

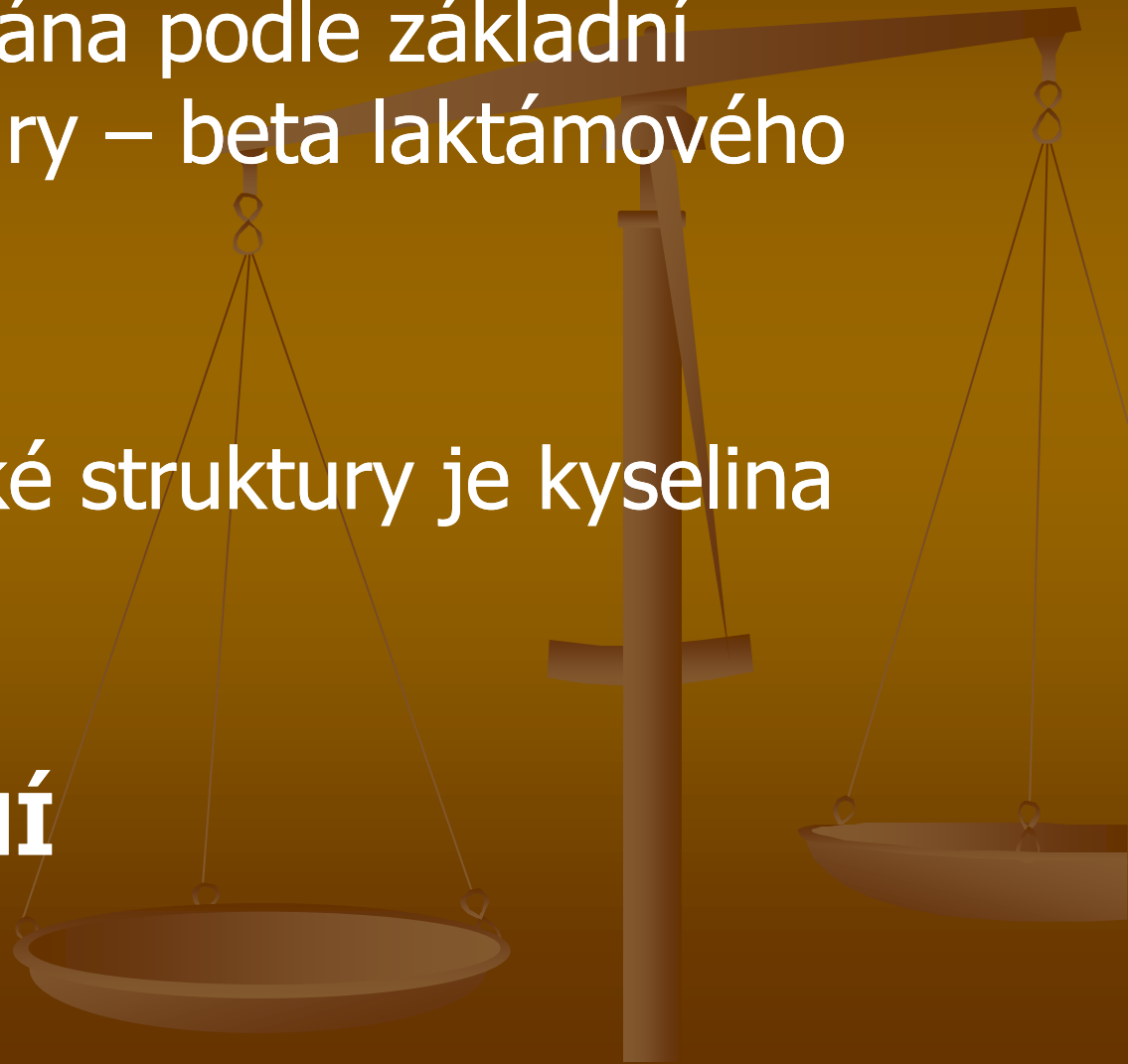
# Betalaktamová antibiotika



**PENICILINY**

# PENICILINY

- Skupina je nazvána podle základní stavební struktury – beta laktámového kruhu
- Jádrem chemické struktury je kyselina penicilánová
- **BAKTERICIDNÍ**



# PENICILINY

## mechanismus účinku

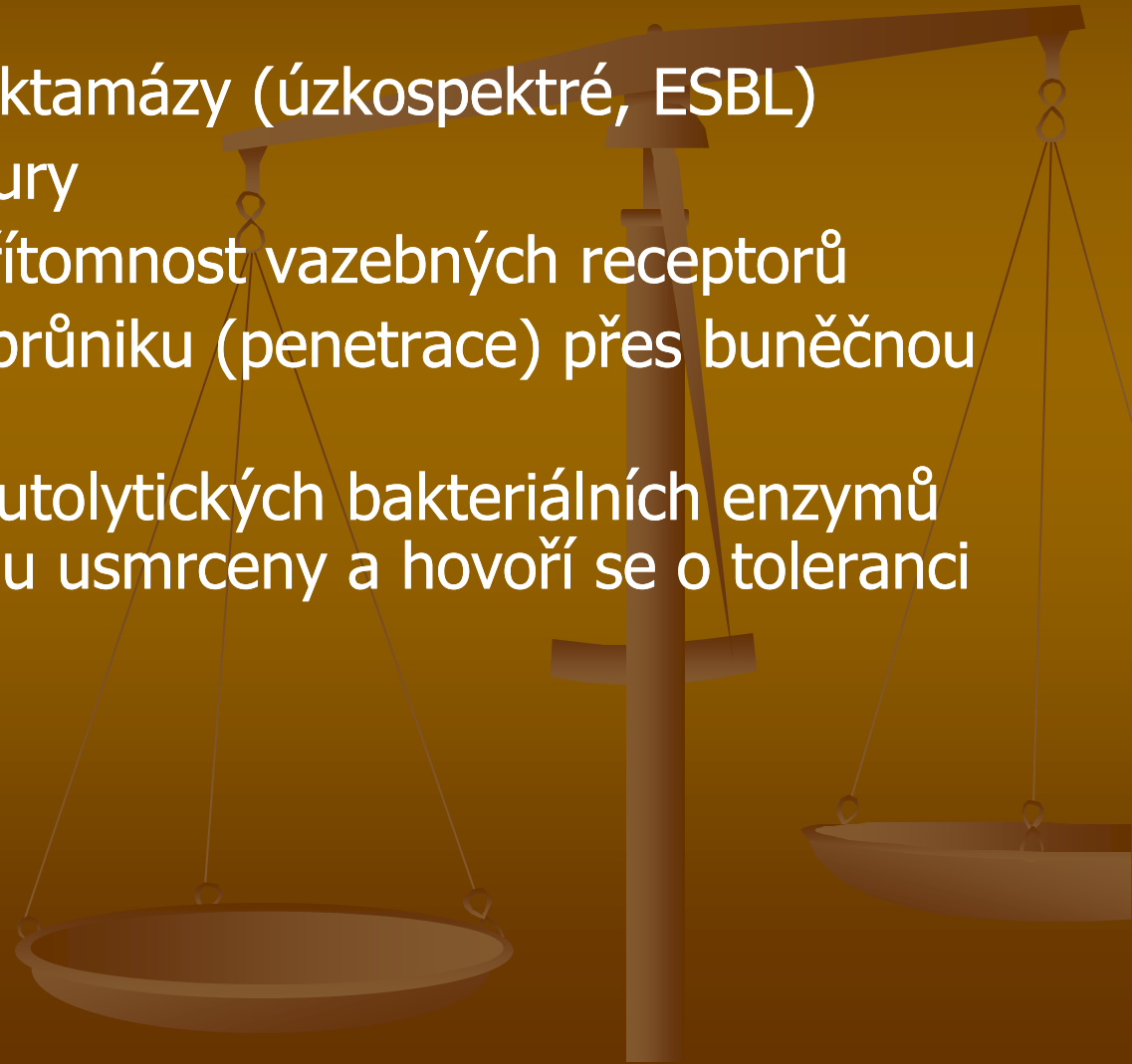
základní princip shodný pro celou skupinu

- účinek na buněčnou stěnu
- účinek na rostoucí buňky
- zasahují na úrovni bakteriálních peptidoglykansyntetáz,
- úloha PBP (penicillin binding proteins) při průniku do buňky
- rozdíly v penetraci příčinou odlišného působení amino a benzyl penicilínů na G- a G+

