

Antibiotika v lékařské mikrobiologii

Filip Růžička

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přednáška pro PrF

„Válka“ s mikroby

Dekontaminace - fyzikální a chemické vlivy, působení v zevním prostředí (usmrcení mikrobů -mikrobicidní efekt)

Podpora obranyschopnosti – využívá přirozených obranných mechanismů makroorganismu

Imunizace

Probiotika, prebiotika

Životní styl

Antimikrobiální látky – jemné, cílené působení uvnitř organismu s cílem maximálního zásahu mikroba a minimálního vlivu na makroorganismus - počítat se spoluprací pacientovy imunity, proto obvykle stačí i mikrobistatický (inhibiční) účinek

Antimikrobiální látky - selektivně působící jedy

Látky působící celkově:

Antiparazitární látky - proti parazitům

Antimykotika - proti kvasinkám a vláknitým houbám

Antivirotika - proti virům

Antituberkulóza - proti mykobakteriím

Antibiotika - proti bakteriím (přírodního původu)

Antibakteriální chemoterapeutika - proti bakteriím
(syntetická)

Látky působící lokálně

Antiseptika - netoxická dezinfekce povrchů těla (vč. ran)

Lokální ATB - používané pro místní aplikaci na povrchy těla (vč. ran), p.o. ATB, která se nevstřebávají z GIT

↓ bakteriální rezistence (možnost použít ↑ c)

↓ toxické účinky, dráždivé a senzibilizační účinky

Využívání přírodních ATB látek od pradávna, zejména rostliny. ATB se našly v mumiích (stopy tetracyklinu), léčba ran ve středověku – plíseň a pavučiny

Éra chemoterapeutik

1909 Ehrlich syntetizoval salvarsanu **Tato éra vrcholí**

1932 synteticky vyrobena první skupina sulfonamidů

Chemoterapeutika dosud hojně využívána (sulfonamidy, chinolony aj.)

Éra antibiotik

1928-1929 Flemingův objev penicilinu.

1939 H. W. Florey a E. B. Chain izolují penicilin z kultury *Penicillium notatum*.

Klinické použití koncem II. světové války

Pojem antibiotikum byl navržen v roce **1942 Waksmanem**

Nyní je známo >10 000 antibiotik, z nich je odvozeno >100000 polysyntetických a syntetických látek. Jen zlomek z nich se používá v klinické praxi

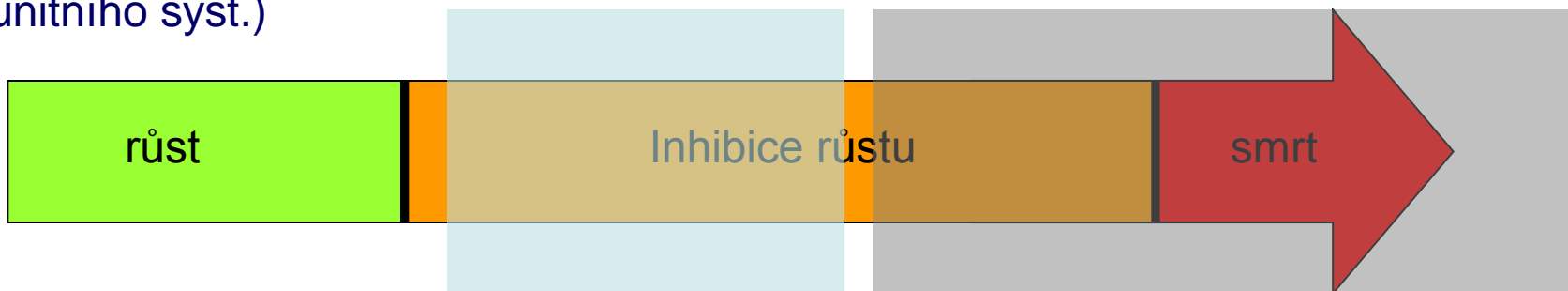
MIC – minimální inhibiční koncentrace nejmenší koncentrace inhibující růst bakterií

MBC – minimální baktericidní koncentrace nejmenší koncentrace usmrcující bakterie

