepodávat pacientům s poruchou krvetvorby, jaterních funkcí
- nepodávat těhotným a kojícím matkám
- nepoužívat u potravinových zvířat, nepodávat v laktaci

CHLORAMFENIKOL

■ TOXICITA

- Velmi závažné -účinky na hematopoetický systém **APLASTICKÁ ANÉMIE** - proto jej nelze použít v baktericidních dávkách. Aplastická anémie se projevuje až po 2 - 8 týdnech latence a je až v 50 % smrtelná (projevuje se však především při vyšších a dlouhodobějších dávkách). Poruchy v nízkých dávkách jsou méně časté a ovlivňují jen některé složky krve tvorby.
- U novorozenců a nedonošených tzv. **GRAY SYNDROM** - při vyšší dávce (>25 mg/kg) zvracení, hypotermie, poruchy dechu, šedé zbarvení kůže a hemodynamické poruchy, bohužel často letální (játra a ledviny nezralé).

9.4. TETRACYKLINY

- bakteriostatická, širokospektrá antibiotika
- inhibují proteosyntézu
- Účinek na:
 - G+ a G- a také na
 - **Intracelulárně** : *Chlamydia*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Ehrlichia* a *Lawsonia intracelularis*
- většinou v rámci skupiny úplná zkřížená rezistence
- TERAPIE
 - lék volby u intracelulárních infekcí (viz nahoře)
 - uretritidy (chlamydie, mykoplazmata)
 - tularémie, mor, leptospiróza, boreliové infekce, aktinomykózy, trachom, cholera, rickettsiózy, listeriózy, akné
 - HCD infekty s lehčím průběhem
 - doxycyklin u malárie (na doléčení, při rezistenci chlorochin)

9.4. TETRACYKLINY

KINETIKA

- velmi dobré vstřebávání z trávicího traktu
- negativní ovlivnění resorpce v **důsledku přítomnosti kationtů** s nimiž tvoří cheláty **(NEPOŽÍVAT PŘI TERAPII MLEKO A MLEČNÉ VÝROBKY!)**
- prostupují placentou, přecházejí do mléka, minimálně prostupují do mozkomíšního moku
- vysoké koncentrace ve žluči, v ledvinách, játrech, slezině, plicích a také se **ukládají v místech aktivní osifikace a v zubovině**
- existuje u nich tzv. enterohepatální oběh (% tetracyklinů prostoupivší do žluči => střevo => zpětné vstřebání určité části, zbytek vyloučen stolicí), většina ze vstřebané části se ale stejně vyloučí močí
- prakticky nemetabolizovány, takže se vylučují v aktivní formě

9.4. TETRACYKLINY

TOXICITA A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

■ Žaludeční a střevní obtíže

- průjemy, nevolnost, zvracení, problémy v GIT s narušením rovnováhy střevní mikroflóry, zřídka pseudomembranózní kolitida

■ Poškození jater

- zejména při překročení denních dávek, nebo v kombinaci s jinými hepatotoxickými léky, u novějších tetracyklinů hepatotoxicita potlačena

■ Fotodermatózy

- fotopigmentace až erytémy a edémy, nesmí se v době užívání opalovat, neboť vzniklá pigmentyce vymizí až po 2-4 týdnech eventuelně vůbec !

■ Alergie

- ojedinělé, spíše kožní projevy, jsou zkřížené v rámci skupiny

■ Žlutohnědé zbarvení zubů u dětí

- existuje kontraindikace v těhotenství a do 8 (někdy se uvádí až 12 let věku), tetracykliny mají zvýšenou afinitu k Ca^{2+} iontům,
- způsobují poruchy vývoje skloviny, žloutnutí a zvýšenou kazivost zubů, kumulují se v růstových zónách kostí.

■ DALŠÍ NÚ:

- **Vzestup nitrolebního tlaku** =(Foleyho syndrom) - zejména kojenci (až vyklenutí velké fontanely) a malé děti
- **Pseudoglykosurie** - při zkoušce glukózy v moči falešně pozitivní reakce
- **Poruchy srdečního rytmu** - nutné pomalé podání (u některých zvířat rychlé i.v. podání až kolaps - kůň, pes, skot)
- **Lokální podráždění** - po i.m. podání, zřídka flebitidy, trombózy
- **Antianabolický účinek** - pozorován u člověka
- **Superinfekce** - kmeny *Candida albicans*
- Jarischova-Herxheimerova reakce (endotoxinová reakce) u pacientů s febris recurrens

9.4. TETRACYKLINY

9. 4. 1. TETRACYKLINY ZÁKLADNÍ

■ TETRACYKLIN

- Velká stálost v alkalickém prostředí
- Dobré vstřebávání z GIT, v krvi vysoké hladiny, vylučuje se ledvinami a žlučí
- Podává se často při infektech HCD a uroinfekcích
- **VYUŽÍVÁN V HUMÁNNÍ I VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ**

■ CHLORTETRACYKLIN

- Velmi používaný ve veterinární medicíně při terapii :
 - mastitis puerperálních infekcích
 - infekcích CD a GIT prasat, telat, drůbeže
 - sepse u mláďat

■ OXYTETRACYKLIN

- velmi používaný ve veterinární medicíně
- Obsažen i v přípravcích s prodlouženou dobou účinku - long acting (L.A.), lze je tedy podávat po 3-5 dnech, tato L.A. forma vzniká především úpravou nosiče účinné látky

9.4. TETRACYKLINY

9. 4. 2. TETRACYKLINY POLOSYNTETICKÉ

ROLITETRACYKLIN

- Připravován synteticky z tetracyklinu
- Perorálně se nevstřebává, proto se aplikuje pouze parenterálně,
- má delší sérový poločas, takže se může podávat až ve 12 hodinových intervalech

9.4. TETRACYKLINY

9. 4. 3. TETRACYKLINY II. GENERACE

- polosyntetické, s depotním účinkem - ten je na rozdíl od L.A. přípravků s OTC dán vlastní povahou atb
- další velkou výhodou oproti základním TC velmi nízké dávkování (miligramy x gramy u základní řady)
- močí se vyloučí cca 45 %, zbytek je metabolizován, není nutno snižovat dávky při renální insuficienci

DOXYCYKLIN

- velmi dobrá aktivita i na kmeny, u kterých je horší účinnost základních TC:
 - Hemofily, aeromonas, brucela, chlamydia, mykoplasma, aktinomyces, klostridium
- lépe než starší TC se vstřebává po podání per os,
- lépe prostupuje do cerebrospinálního moku a do dýchacích cest
- u kmenů *Pasteurella multocida* byl prokázán PAE (postantibiotický efekt)
- léčba a prevence DC, GIT , dermatitis, metritis (u zvířat)
- není nefrotoxický, méně než základní TC se ukládá v zubech
- je dobře absorbován a také snášen
- 96% se váže na plazmatické bílkoviny