# PENICILINY

## rezistence

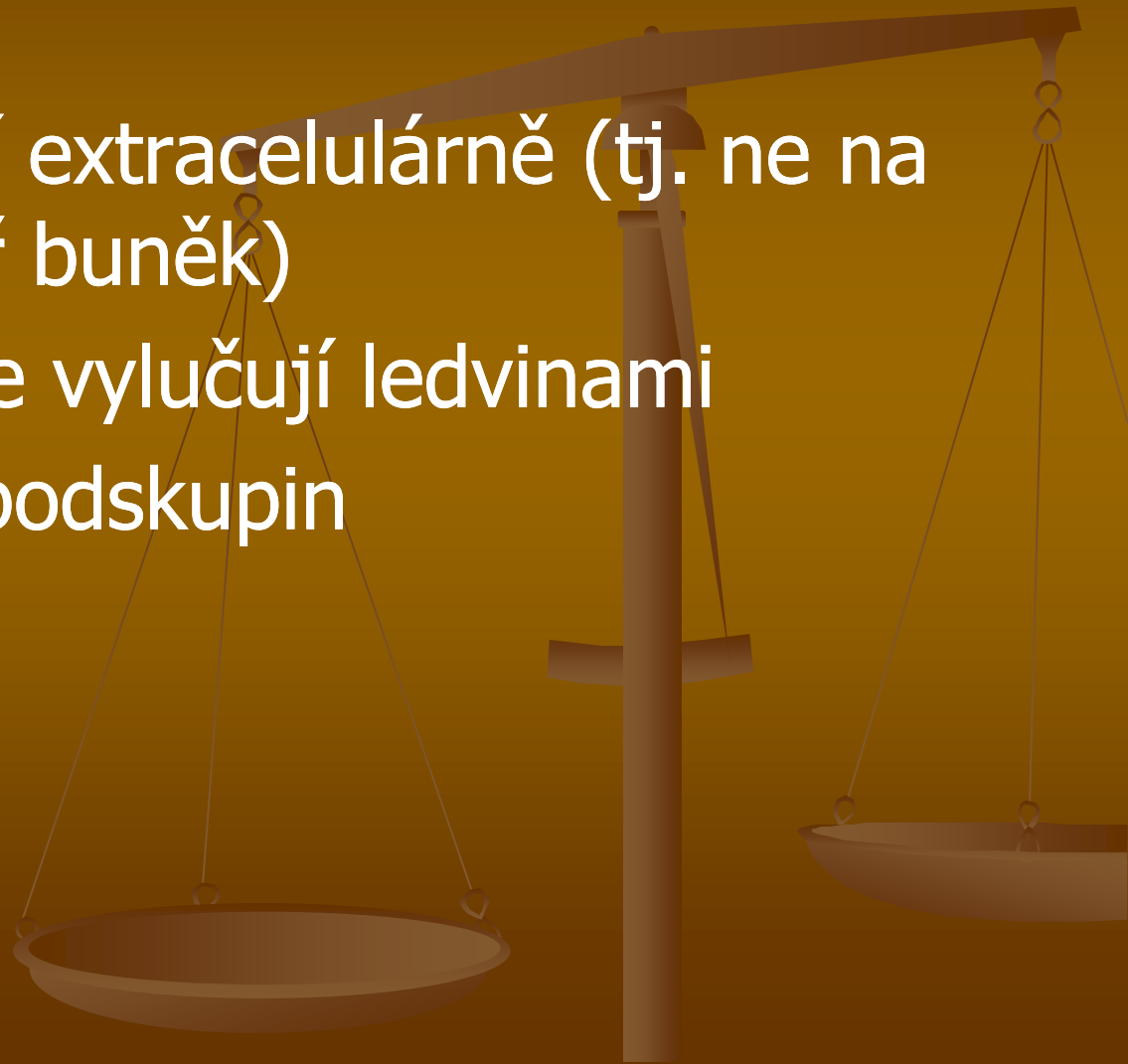
- více mechanismů :
- enzymatický – betalaktamázy (úzkospektré, ESBL)
- redukce cílové struktury
- modifikace PBP, nepřítomnost vazebných receptorů
- narušení schopnosti průniku (penetrace) přes buněčnou stěnu
- chybějící aktivizace autolytických bakteriálních enzymů v b.s.(bakterie nejsou usmrceny a hovoří se o toleranci k pnc)



# PENICILINY

## kinetika

- obecně působí extracelulárně (tj. ne na bakterie uvnitř buněk)
- z organismu se vylučují ledvinami
- specifikace u podskupin



# PENICILINY

## použití

### přednosti použití :

- baktericidita
- dobrá snášenlivost široké terapeutické rozmezí (různá onemocnění)
- možnost kombinace s betalaktamázy inhibitory stupňuje účinek
- žádný nebo pomalý vznik rezistence během léčby

### nedostatky použití :

- nedostatečně široké spektrum nutné pro empirickou terapii
- nedostatečná odolnost vůči např. ESBL
- nebezpečí senzibilizace, alergie až anafylaxe
- krátký biologický poločas

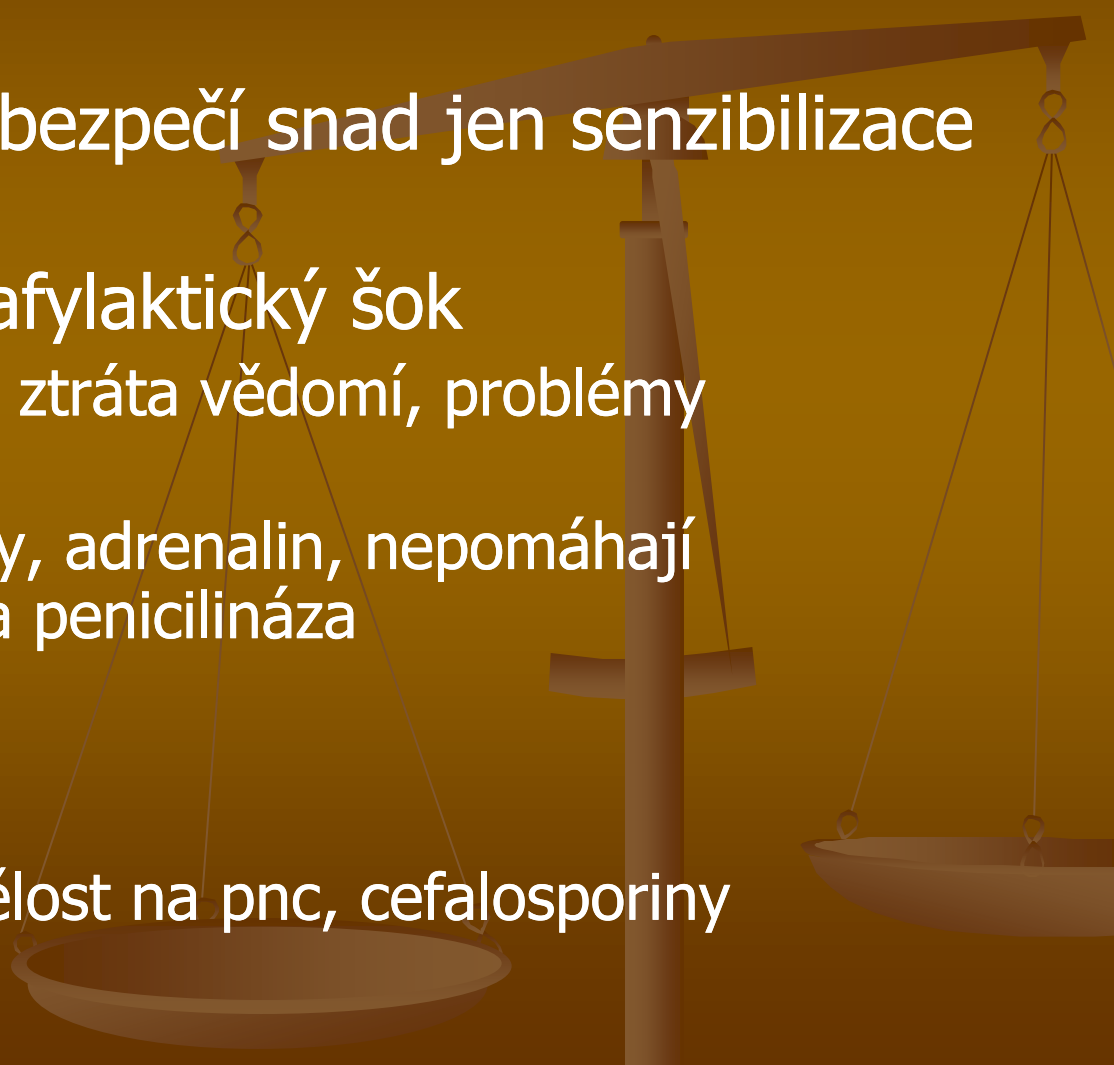
# PENICILINY

## toxicita

- málo toxická, nebezpečí snad jen senzibilizace a alergie
- velmi vzácně anafylaktický šok
  - projevy kolapsu, ztráta vědomí, problémy s dýcháním
  - terapie kortikoidy, adrenalin, nepomáhají antihistaminika a penicilináza

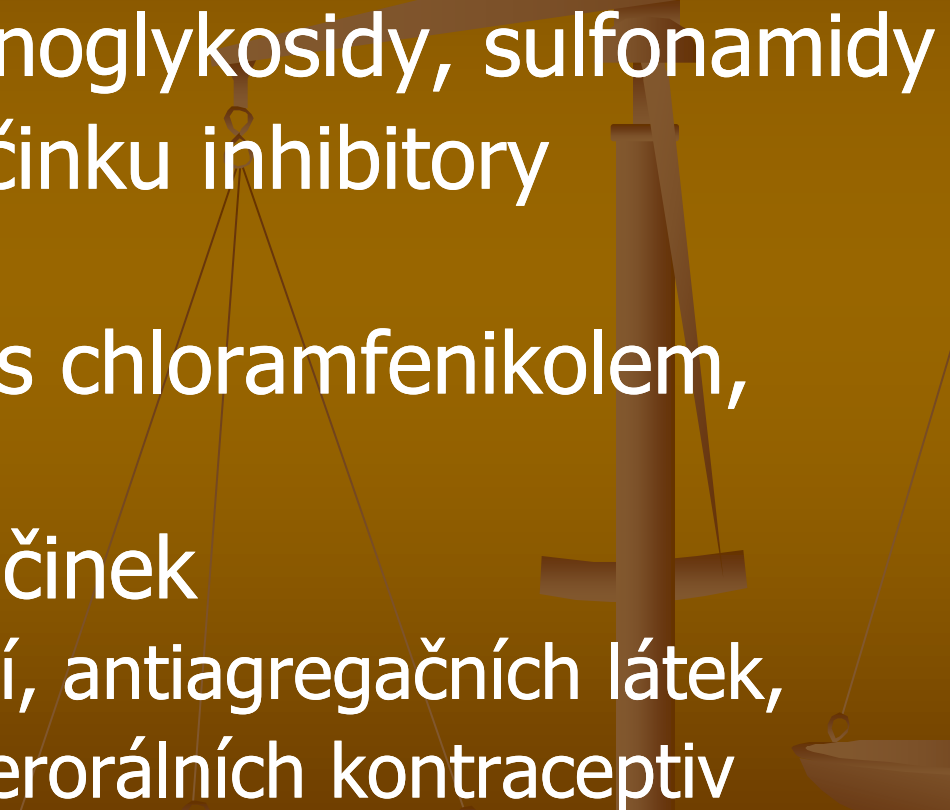
## kontraindikace

- obecně přecitlivělost na pnc, cefalosporiny



# PENICILINY

## interakce

- synergie s aminoglykosidy, sulfonamidy
  - potencování účinku inhibitory betalaktamázy
  - antagonismus s chloramfenikolem, tetracykliny
  - antagonizuje účinek
    - antikoagulancií, antiagregačních látek,
    - vzácně také perorálních kontraceptiv
- 



# 1.1. PENICILINY

## ■ Úzkospektrální (základní) peniciliny

### ■ Benzylpenicilin a jeho soli a estery

#### ■ BENZYLPENICILIN (penicilin G)

##### použití

- **místní i orgánové infekce** citlivými mikroorganismy (flegmóny, abscesy, rány, pneumonie, infekce očí, uší, dýchacího a močového ústrojí, u zvířat mastitis, záněty dělohy a porodních cest)
- **celkové infekce jen při prokázané citlivosti !!!** (sepsy, pyémie) a většinou ne monoterapeuticky
- **speciální infekce**
  - **lidé** (syfilis, kapavka, diftérie, spála, angína streptokoková, revmatická horečka, subakutní endokarditis, meningitis, tetanus, plynatá sněť)
- **lék volby u lymeské boreliózy**
  - **zvířata** (červenka prasat, hřiběcí, pyelonefritida)
- **aplikace nutná opakovaně několikrát denně (většinou intervaly 4-6 hodin, u kojenců až 8 hodin)**

# 1.1. PENICILINY

## ■ Úzkospektré (základní) peniciliny

### ■ Benzylpenicilin a jeho soli a estery

#### ■ PROKAINBENZYLPENICILIN

- Vlastnosti obdobné benzpnc
- parenterálně aplikovaný – vytvoření rezervy z ní pak uvolňován pomaleji volný benzylpnc, účinná hladina v krvi tak až po dobu 24 hodin
- vylučování ledvinami a žlučí pomalejší

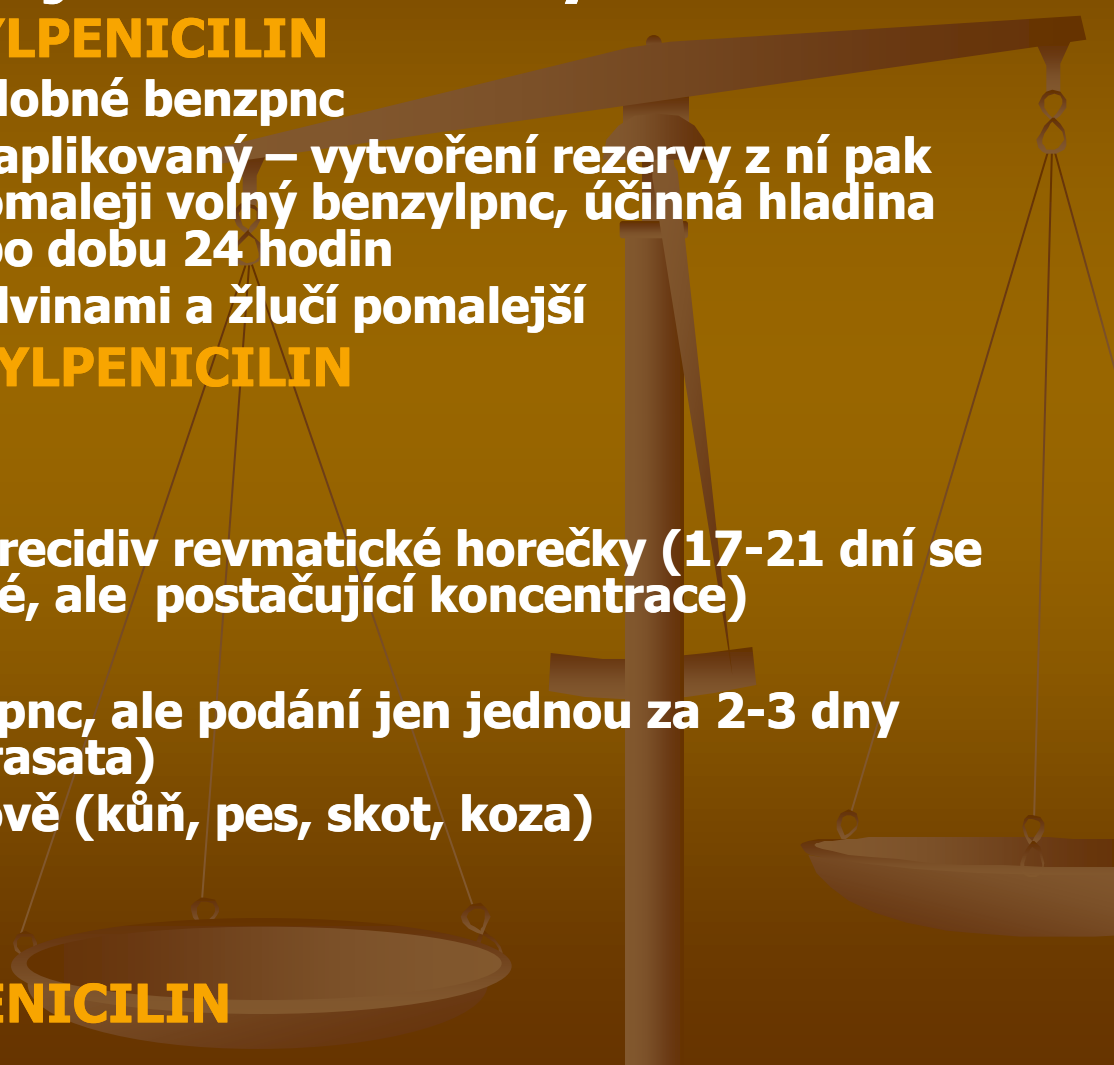
#### ■ BENZATINBENZYLPENICILIN

##### použití

- u lidí
  - prevence recidiv revmatické horečky (17-21 dní se udrží nízké, ale postačující koncentrace)
- u zvířat
  - jako benzpnc, ale podání jen jednou za 2-3 dny (ovce a prasata)
  - jednorázově (kůň, pes, skot, koza)

#### ■ PENETHACILIN

#### ■ BENETHAMINPENICILIN



# 1.1. PENICILINY

## ■ Úzkospektrální (základní) peniciliny

### ■ Fenoxypeniciliny

#### ■ FENOXYMETHYLPENICILIN (PENICILIN V)

- acidostabilní, lze podávat perorálně
- **lehčí průběh infekcí** způsobených citlivými bakteriemi (angína strep., spála, erysipel, periodontální a jiné zubní infekce, profylaxe endokarditidy)
- **neužívat** na meningitidy, sepse, endokarditidy a jiné život ohrožující infekce
- kombinace s kyselinou askorbovou zvyšuje vstřebávání