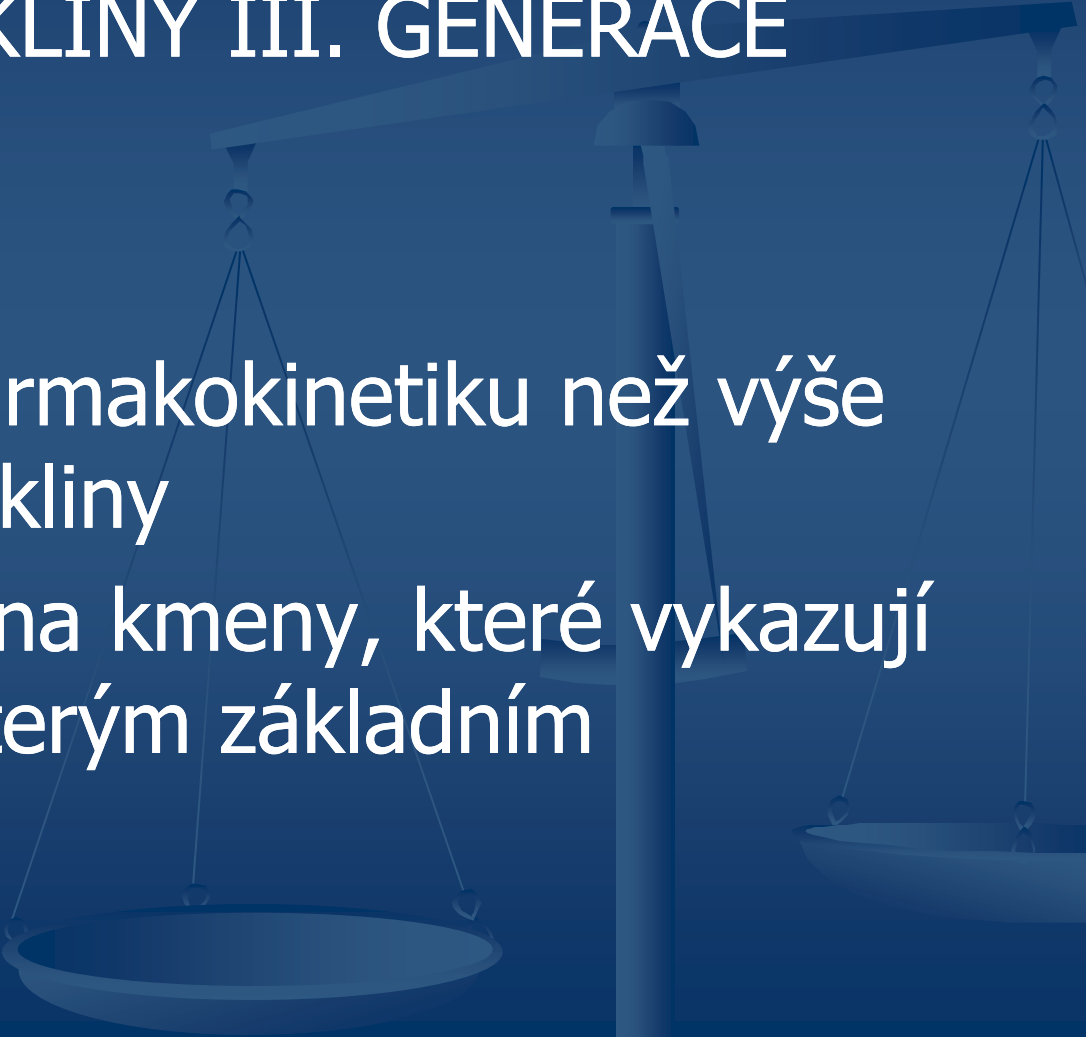
MINOCYKLIN a METACYKLIN

- na rozdíl od doxycyklinu - spolehlivě citlivé pyogenní hemolytické streptokoky, kmeny *St. aureus* citlivé k meticilinu a *St. intermedius*, *Act. pleuropneumoniae*, *P. multocida*.
- rezistentní jsou enterokoky, koaguláza negativní stafylokoky,
- **Minocyklin** velice dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou (až 40 %, při meningitidě se ještě zvyšuje) , 75 % se váže na plazmatické bílkoviny

9.4. TETRACYKLINY

9. 4. 4. TETRACYKLINY III. GENERACE

THIACYKLIN

- Má ještě lepší farmakokinetiku než výše uvedené tetracykliny
 - a také účinkuje na kmeny, které vykazují rezistenci k některým základním tetracyklinům
- 

9. 5. POLYPEPTIDY

9. 5. 1. POLYPEPTIDY

skupina ATB se zvýšenou toxicitou => spíše lokální podávání

- baktericidní,
- reagují s fosfolipidovými složkami cytoplazmatické membrány a zvyšují její prostupnost => smrt bakteriální buňky

KINETIKA

- po podání per os se z trávicího traktu nevstřebávají (pokud není poškozena sliznice)
- po parenterálním podání jsou v organismu dobře distribuovány a váží se ve tkáních
- prakticky nemetabolizovány, vylučují se ledvinami

TOXICITA

- neurotoxické a nefrotoxické
- myorelaxační až s projevy ochrnutí dýchání

POUŽITÍ

zejména jako lokální atb

KONTRAINDIKACE

zcela kontraindikovány při renální insuficienci

INTERAKCE

- s dvojmocnými kationty
 - s nenasycenými mastnými kyselinami
 - s polyfosfáty, aminopeniciliny a cefalosporiny
- aminoglykosidy - kombinace synergistická (neomycin + bacitracin)

9. 5. POLYPEPTIDY

9. 5. 1. POLYPEPTIDY

BACITRACIN

původně izolován z kultur *Bacillus licheniformis* a *Bacillus subtilis*

- baktericidní
- G+ : stafylokoky, enterokoky,
- G- : neisserie, *Haemophilus influenzae*
- zasahuje syntézu buněčné stěny bakterií
- vývoj sekundární rezistence je velmi pomalý, chybí zkřížená rezistence s ostatními atb

KINETIKA hlavní je lokální použití, per os se nevstřebávají
parenterálně se nepodávají pro vysokou nefrotoxicitu

POUŽITÍ především lokální - zevně na rány,
v lék. formách mastí, pudrů, roztoku,
očních mastí a tyčinek

- dříve uplatňován jako stimulátor růstu
- především vysoká nefrotoxicita
- Synergní kombinace
 - s neomycinem
 - s polymyxinem B

9. 5. POLYPEPTIDY

9.5.2. POLYMYXINY

POLYMYXIN B KOLISTIN

- kolistin identický s polymyxinem E nebo někdy nazýván též kolimycin
- podávány ve formě sulfátu nebo metansulfátu, relativně stabilních a vodorozpustných sloučenin
- toxické, špatně snášeny a špatně difundují do tkání, proto se upouští od systémového podání

Stejně jako penicilínové přípravky jsou udávány v I.U. (mezinárodní jednotky)

Kolistin 1jednotka = 0,033 μ g báze kolistinu, 1 mg báze = 30 000 jednotek

Polymyxin 1 mg báze = 10 000 jednotek

SPEKTRUM PŮSOBNÍ výlučně G- bakterie

- rezistentní kmeny protea, gonokoky, meningokoky a další G+.
- baktericidní na množící se i na klidové formy bakterií,
 - cílová struktura cytoplazmatická membrána (mají detergentní účinek),
 - působí na extracelulárně se vyskytující bakterie
- **rezistence *in vitro*** vzniká jen zvolna, v průběhu terapie je vzácná,
 - mezi kolistinem a polymyxinem B existuje kompletní zkřížená rezistence
 - u kolistinu popsána pouze chromozomální rezistence, která je navíc reverzibilní