# 1.1. PENICILINY

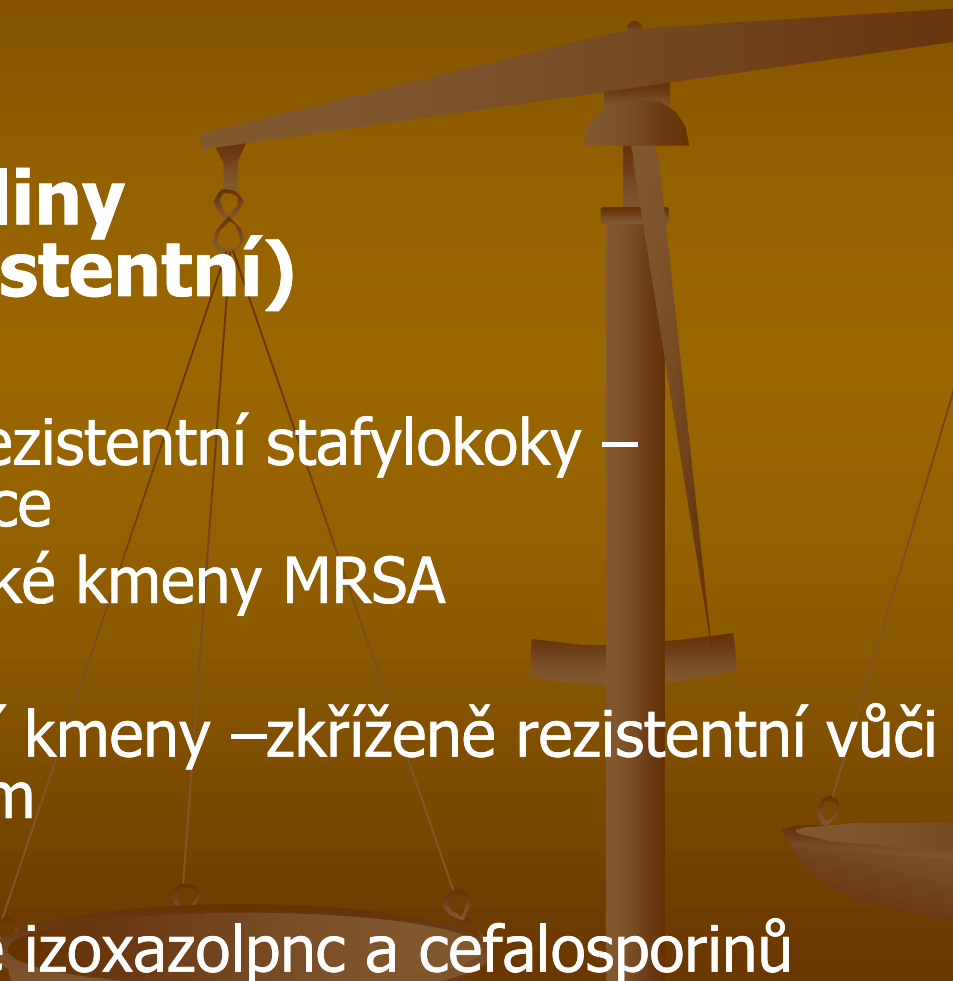
- **Úzkospektrální antistafylokokové peniciliny**
- **Isoxazolympeniciliny (penicilinázarezistentní)**
  - semisynteticky připravované penicilináza rezistentí antistafylokokové
  - stabilní i v kyselém prostředí – lze proto podávat i perorálně

OXACILIN  
NAFCILIN  
METICILIN

KLOXACILIN  
DIKLOXACILIN

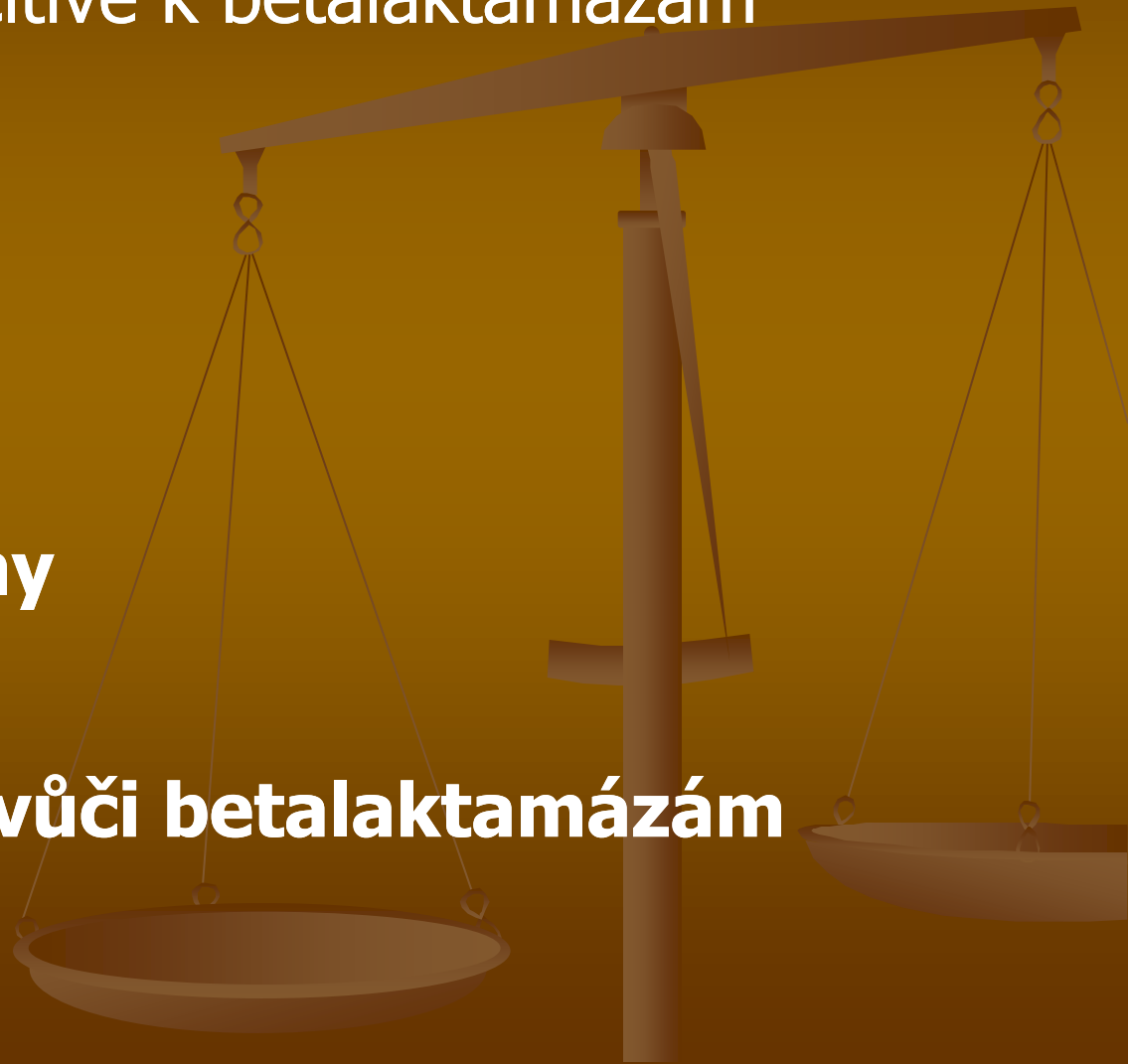
benzatin-kloxacin, flukloxacin

# 1.1. PENICILINY

- **Úzkospektrální antistafylokokové peniciliny**
  - **Isoxazolympeniciliny (penicilinázarezistentní)**
    - MRSA – meticilin rezistentní stafylokoky – nozokomiální infekce
    - EMRSA – epidemické kmeny MRSA
    - Meticilin rezistentní kmeny –zkříženě rezistentní vůči všem betalaktámům
    - Zkřížená rezistence izoxazolpnc a cefalosporinů
- 

# 1.1. PENICILINY

- **Širokospektrální peniciliny**  
= účinné na G-, ale citivé k betalaktamázám
- **Aminopeniciliny**
  - AMPICILIN
  - AMOXICILIN
- **Karbopeniciliny**
  - KARBENICILIN
  - TIKARCILIN
- **Acylaminopeniciliny**
  - AZLOCILIN
  - PIPERACILIN
- **Penicilíny stabilní vůči betalaktamázám**
  - TEMOCILIN



# AMPICILIN

## použití

- při prokázané citlivosti hemofilové infekce (včetně meningitid)
- enterokokové infekce (včetně endokarditis) v kombinaci s gentamicinem
- listerióza
- lokální léčba mastitis u zvířat (kombinace s kloxacilinem)

## toxicita

- někdy výskyt kožních komplikací (makulózní exantém)
- někdy postižení GIT (průjmy, zvracení) – narušení normální střevní flóry

## nežádoucí účinky

- možné i masívní pomnožení *Clostridium difficile* – kolitida
- u močových infekcí původní patogen vyléčen, ale nastoupí masívně původně ojedinělé doprovodné kmeny

## kontraindikace

- nepodávat při renální insuficienci, chronické lymfatické leukémii
- nepodávat per os přežvýkavcům

# AMOXICILIN

## účinek

- vazba na PBP- 1 i PBP-3, rychlá tvorba bakteriálních sféroplastů, rychlý úhyn bakterií

## kinetika

- lépe resorbován než ampicilin, až dvojnásobná sérová hladina a biologická dostupnost několikanásobně vyšší než ampicilin, vstřebání z GIT není ovlivněno potravou
- podání perorálně (je mnohem lepší než ampicilin), i.v., infúzně

## použití

- jako ampicilin, navíc močové infekce, dlouhodobě u bronchitid a zánětů žlučových cest
- u zvířat infekce dělohy
- neměl by se používat empiricky (zejména na hemofilové infekce, event. na infekce G- bez zjištěné citlivosti)

## kontraindikace

- nesmí se podávat králíkům, morčatům, křečkům a malým býložravcům

## interakce

- vhodná kombinace amoxicilin+kyselina klavulanová (inhibitor betalaktamázy)



# Karbopeniciliny

- spektrem působení obdobné aminopenicilinům,
- protipseudomonádové

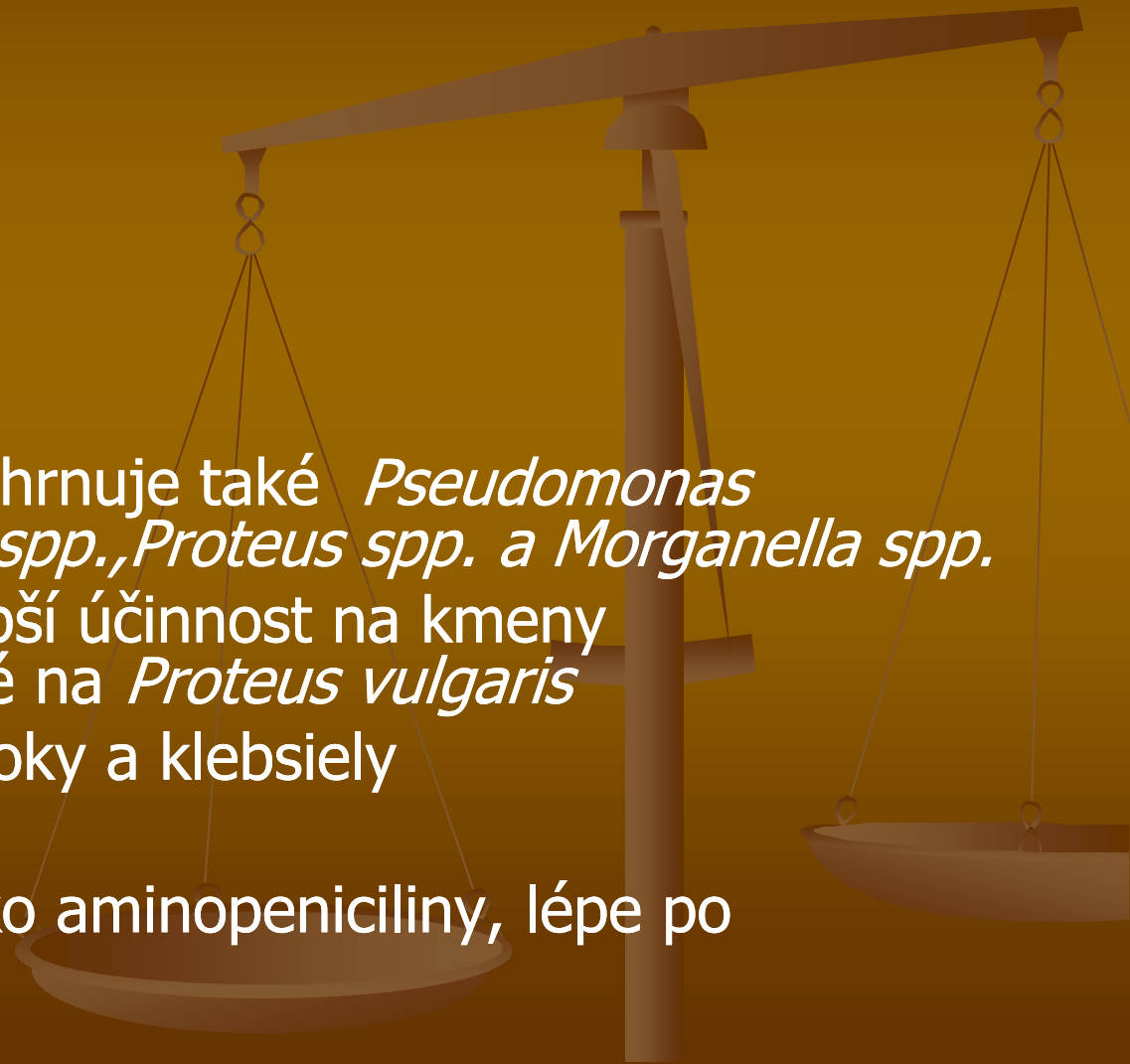
- **KARBENICILIN**
- **TIKARCILIN**

## spektrum působení

- širší než ampicilin, zahrnuje také *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* a *Morganella spp.*
- tikarcilin má navíc lepší účinnost na kmeny enterobakterů a také na *Proteus vulgaris*
- Rezistentní : enterokoky a klebsiely

## použití

- obdobné indikace jako aminopeniciliny, lépe po prokázané citlivosti



# Acylaminopeniciliny

někdy též nazývané ureidopeniciliny

působí na *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoky a enterobakterie

- **AZLOCILIN**
- **PIPERACILIN**
- **MEZLOCILIN**

## spektrum působení

### ■ azlocilin

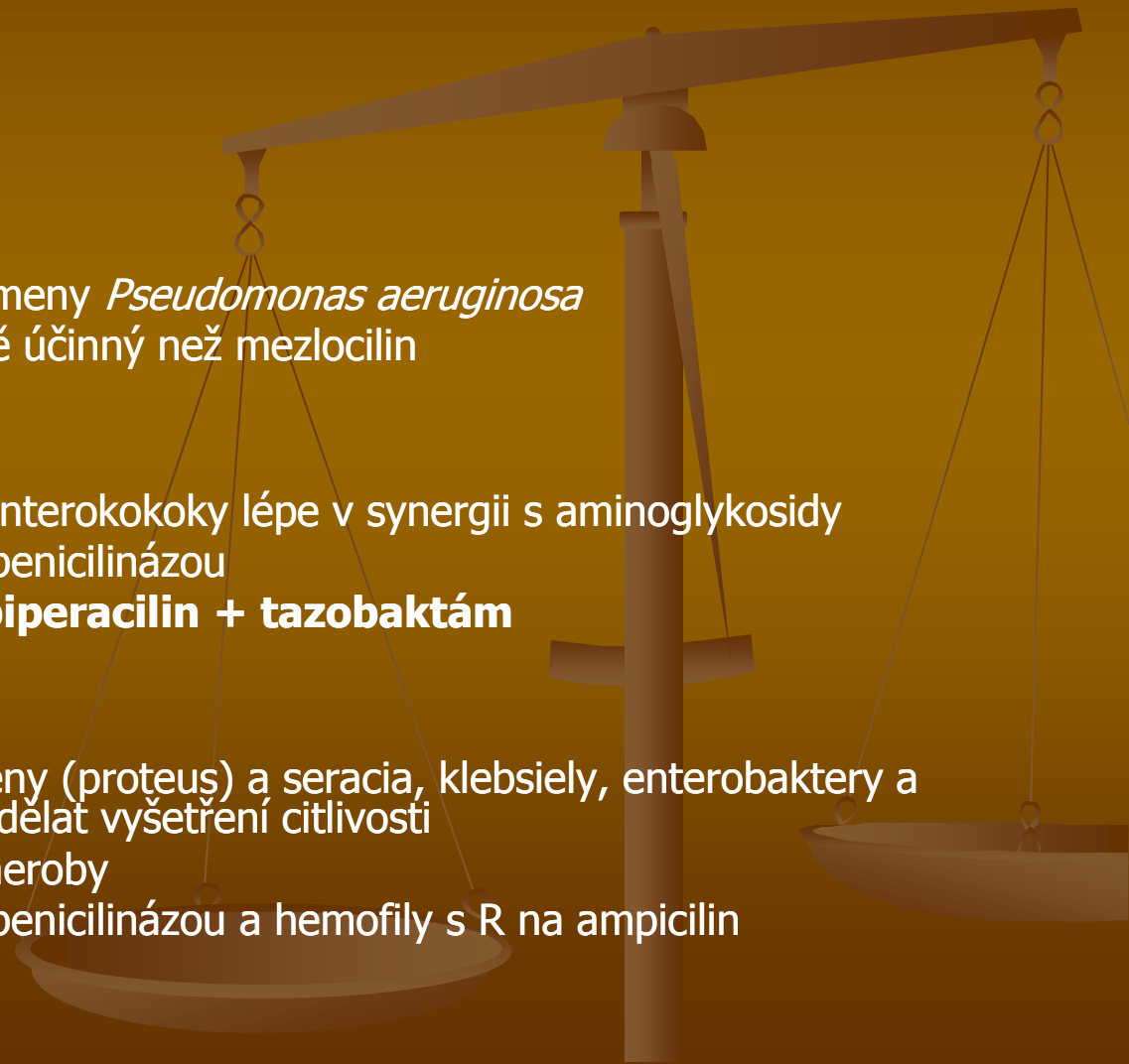
- je velmi dobře účinný na kmeny *Pseudomonas aeruginosa*
- na ostatní G- tyčky je méně účinný než mezlocilin