KINETIKA

- defekty sliznice (nebo kůže) umožňují vstřebávání atb a také toxickou reakci
- po perorálním podání se velmi málo vstřebávají

POLYMYXIN B

KOLISTIN

POUŽITÍ

- perorálně k "dekontaminaci střeva" (např. u pacientů s leukémií)
- **kolistin** - perorálně také u zvířat (2-3 denně, 90 % se vyloučí trávicím traktem ve vazbě na proteiny)
- **polymyxin** - ORL, oftalmologie a dermatologie

TOXICITA

- po parenterálním podání - neurotoxicita, nefrotoxicita, alergie
- po inhalaci se může uvolnit histamin a dojít k bronchospasmu
- nepodávat do otevřených ran, do rozsáhlých ran a do rozsáhlých popálenin - nebezpečí absorpce a toxického účinku

KONTRAINDIKACE

nezavádět do tělesných dutin - vstřebání a toxicita (výjimka močový měchýř)

ANTAGONISMUS - kolistin nepodávat s kanamycinem a erytromycinem

SYNERGIE v kombinaci s pnc a amoxicilinem především na kmeny pasterel

Poznámka : je nutno upozornit na velký rozdíl mezi dvěma formami kolistinu :

- Kolistin sulfát pro **perorální** podání, jinak toxický jako ostatní polymyxiny
- Kolistin metanosulfát pro **parenterální** podání,
 - minimální toxicita, v důsledku pomalého uvolňování hydrolyzou ve tkáních, hladiny v séru nízké,
 - dobrý průnik do žluče a likvoru,
 - může být opravdu účinným antibiotikem při léčbě pseudomonádových infekcí (někdy i posledním lékem, který zachraňuje - viz kazuistika)

9. 6. GLYKOPEPTIDY

VANKOMYCIN - humánní

TEIKOPLANIN – humánní

AVOPARCIN - veterinární

AVILAMYCIN – veterinární

- látky s velkou molekulou , proti G+ bakteriím
- význam vzrostl především u nozokomiálních infekcí a infekcí způsobených G+ koky a to i multirezistentními kmeny
- inhibují syntézu mukopeptidu buněčných stěn, a to v dřívější fázi než u laktámů

VANKOMYCIN

SPEKTRUM PŮSOBENÍ

- stafylokoky (včetně kmenů MRSA)
- streptokoky (pneumokoky, většinou i enterokoky, vyjma kmenů VAN R)
- *Clostridium difficile*, *Corynebacterium diphtheriae*
- G+ anaerobní (propionibakterie)
- G- bakterie většinou rezistentní A částečná zkřížená rezistence je popsána s TEI a jinými glykopeptidy

KINETIKA

- po podání ústy se nevstřebává
- vazba na plazmatické bílkoviny 55 %
- průnik antibiotika do likvoru je nízký, průnik do tkáně plic, srdce, jater a ledvin a abscesů je dobrý, špatně proniká do kostní tkáně
- 80 - 90 % se vylučuje ledvinami, malé množství se vyloučí také žlučí

POUŽITÍ

- závažné stafylokokové infekce (osteomyelitida, endokarditida - nelze-li léčit cefalosporiny, používá se v kombinaci s rifampicinem)
- závažné enterokokové infekce (při citlivosti, eventuálně se užívá také v kombinaci s gentamicinem)
- při podezření na infekci implantátů (zejména stafylokoky)
- perorální podání je indikováno v případě pseudomembranózní enterokolitidy, eventuálně u nemocných s maligními nádory k selektivní dekontaminaci (v odůvodněných případech)

TOXICITA mezi nežádoucí účinky patří alergie (možný je i anafylaktický šok), exantémy

- před podáním by mělo být provedeno vyšetření ledvin (antibiotikum není dialyzovatelné žádným typem dialýzy, renální insuficience přináší také riziko ototoxicity)
- "red man syndrome" při rychlé aplikaci uvolnění endogenních mediátorů => zčervenání kůže (zaměňováno s alergickou reakcí)
- rychlá i.v. injekce může vyvolat silný pokles krevního tlaku až srdeční zástavu

KONTRAINDIKACE akutní selhání ledvin, poruchy sluchu , gravidita

9. 7. AMINOGLYKOSIDY

- inhibují syntézu proteinů na úrovni bakteriálních ribozómů (základní mechanismus),

nelogická nomenklatura :

- koncové přípony - mycin, atb produkovaná kmény streptomycet (streptomycin, neomycin ..)
- koncové přípony - micin, atb produkovaná kmény micromonospora (gentamicin, netilmicin ..)

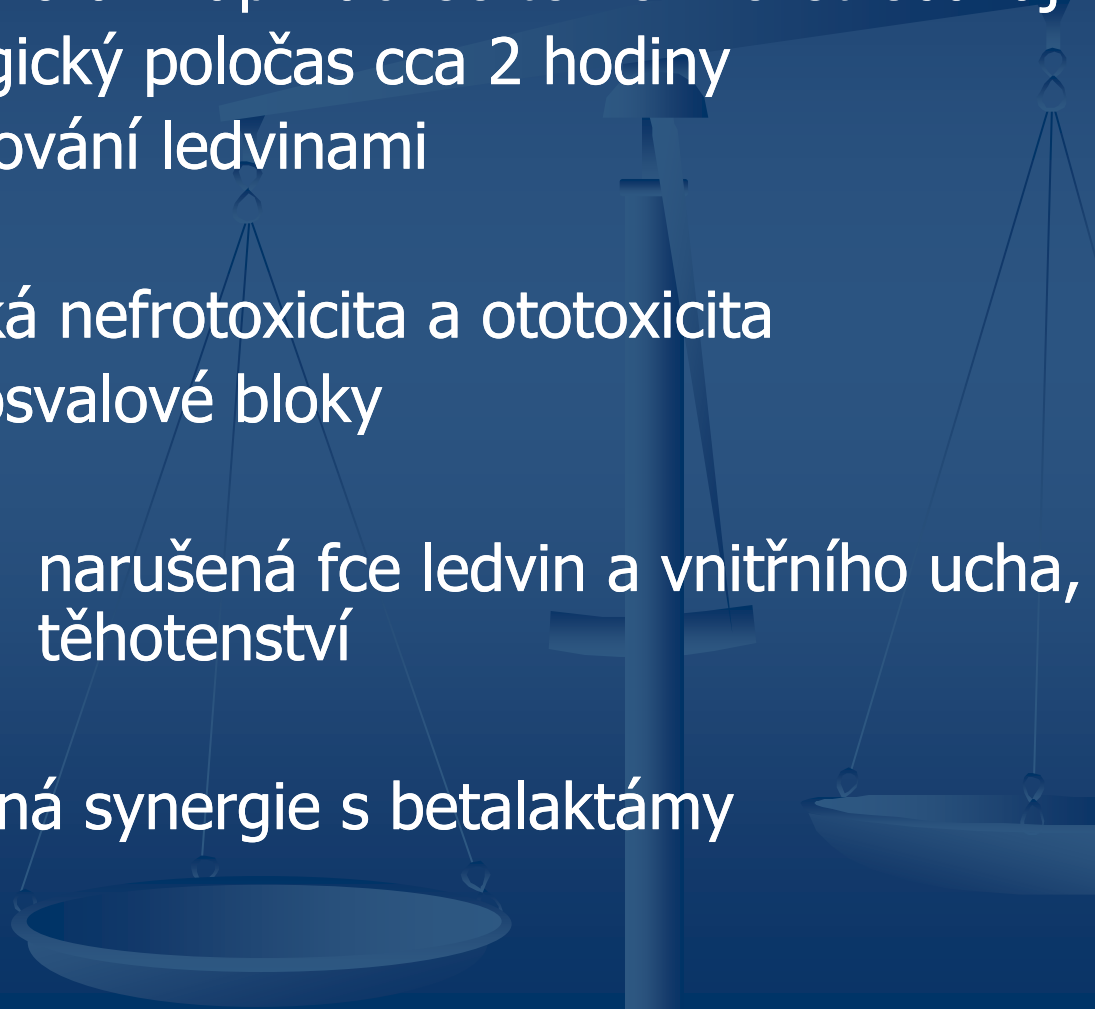
SPEKTRUM PŮSOBENÍ - baktericidní

- enterobakterie, stafylokoky, novější amg působí i na pseudomonády
- nedostatečné působení na streptokoky, hemofily, anaeroby (bakteroidy a klostridia)

REZISTENCE

- produkci enzymů (acetylázy, fosforylázy, adenylázy) a dále v omezení penetrace do buňky (kódují plasmidy)
- zajímavostí je, že **amikacin** má pouze jedno vazebné místo pro tyto enzymy, proto lépe odolává bakteriálním destrukčním enzymům
- **přírozně rezistentní** : kampylobaktery, chlamydie, mykoplazmata, streptokoky, enterokoky, burkholderie

9. 7. AMINOGLYKOSIDY



KINETIKA	po perorální aplikaci se téměř nevstřebávají biologický poločas cca 2 hodiny vyučování ledvinami
TOXICITA	vysoká nefrotoxicita a ototoxicita nervosvalové bloky
KONTRAINDIKACE	narušená fce ledvin a vnitřního ucha, těhotenství
INTERAKCE	výrazná synergie s betalaktámy

9. 7. 1. AMINOGLYKOSIDY ZÁKLADNÍ

STREPTOMYCIN, DIHYDROSTREPTOMYCIN

- STM produkt *Streptomyces griseus*, DHSTM získáván redukcí STM

spektrum působení

- enterobakterie (dle citlivosti), velmi dobrá účinnost na leptospiry, mykobakteria,
- nedostatečné působení na streptokoky, hemofily, anaeroby (bakteroidy a klostridia)

rezistence

- vzniká **jednostupňově** a může vzniknout i v průběhu léčby (dokonce může dojít až k reverzi vyžadující streptomycin jako růstový faktor)
- chromozomálně (snížení reaktivity cíle a impermeabilita) i plasmidově (inaktivující enzymy)
- existuje částečně zkřížená rezistence na streptomycin, neomycin a kanamycin

kinetika

- po perorální aplikaci se téměř nevstřebávají, nedosáhne se tak systémového působení
- po i.m. aplikaci dobré vstřebávání, biologický poločas cca 2 hodiny
- vylučování močí

použití

- celkové a místní infekce citlivými mikroby (humánní - sporadicky)
- penicilin a streptomycin ve veterinární medicíně
- vzájemná inkompatibilita DHSTM a STM

NEOMYCIN, APRAMYCIN

9. 7. 2. AMINOGLYKOSIDY II. GENERACE

KANAMYCIN

- produkt *Streptomyces kanamyceticus*, primárně tříložkový (A,B,C), nejvyšší zastoupení v léčivech složka A (98%).

spektrum působení

- enterobakterie (podle vyšetřené citlivosti),
- stafylokoky (*S. aureus*, *S. intermedius*)

mechanismus účinku

- inhibují syntézu proteinů na úrovni bakteriálních ribozómů, narušuje také permeability cytoplazmatické membrány
- baktericidní

rezistence

- časté, nutno vyšetřit citlivost, existuje částečně zkřížená rezistence na streptomycin, neomycin a kanamycin

kinetika

- po perorální aplikaci se téměř nevstřebávají,
- po i.m. aplikaci dobré vstřebávání maximum v séru za 1 hodinu
- nejvyšší koncentrace v ledvinách a játrech

použití

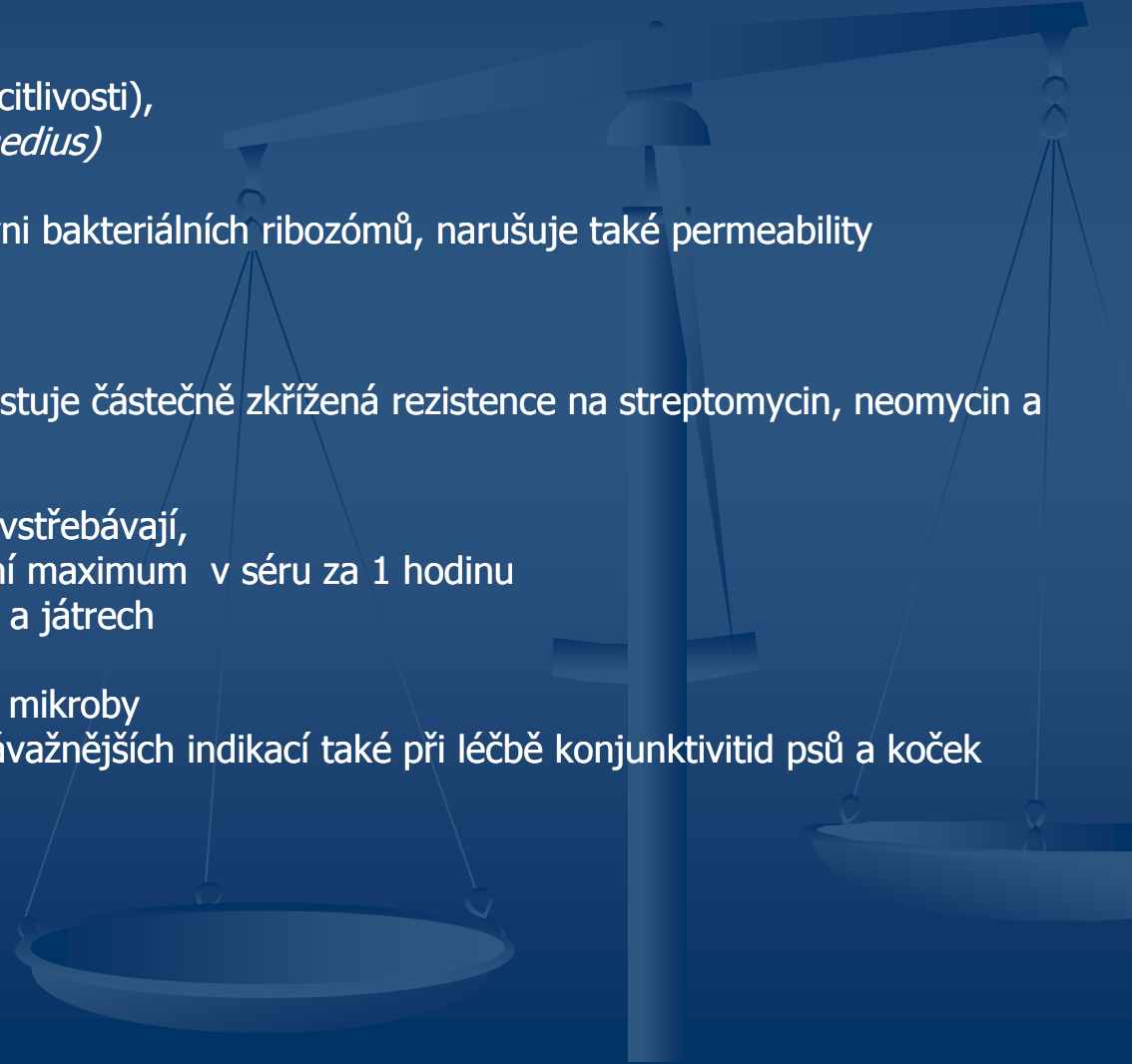
- celkové a místní infekce citlivými mikroby
- ve veterinární medicíně kromě závažnějších indikací také při léčbě konjunktivit psů a koček