### ■ piperacilin

- antipseudomonádový, na enterokoky lépe v synergii s aminoglykosidy
- neúčinný na stafylokoky s penicilinázou
- **Používá se kombinace piperacilin + tazobaktám**

### ■ mezlocilin

- lépe účinný na indol + kmeny (*proteus*) a seracia, klebsiely, enterobaktery a pseudomonády –ale lépe udělat vyšetření citlivosti
- působí na nesporulující anaeroby
- neúčinný na stafylokoky s penicilinázou a hemofily s R na ampicilin



# Acylaminopeniciliny

## použití

- **azlocilin** - popáleniny, sepse při leukémii
- **piperacilin** - sepse, meningitidy, pneumonie (kombinace a aminoglykosidem, ev.cefalosporinem, tazobaktámem)
- **mezlocilin**
  - infekce žlučových cest a urogenitální
  - sepse, meningitidy, pneumonie (kombinace a aminoglykosidem, ev.isoxyzolpnc, sulbaktámem)
  - perioperační profylaxe v chirurgii

# Amidinopeniciliny – úzkospektré anti G- peniciliny

## Amidinociliny

### MECILINAM

#### spektrum působení

- G- bakterie : většina enterobakterií
- G+ bakterie citlivé k pnc: je účinek slabý

#### mechanismus účinku

- vazba jen na jeden PBP, lytický účinek pomalý, jinak působí na syntézu b.s.

#### rezistence

- Rezistentní : *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*

#### použití

- G- infekce močových cest

#### toxická

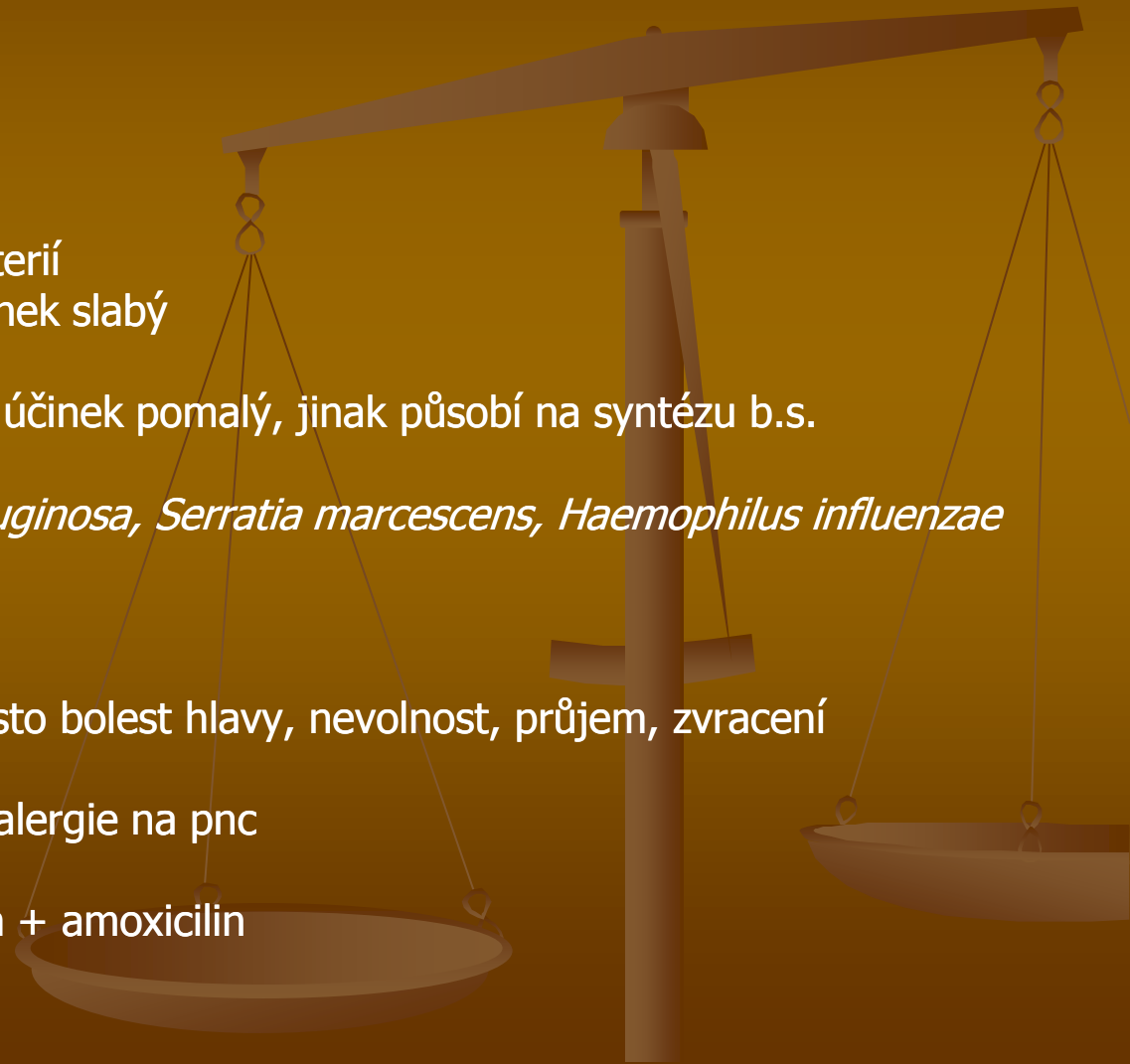
- nežádoucí účinky – relativně často bolest hlavy, nevolnost, průjem, zvracení

#### kontraindikace

- chronická lymfatická leukémie, alergie na pnc

#### interakce

- podávána kombinace mecilinam + amoxicilin



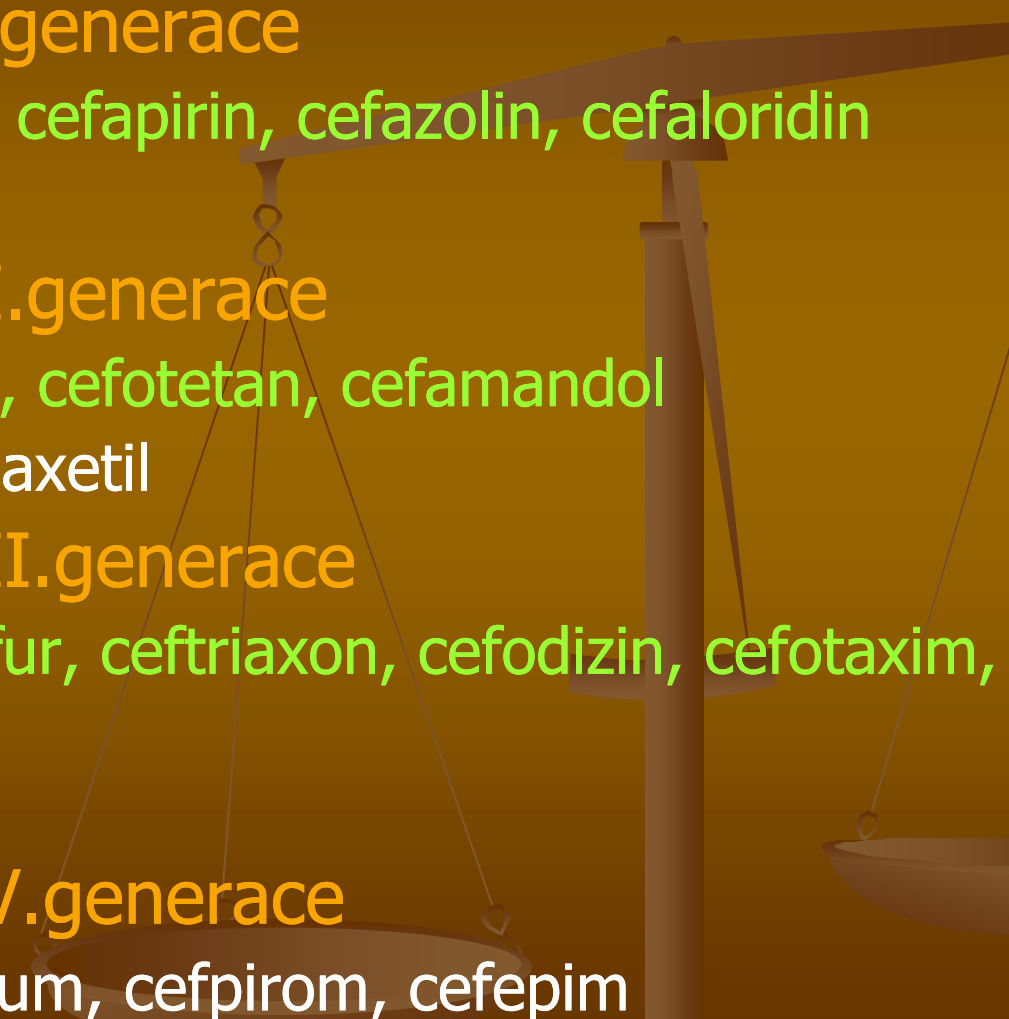
# Betalaktamová antibiotika



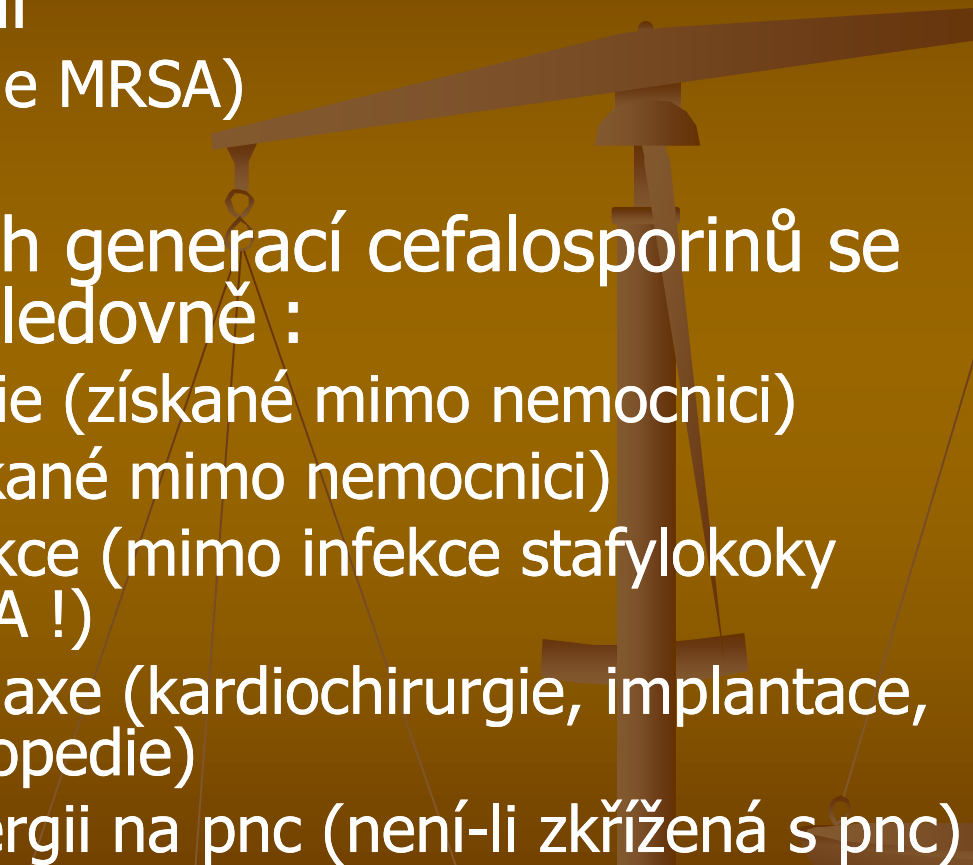
CEFALOSPORINY

A balance scale is shown against a dark brown background. The scale is tilted to the right, indicating the right pan is heavier. The left pan is lower and contains the word 'CEFALOSPORINY' in white capital letters. The right pan is higher and is empty. The scale's beam is horizontal, and the pans are suspended by thin lines from the beam.

# CEFALOSPORINY

- CEFALOSPORINY I.generace
    - cefalotin, cefacetril, cefapirin, cefazolin, cefaloridin
    - cefalexin, cefadroxil
  - CEFALOSPORINY II.generace
    - cefuroxim, cefoxitin, cefotetan, cefamandol
    - cefaclor, cefuroxim axetil
  - CEFALOSPORINY III.generace
    - cefoperazon, ceftiofur, ceftriaxon, cefodizin, cefotaxim, ceftazidim
    - ceftibufen
  - CEFALOSPORINY IV.generace
    - cefquinom, cefalonium, cefpirom, cefepim
- 

# CEFALOSPORINY I.generace

- Spektrum působení
    - Především G+ (! Ne MRSA)
    - G- omezeně
  - s příchodem dalších generací cefalosporinů se **indikace zúžily** následovně :
    - primární pneumonie (získané mimo nemocnici)
    - ranné infekce (získané mimo nemocnici)
    - stafylokokové infekce (mimo infekce stafylokoky rezistentními k OXA !)
    - perioperační profylaxe (kardiochirurgie, implantace, traumatologie, ortopedie)
    - alternativně při alergii na pnc (není-li zkřížená s pnc)
- 

# CEFALOSPORINY II. generace

## ■ Spektrum působení

- oproti cefalosporinům I. rozšíření účinnosti :
  - na anaerobní mikroorganismy (výjma *Clostridium difficile* a *Peptostreptococcus spp.*)
  - většina enterobakterií (vyjma enterobakterů, seracií, citrobakterů)
  - slabý účinek na *Bacteroides fragilis* a stafylokoky rezistentní k oxacilinu
- **CEFUROXIM** zvláště dobře účinný na streptokoky sk A a B, na gonokoky a meningokoky (i penicilinázu produkující)
- **CEFAMANDOL** dobře působí na *Haemophilus influenzae* (včetně ampi R)
- **CEFOXITIN , CEFOTETAN** – antianaerobní cefalosporiny, dobrý účinek i na *Bacteroides fragilis*

## ■ Rezistence

- uvnitř **cefuroximové** skupiny úplná zkřížená rezistence, se základními cefalosporiny jen částečná
- zcela rezistentní : *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, enterokoky, mykoplazmata, chlamydie



# CEFALOSPORINY II.generace

## Použití

- lze použít v empirické léčbě (zahájené před znalostí antibiogramu původce), zejména u infekcí stafylokoky, enterobaktery, hemofily jako :
  - sekundární pneumonie, pooperační infekce močových cest, ranné infekce, těžší infekce tkání
  - při přítomnosti pseudomonád nebo enterokoků možno kombinovat s **piperacilem nebo azlocilem**
  - při přítomnosti enterobakterií u těžkých infekcí možnost kombinace s **aminoglykosidy** (gen, ami, net)
  - při rezistenci na pnc G vhodný pro léčbu kapavky (*Neisseria gonorrhoeae*)
  - vybrané cefalosporiny II .možno i pro perioperační profylaxi
  - cefoxitin na anaerobní infekce lehčího průběhu (gangrény, tonzilární absces, aspirační pneumonie), perioperační profylaxe v gynekologii

# CEFALOSPORINY II.generace

- **intolerance k alkoholu (způsobená inhibicí acetaldehyd dehydrogenázy)**
  - projevuje se závratěmi, zčervenáním, bolestmi hlavy, zvracením, poklesem TK až tachykardií,
  - pozdní účinek může nastoupit až **za 72 hodin** – tj. ještě dva až tři dny po skončení léčby nepít alkohol !

# CEFALOSPORINY III.generace

**SPEKTRUM účinku se posunuje na G-**

**použití**

## ■ skupina CEFOTAXIM -CEFTRIAXON:

- **empirická léčba** těžších, život ohrožujících infekcí (sepsy, pneumonie, osteomyelitis, infekce ran a tkání) i v případě původců G – multirezistentních - **lépe je ale kombinovat s aminoglykosidy**
- močové infekce
- **cílená antibiotická léčba** celkových či orgánových infekcí (pneumonie, pyelonefritis, žlučové cesty) zejména u kmenů R na cefazolin a acylaminopnc
- **jiné** : tyfus, salmonelová sepsy, meningitis, lymfská borelióza s neurologickými symptomy (ceftriaxon)
- **Jednorázová léčba kapavky** (ceftriaxon)
- **Alergie na pnc** (ale nutná kontrola není-li zkřížená)

# CEFALOSPORINY III.generace

## CEFTAZIDIM

- Zejména pseudomonádové infekce (nejlépe kombinace s piperacilinem nebo tobramycinem)
- Anaerobní infekce v kombinaci s klindamycinem
- Jinak jako cefotaxim.