toxická

- vysoká nefrotoxicita
- neurotoxicita a ototoxicita

kontraindikace

- narušená fce ledvin
- těhotenství



9. 7. 2. AMINOGLYKOSIDY II. GENERACE

GENTAMICIN

spektrum působení

- účinkuje na *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus vulgaris*, stafylokoky
- méně účinný na některé další enterobakterie např. serácie, yersinie a na pasterely, brucely, gonokoky, salmonely, hemofily aj.

rezistence vznik rezistence v průběhu léčby je vzácný, dnes zejména u nozokomiálních infekcí často rezistentní kmeny

kinetika

- po perorálním podání se vstřebává minimálně,
- průnik do likvoru je velmi nízký
- zčásti přechází do fetálního oběhu, koncentrace v mateřském mléce jsou nízké
- 85 - 95 % se vylučuje v aktivní formě ledvinami (glomerulární filtrací)
- podobně jako ostatní aminoglykosidy se gentamicin vylučuje ve velmi nízkých, ale detekovatelných množstvích ještě za měsíc po skončení léčby (kumuluje se v ledvinách)

použití

- cílená i empirická atb léčba u závažných infekcí (sepsy, endokarditida), v kombinaci s betalaktamem (acylaminopenicilinem nebo cefalosporinem)
- monoterapie infekcí močových cest (zejména při rezistenci G- původce k jiným atb)
- oční infekce, infikovaná poranění, popáleniny malého rozsahu

GENTAMICIN

Nežádoucí a toxické účinky:

- 1. **Poškození vestibulárního aparátu** (závratě, hučení v uších),
 - poškození sluchové percepce (někdy je narušena jen u vysokých tónů, u mluvení ne).
- 2. **Nefrotoxicita** zejména při vysokých dávkách, nebo nedostatečné fci ledvin.
 - Podle novějších poznatků je nebezpečí nefrotoxicity a ototoxicity větší při opakovaných malých dávkách atb, než při jednorázovém podání celé denní dávky.
- 3. **Alergické reakce** (exantémy, kopřivka, edém laryngu) jsou vzácné. Zkřížená alergie s jinými aminoglykosidy.
- 4. **Neuromuskulární blok** při rychlé i.v. injekci vysoké dávky gentamicinu, se zástavou dechu (zvláště při současném podání myorelaxancií a anestetik).

kontraindikace

- pro parenterální podání gravidita
- nepodávat současně s potenciálně nefrotoxickými atb

interakce

- silná synergie s azlocilinem a piperacilinem v účinku na pseudomonády
- s ampicilinem na enterokoky a listerie
- s cefalosporiny na klebsiely
- antagonist a kalcium - glukonát (při zástavě dechu při neuromuskulárním bloku)

zajímavé lékové formy

- **gentamicinové kuličky** (připravené z polymetakrylátu, obsahující kontrastní látku zirkonium - dioxid, kuličky bývají navlečeny na nosiči - tzv. řetízek) používá se např. při postraumatické či chronické osteomyelitidě, u infikovaných osteosyntéz, nebo v čelistní chirurgii, či při chirurgii rukou.
- **Kostní cement** s obsahem **gentamicinu pro endoprotézy**, kdy se gentamicin v místě implantátu uvolňuje a snižuje tak riziko infekc

9. 7. 3. AMINOGLYKOSIDY III. GENERACE

AMIKACIN

- Semisyntetický derivát kanamycinu

spektrum působení

- širší spektrum než gen, tob a net , inhibuje i kmeny R na gen - *E.coli*, klebsiely, protee, providencie, acinetobaktery, *Citrobacter freundii* a také *Staphylococcus aureus.*, citlivé jsou také četné mykobakterie a *Nocardia asteroides*.
- Na *Pseudomonas aeruginosa* a enterobaktery působí v synergii s azlocilinem a piperacilinem.
- Slabá je citlivost pneumokoků, hemofilů, streptokoků. není účinný na *Stenotrophomonas maltophilia* a *Burkholderia cepacia*.

rezistence

- vývoj rezistence během léčby není tak vzácný, jak se dříve uvažovalo, částečná zkřížená nebo jednostranná i oboustranná rezistence s jinými amg byla také popsána

kinetika

- po perorálním podání je absorpce velmi nízká
- vazba na plazmatické bílkoviny odpovídá 4 - 10 %
- průnik do likvoru je nižší , ale při bakteriální meningitidě narůstá až na 50 %
- vylučuje se močí
- proniká přes placentu a hromadí se v plodové vodě

AMIKACIN

použití

- závažné infekce způsobené především gramnegativními tyčinkami (zvláště je-li potvrzena R na gen a C na ami),
- iniciální terapie sepsí a orgánových infekcí (zejména u maligních nádorových onemocnění, leukémii),
- peritonitida, sepe novorozenců, kojenecká meningitida, vždy však v synergistické kombinaci
- Použití je též u infekcí *Mycobacterium avium* -intracelulare u pacientů s AIDS

nežádoucí účinky:

- **nefrotoxicita:** v moči se objevuje bílkovina, buňky, cylindrické válce, u normálně fungujících ledvin jsou změny reversibilní
- **ototoxicita:** poruchy sluchu, závratě, většinou až při větších dávkách
- **neurotoxicita:** neuromuskulární blok (nejčastěji při rychlé i.v. aplikaci) s dýchacími problémy, dále je nutná opatrnost při současném podávání anestetik a myorelaxancií a infúzi většího objemu citrátové krve (souvisí s vyvázáním kalcia citrátem)
- při intoxikaci je dialyzovatelný, u novorozenců i výměnná transfúze

kontraindikace

- těhotenství
- velká opatrnost při renální insuficienci, poruchách sluchu

interakce

- synergie s protipseudomonádovými betalaktámy (z řad penicilínů i cefalosporinů)

9. 8. AMINOCYKLITOLY

SPEKTINOMYCIN

Antibiotikum příbuzné s amg, širokospektré, ale s poměrně slabou účinností

SPEKTRUM PŮSOBENÍ

- dobrý účinek na pyogenní hemolytické streptokoky a stafylokoky, rezistentní jsou však enterokoky, viridující streptokoky a listerie, citlivé jsou také gonokoky a ureaplasmy
- z gramnegativů jsou relativně citlivé hemofily, při vyšší dávce také *E.coli*

mechanismus účinku

- blokáda bakteriální proteosyntézy, v terapeutických dávkách bakteriostatický

rezistence

- rychlý jednodušňový nástup rezistence
- zkřížená rezistence k erytromycinu, tylosinu

kinetika

- po perorálním podání se nevstřebává
- vazba na plazmatické bílkoviny je nízká
- močí se vyloučí více než 80 % podané dávky

použití

- při kapavce (i jednorázově) - dnes se už málo užívá
- ve veterinární medicíně je často využíván v kombinaci s linkomycinem u respiračních infekcích, ev. Při infekcích GIT

kontraindikace

- raději nepodávat novorozencům a těhotným

interakce

- s linkomycinem v kombinaci - terapeutické použití

9. 9. MAKROLIDY

- Chemicky **makrocyclický laktonový kruh**, na který jsou navázány glykosidicky neutrální cukry nebo aminocukry, jednotlivé makrolidy se odlišují velikostí laktonového kruhu (14 - 16 atomů),
- substituované deriváty s podobným mechanismem účinku se nazývají **azalidy**.
- jedno z nejúčinnějších anthelmintik **ivermectin**.
- mohou pronikat do **intracelulárních** prostor buněk (např. do **granulocytů nebo makrofágů**). Tím se vysvětluje špatná korelace mezi sérovými koncentracemi makrolidů a jejich terapeutickým účinkem.
- Pro hodnocení účinku makrolidů má tedy největší význam posouzení klinického stavu nemocného.
- Makrolidy se nedoporučuje podávat při nemocničních infekcích

9. 9. 1. MAKROLIDY I. GENERACE

ERYTROMYCIN, SPIRAMYCIN, TYLOSIN

ERYTROMYCIN

spektrum působení

- **velmi citlivé** jsou streptokoky, pneumokoky, *Bordetella pertusis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia trachomatis*, *Actinomyces israeli*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*

mechanismus účinku

- působí na ribozómy a zasahuje tak proteosyntézu, v terapeutických c. bakteriostatický

rezistence

- většinou plasmidy, snížení reaktivnosti cíle G + bakterií, jde o metylaci na ribozómech, takže erytromycin se nemůže navázat
- primární rezistence streptokoků a pneumokoků není vzácným jevem, ještě častější je u stafylokoků (20 - 40 %), enterokoků je až 50 % rezistentních,
- gonokoky rezistentní na pnc bývají rezistentní i na erytromycin,
- zkřížená rezistence je známa s ostatními makrolidy (např. také s veterinárním tylosinem) a s klindamycinem,
- rychlý vývoj sekundární rezistence (u stafylokoků) - riskantní je tedy velké používání makrolidů v nemocnici

ERYTROMYCIN

kinetika

- stupeň absorpce kolísá (důležitá je galenická forma odolná vůči nízkému pH v žaludku - u perorálních),
- navíc se u některých forem (např. stearátu) liší i interindividuálně,
- až 60 % se váže na plazmatické bílkoviny, dobře se distribuuje extra i intracelulárně
- tkáňové koncentrace dosahují asi poloviny plazmatických koncentrací
- malý průnik do likvoru, v mateřském mléce až 50 %
- vylučování je dáno charakterem přípravku - žlučí 20 - 30 %, močí se vyloučí 2 - 15 %
- intenzivní je metabolická přeměna antibiotika na antibakteriálně neúčinný N- metyleromycin

použití

- akutní bakteriální infekce HCD
- mykoplazmatická, chlamydiová pneumonie (ev. Spojená s konjunktivitidou)
- kožní infekce (včetně acne vulgaris)
- **lék volby** pertusse a legionářská nemoc
- **při alergii na pnc indikován** u spály, erysipelu, difterie
- nesprávné indikace : osteomyelitis, sepse, ne na ornitózy

nežádoucí účinky :

- **poruchy GIT** - bolesti, nevolnosti až průjemovitá stolice
- - pozor na selekci *Clostridium difficile* a pseudom.kolitidu
- **kožní exantémy** - jako alergické reakce
- **intrahepatální cholestáza** - simulovaná žlučnicková kolika, pankreatitida, ale jen příznakově, příznaky se objevují po 2-3 týdenní léčbě u dospělých erytromycinem ve formě laurylsulfátu
- **jabatní poruchy** - zvýšení aktivity transamináz

kontraindikace

- nepoužívat při jaterním onemocnění

Pozn. při terapii se stále více vytlačován modernějšími makrolidy (klaritro-, roxitro- a azitromycinem)

9. 9. 2. MAKROLIDY II. GENERACE

JOSAMYCIN, KLARITROMYCIN, ROXITROMYCIN

spektrum působení

- **josamycin** jako u ery, navíc působí na *Bordetella pertussies* a *Mycoplasma pneumoniae*, na stafylokoky, streptokoky, pneumokoky a hemofily má účinek slabší než erytromycin
- **klaritromycin** obdobně jako ery, silněji na *Legionella pneumophila*, *Chl. trachomatis*, *Chl. pneumoniae*, *Mycobacterium avium – intracelulare* a mykobakterie, na hemofily působí velmi slabě
- **roxitromycin** jako ery, část kmenů *Haemophilus influenzae* je rezistentních

mechanismus účinku účinkují na proteosyntézu

rezistence zkřížená rezistence s ostatními makrolidy

použití

- **josamycin** obdobně jako ery (ne na hemofilové infekce – většina kmenů je rezistentních)
- **klaritromycin** jako perorálně podaný ery, *Mycobacterium avium –intracellulare*. (často při AIDS)
Zajímavé je jeho účinné působení při léčbě lepry
- **roxitromycin** - v podstatě stejně jako erytromycin, indikovány jsou mykoplazmové a chlamydiové infekce

kontraindikace

- snížená fce jater
- s roxitromycinem nepodávat léky obsahující ergotamin

9. 9. MAKROLIDY

9. 9. 3. AZALIDY

AZITROMYCIN

stabilita vůči kyselému pH

spektrum působení

- je obdobné jako u ery, ale širší o účinek na *E.coli*, *Yersinia enterocolitica*, salmonely, shigely, má také vyšší účinek na *Haemophilus influenzae*, na moraxely 4x vyšší a na gonokoky až 8 x vyšší než erytromycin. Nižší účinek má naopak na kmeny *Staphylococcus aureus a epidermidis*.