## CEFOPERAZON

- Obdobně jako cefotaxim.
- Veterinární medicína - mastitidy způsobené citlivými původci (přípravky mají tzv. indikační omezení!)
- Kombinace cefoperazon + sulbaktám

## CEFTIOFUR + CEFOVECIN (jen nepotravinová)

- Veterinární medicína – endometritidy klisen, respirační infekce skot, prasata způsobené citlivými původci (přípravky mají tzv. indikační omezení!)
- CEF III platí intolerance alkoholu (příznaky i trvání viz výše)
  - není u ceftazidimu, který nemá karboxylové a tetrazolové postranní řetězce.

# CEFALOSPORINY IV. generace

## CEFPIROM

### ■ Spektrum působení :

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, acinetobaktery, stafylokoky a citrobaktery.
- **Odolné jsou :** MRSA, část enterokoků, *Stenotrophomonas maltophilia* a *Bacteroides fragilis*.
- **Nežádoucí účinky :** trombocytopenie, neutropenie, alergie
- **Kontraindikace :** těhotenství, nepodávat dětem
- **Použití :** protipseudomonádové antibiotikum ( u těžkých infekcí v kombinaci s tobramycinem)

## CEFEPIM

- **Spektrum působení :** jako cefpirom a navíc *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus vulgaris*, některá klostridia
- **Odolné jsou :** MRSA, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, listerie

## CEFQUINOM (IV. generace)

## CEFALONIUM (I. Generace – viz EMEA/CVMP Summary Report)

- **Použití ve veterinární medicíně :** systémová onemocnění (skot), koliseptikémie telat, mastitis, cefalonium navíc v oftalmologii, nepoužívat u březích zvířat, přípravky s indikačním omezením.

# OSTATNÍ BETALAKTAMY

## Karbapenemy

- vynikající vlastnosti spojující penicilinovou a cefalosporinovou účinnost
- velmi širokospektré, základní substance pro deriváty **tienamycin**, meropenem lze užívat samostatně neboť je odolnější vůči ledvinové dehydropeptidáze
- všechny G+ (i enterokoky, listerie, kokardie a mykobakterie)
- z G- (i pseudomonas, citrobaktery, serácie, některé acinetobaktery)
- působí i proti anaerobům (peptostreptokoky, klostridia, aktinomycety, fusobakterie, bakteroides)
- **Imipenem, cilastatin, meropenem**

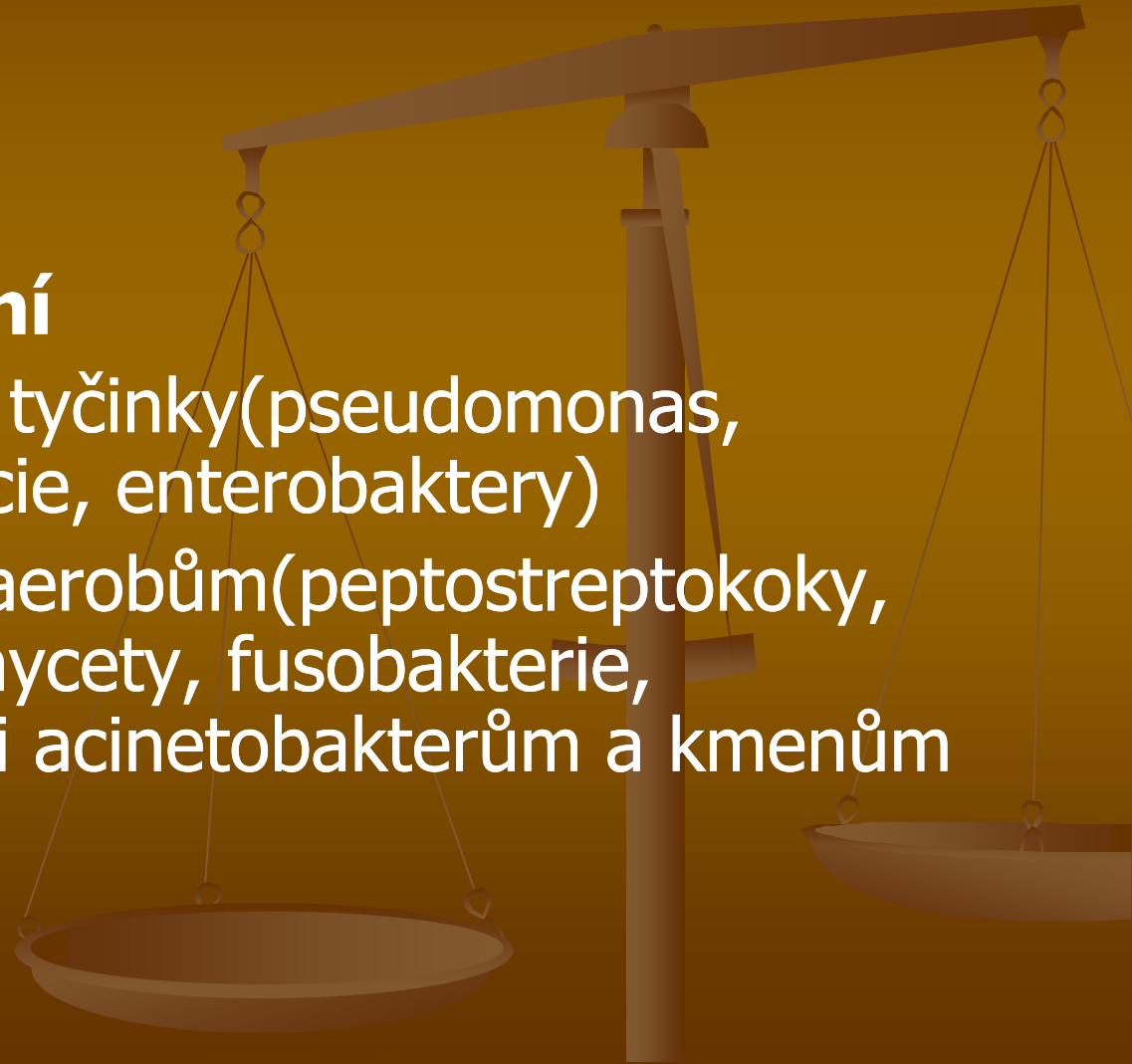
# OSTATNÍ BETALAKTAMY

## Monobaktámy

### AZTREONAM

#### spektrum působení

- téměř všechny G- tyčinky (pseudomonas, citrobaktery, serácie, enterobaktery)
- nepůsobí proti anaerobům (peptostreptokoky, klostridia, aktinomycety, fusobakterie, bakteroides), proti acinetobakterům a kmenům rodu alkaligenes.



# INHIBITORY BETALAKTAMÁZ

- Jedním inhibítorem lze ovlivnit vždy jen určité spektrum betalaktamáz.
- Na inhibitor se vážou jak plasmidové, tak některé chromozomální betalaktamázy a to irreverzibilně.
- Efektu dobrého účinku je dosaženo vždy při určitém poměru **inhibitor : betalaktám ATB**.
- Existují i mechanismy rezistence jiné než produkce betalaktamáz, zde inhibitory neúčinkují vůbec.
- Některé se chovají jako **induktory** betalaktamáz.
- Je nutné dodat, že i nejlepší kombinace základních betalaktámů s inhibítorem se nevyrovná účinku **karbapenemů nebo cefalosporinů III. generace** (mimo jiné i silou účinku, vyšší dávky jsou toxické aj).



# INHIBITORY BETALAKTAMÁZ

## **kyselina klavulanová a její soli (kombinace s amoxicilem, tikarcilem)**

kombinace

- klavulanát draselný : amoxicilin  
1 : 2 perorálně; 1 : 5 injekčně (i.v.; i.m.)
- klavulanát draselný : ticarcilin
- 1 : 15 injekčně (i.v.; i.m.)

## **sulbactam (cefoperazon, ampicilin)**

kombinace

- sulbactam : ampicilin  
1 : 2 injekčně (i.v.; i.m.)
- sulbactam : cefoperazon
- 1 : 1 injekčně (i.v.; i.m.)

## **sulbactam konjugovaný ve formě diesteru = sultamicilin**

- (diester je stabilnější, v zažívacím traktu dochází k uvolňování obou složek rovnocenně a k až 80 % vstřebávání)

## **tazobactam : piperacilin**

kombinace

- tazobactam : piperacilin  
1:8 injekčně (i.v.; i.m.)