mechanismus účinku

- inhibice translokace při proteosyntéze

kinetika

- ve tkáních monohonásobně vyšší koncentrace než v plazmě
- močí se vyloučí 3 - 10 %, v důsledku dobré distribuce a neobyčejně významné kumulace antibiotika ve tkáních a pro dlouhý biologický poločas je azitromycin vylučován močí ještě čtvrtý den po podání

použití

- bakteriální infekce dýchacích cest (zejména bronchitis, purulentní otitis media - hemofilové)
- negonokoková uretritis, infekce listeriemi (kromě meningitis),
- možný dobrý účinek v léčbě toxoplasmózy

9. 9. MAKROLIDY

9. 9. 4. TRIAMILIDY

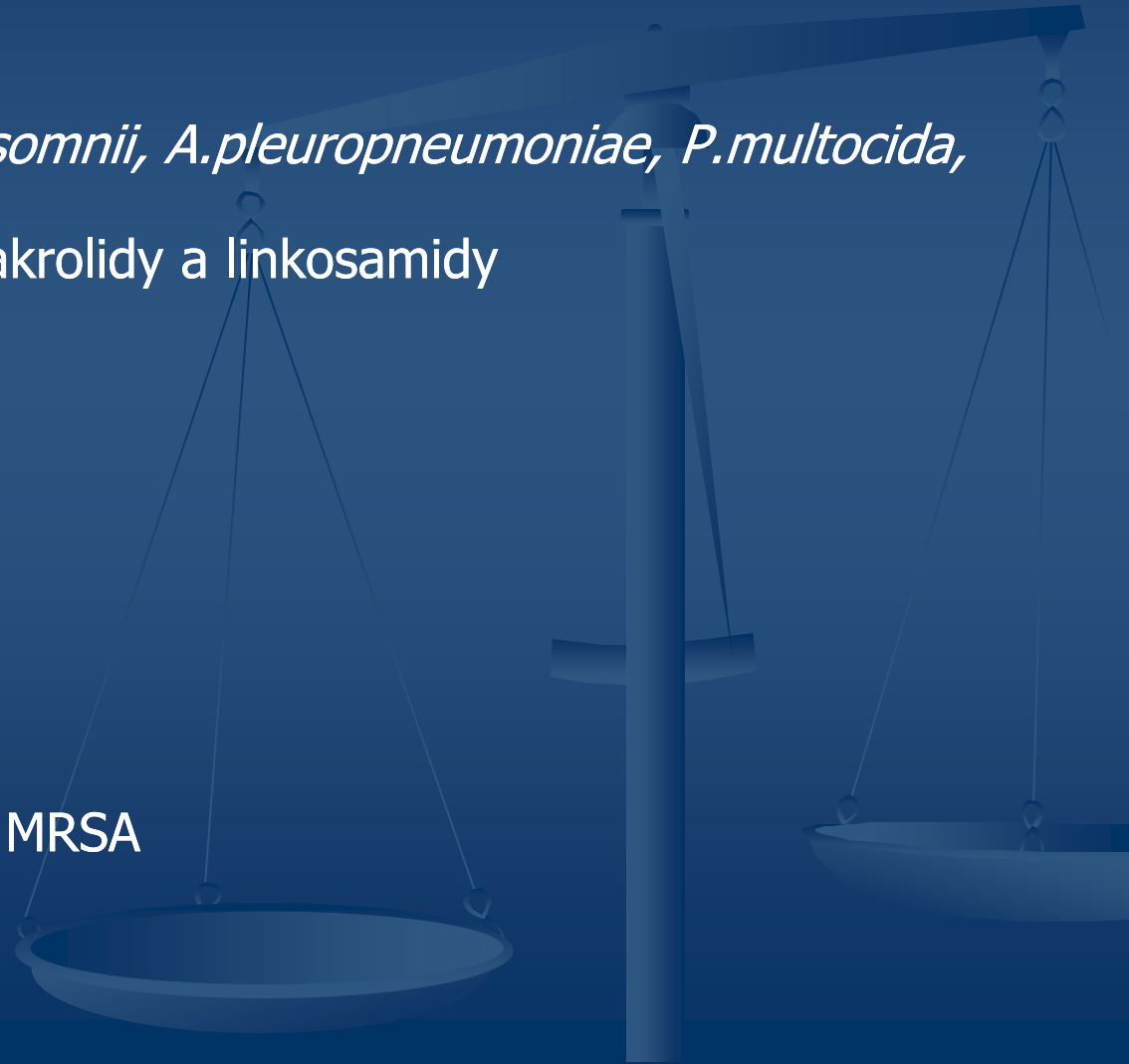
TULATHROMYCIN

- nově registrován (2004)
- citlivé *M.haemolytica*, *H.somnii*, *A.pleuropneumoniae*, *P.multocida*, *M. hyopneumoniae*
- R zkřížená s ostatními makrolidy a linkosamidy

9. 9. 4. KETOLIDY

TELITHROMYCIN

- Nové humánní atb
- Inhibuje proteosyntézu
- Citlivé G+ i G-, R většina MRSA



9. 10. LINKOSAMIDY

velmi odlišná chemická struktura od makrolidů, ale z hlediska mechanismu účinku a spektra mají mnoho společného

LINKOMYCIN KLINDAMYCIN

spektrum působení

- především G + aerobní i anaerobní, z G - mykoplazmata a leptospiry, necitlivé G - anaeroby

mechanismus účinku

- na proteosyntézu, zasahují ribozómy, v nižších dávkách bakteriostatický, ve vyšších dávkách i baktericidní účinek

rezistence

- **linkomycin** - rezistence kódovaná především plasmidy, vzniká relativně rychle, příčinou je snížení reaktivnosti cíle (ribozómů)
- u stafylokoků **sdířený typ rezistence : makrolidy - linkosamidy - streptogramin**
- **klindamycin** - rezistentní klostridia (jiná než *C. perfringens*), enterokoky, listerie, neisserie,
- hemofily, asi 3 % rezistentních staf (někdy i spolu s OXA R), pneumokoky necitlivé na pnc jsou většinou R i na klindamycin
- - částečná zkřížená rezistence s makrolidy

použití

- prokázané nebo suspektní anaerobní infekce (empyém, ovariální absces, peritonitis, abscesy pánve, endometritis)
- stafylokokové infekce rezistentní na pnc (někdy i na oxa)
- perorální léčba stafylokokové osteomyelitis
- toxoplasmóza u pacientů s AIDS

toxicita

- 5- 20 % obtíže GIT (průjmy, nevolnosti až zvracení)
- vážnou komplikací je **pseudomembranózní kolitida** (lze ji terapeuticky zvládnout vankomycinem nebo metronidazolem, které je nutno nasadit rychle při prvních příznacích, průjmu, krve a hlenu ve stolici, event. potvrdit kultivací)

kontraindikace

- těhotenství, kojencům nepodávat parenterálně (mohlo by dojít k edémům a dechovým poruchám)

interakce

- ve veterinární medicíně se **linkomycin** podává prasatům, drůbeži, psům a kočkám a to také v kombinaci se spektinomycinem nebo gentamicinem, **klindamycin** je však určen pouze pro psy

9. 11. ANSAMYCINY

- Skupina antibiotik izolovaných z kmenů *Nocardia mediterranei*

RIFAMPICIN

spektrum působení

- **výrazně citlivé** - mykobakterie (*M. tuberculosis*) i lepra, grampozitivní mikroorganismy (stafylokoky, enterokoky, streptokoky), bakteroidy, gonokoky a meningokoky, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, bruceley.

mechanismus účinku

- inhibice bakteriální RNA–polymerázy, mikroorganismy v růstové fázi=> výrazně baktericidní účinek

rezistence

- primární rezistence u *M. tuberculosis* v Evropě vzácná, u nemocných AIDS i rezistentní kmeny
- **jednostupňová rezistence** (streptomycinový typ) u stafylokoků, meningokoků, gonokoků, u mykobakterií je vývoj pomalý a vzniká až po mnohotýdenní terapii
- nepopsána zkřížená rezistence s ostatními antituberkulotiky

kinetika

- je silně lipofilní - dobře difunduje do tkání - do plic, ledvin, nadledvin, jater - $c > c$ v krvi
- penetrace do buněk výborná, velmi aktivní v leukocytech, usnadňuje fagocytózu a usmrcení bakterií ve fagozomech
- sliny, sputum, stolice, moč naoranžovělé (v průběhu terapie)
- hlavní metabolit je antibakteriálně účinný
- 40 % se vylučuje žlučí, 30 % močí

použití

- první volba - tuberkulóza ve všech stádiích (v prvotním stádiu v kombinaci s izoniazidem, streptomycinem, etambutolem)
- infekce citlivými atypickými mykobakterií, leprou
- často je rifampicin používán v kombinaci s vankomycinem při provádění náhrad srdečních chlopní
- lék účinný při legionářské nemoci, brucelózy
- antibiotikum volby při meningokokové a hemofilové meningitidě

RIFAMPICIN

toxická

- zvýšení aktivity transamináz, vzestup hladiny bilirubinu - výjimečně až jaterní dystrofie
- vzácně poruchy GIT, kožní poruchy (pigmentace, otoky v obličeji, svědění)
- přechodná trombocytopenie nebo neutropenie
- poruchy CNS - ataxie, ospalost, poruchy vidění, svalová slabost, bolesti končetin
- zajímavostí je, že při terapii může dojít k zakalení očních čoček

kontraindikace

- akutní hepatitis, závažné poruchy jaterních funkcí, ikterus
- těhotenství (musí být před začátkem terapie vyloučeno)

interakce

- synergie s erytromycinem, kyselinou fusidovou, tetracykliny, chinolony a trimetoprimem
- synergie s dalšími antituberkulotiky (viz výše)
- tím, že funguje jako induktor jaterních mikrozomálních enzymů - zkracuje tak biologický poločas rozpadu řady farmak, snižuje účinek některých antikoagulancií, antidiabetik, digitoxinu, prednizonu, kortikosteroidů a perorálních kontraceptiv.
- S ketokonazolem zvyšuje riziko hepatotoxicity
- U metadonově závislých zvyšuje riziko abstinenčních příznaků
- Ve veterinární medicíně se jedná o přípravky s indikačním omezením s uplatněním především při terapii mastitid krav

9. 12. BAMBERMYCINY

FLAVOFOSFOLIPOL

- je produkován plísněmi při aerobní fermentaci, není příbuzný s žádným jiným antibiotikem

spektrum působení

- antimikrobní účinek na G + bakterie, stimulační působení na růst zvířat

mechanismus účinku

- obdobně jako penicilin

kinetika

- po aplikaci per os se v GIT nevstřebává, vylučuje se z organismu nemetabolizován
- (v půdě je degradován specifickými mikroorganismy, do rostlin se nevstřebává)

použití

- u zvířat jako stimulátor růstu (dnes již zakázán)

9. 13. KOMPLEX STAFYLOMYCINŮ - PEPTOLIDY

STREPTOGRAMINY

■ pristinamycin

- perorální lék používaný u stafylokokových infekcí, infekcí streptokoky a pneumokoky, na enterokoky účinkuje jen slabě, účinkuje také na gardnerely, legionely a některé hemofily

■ dalfopristin, quinupristin

- směsí streptograminu A (dalfopristin) a B (quinupristin) v určitém poměru

spektrum působení

- gram pozitivních mikroorganismů, včetně kmenů *Streptococcus pneumoniae*, meticilin
- rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* a vankomycin rezistentních kmenů *Enterococcus*
- *faecium*. Nepůsobí proti *Enterococcus faecalis*, gramnegativním a anaerobním
- Mikroorganismům

mechanismus účinku

- Způsobuje komplexní inhibici syntézy proteinů na bakteriálních ribozómech
- Díky synergickému působení dalfopristinu s quinupristinem vykazuje baktericidní, popř.
- bakteriostatický efekt Vyznačuje se několikahodinovým postantibiotickým efektem.

použití

- Nozokomiální pneumonie a infekce kůže a měkkých tkání způsobené polyrezistentními
- gram pozitivními citlivými mikroorganismy, infekce vankomycin rezistentními kmeny
- *Enterococcus faecium*.

Nežádoucí účinky :

- Velmi často lokální reakce v místě aplikace, dále nauzea, průjem, zvracení, vyrážka, svědění a bolesti hlavy.

9. 13. KOMPLEX STAFYLOMYCINŮ - PEPTOLIDY

VIRGINIAMYCIN

- směs dvou cyklických laktonových peptolidů označovaných jako faktor M1 a S

spektrum působení

- G + bakterie - zejména stafylokoky a klostridie
- G- citlivé *Brachyspira hyodysenteriae* a *Brachyspira pilosicoli*

mechanismus účinku

- oba faktory mají samostatný bakteriostatický účinek, při jejich synergii vede až k baktericiditě

rezistence

- existuje úplná zkřížená rezistence mezi virginiamycinem, pristinamycinem a dalfopristi-quinupristin komplexem

použití

- býval používán jako stimulant růstu u zvířat (byl však zakázán pro možné nebezpečí rezistence a jejího přenosu ze zvířecího rezervoáru, zejména pak s ohledem na to že pristinamycin je zálohou při léčbě vankomycin rezistentních kmenů)

9. 14. DITERPENY

PLEUROMUTILINY – veterinární specifika

- TIAMULIN

- VALNEMULIN

- je bakteriostatický, se širokým spektrem aktivity

Rezistence - vzniká snadno při pasážování bakterií, většinou chromozomální mutace

- existuje jednostranná zkřížená rezistence s tylosinem

Kinetika

- lipofilní, proto proniká dobře bariérami, koncentrace ve tkáních je několikanásobně vyšší než v séru, u monogastrických zvířat je po perorálním podání dobře absorbován, u ruminantů je inaktivován rumen florou.

Použití

- Léčba dyzenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae* a komplikované *Fusobacterium spp.* a *Bacteroides spp.*
- Léčba komplexu enzootické pneumonie prasat způsobené *Mycoplasma hyopneumoniae* a komplikované sekundární bakteriální infekcí.
- Léčba artritidy způsobené *Mycoplasma hyosynoviae*.

toxicita

- po orálním podání se může u prasat objevit akutní dermatitis s erytémy, intenzivní svědění