Primárně bakteriostatická

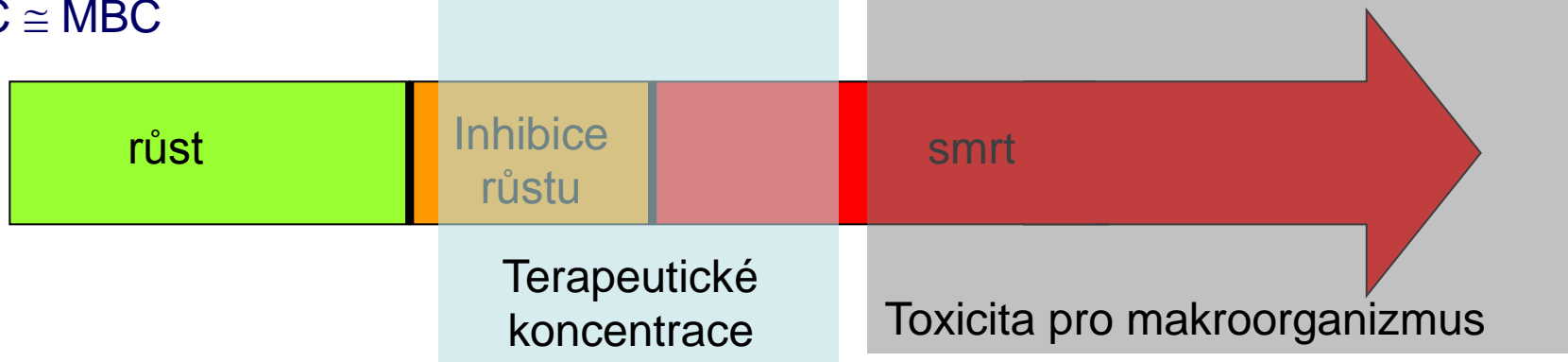
MIC <<< MBC

(počítá se spoluúčastí imunitního syst.)



Primárně baktericidní

MIC \cong MBC



Antibiotika (chemoterapeutika)

Selektivní + netoxické + dostupné

Mechanismus účinku

- Inhibice syntézy bakteriální stěny: peniciliny, cefalosporiny, glykopept.
- Poškození syntézy cytoplasmatické membrány: peptidy
- Porucha syntézy nukleových kyselin: rifampicin, chinolony
- Kompetitivní inhibice metabolismu: sulfonamidy, trimethoprim
- Inhibice proteosyntézy: aminoglykosidy, makrolidy, tetracykliny, chloramfenikol, linkosamidy

Typ účinku

Baktericidní - MIC \cong MBC

Bakteriostatická - MIC \ll MBC (počítá se se spoluúčastí imunitního sysyt.)

Spektrum účinku - mikroby, na které ATB teoreticky působí

Antibiotika s **úzkým spektrem** účinku

Antibiotika se **širokým spektrem** účinku

Podle chemické struktury

Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

Mutace genu na chromozomu

Extrachromozomálního elementy (plazmid, transpozom) –
snadný přenos

Mechanismy rezistence:

- **Omezená penetrace antibiotika do bakteriální buňky**
- **Aktivní vypuzení ATB z buňky – efluxní pumpy**
- **Změna cílové struktury (receptoru) – změna PBP**
- **Metabolické změny v bakteriální buňce**
- **Enzymatická inhibice/inaktivace antibiotika**

Zkřížená rezistence - současná rezistence k ATB, která mají podobnou chemickou strukturu a stejný mechanismus účinku (oboustranně či jednostranně zkřížená rezistence)

Rezistence mikrobů na antimikrobiální látky

Primární přirozená rezistence – rezistence všech kmenů daného druhu, a to bez ohledu na event. předchozí expozici antibiotiku

(betalaktamová atb nepůsobí na mykoplasmata - vůbec nemají stěnu)

Sekundární získaná rezistence – rezistence určitého kmene, vyvolaná obvykle předchozí expozicí antibiotiku

Penicilinový typ (multiple step mutation) - po dlouhodobém podávání některých antibiotik (penicilinu)

Streptomycinový typ (one step mutation) - rychlý vznik vysoce rezistentních kmenů (streptomycin, erytromycin, linkomycin, rifampicin)

ATB základní

ATB první volby

ATB alternativní

ATB rezervní

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB**
- 2) Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta**
- 4) Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)**

Volba ATB ve vztahu k typu a citlivost mikroba

Empirická terapie - ? mikrob i jeho citlivost

- typ infekce (očekávaný původce, znalost etiologie)
- místo (komunitní x nozokomiální, cestovní anamnéza),
- stav pacienta (věk, imunita)
- aj....

Možno zahájit terapii širokospektrými ATB či kombinací pokrývající G+ i G- . (zvl. u možných polymikrobiálních infekcí)

Intervenční léčba – schéma postupného používání ATB

Získat odběr před zahájením léčby, je-li to možné!

Cílená terapie – výhodnější

znalost typu a citlivosti mikroba

Někdy lze předvídat citlivost na ATB dle druhu mikroba
(SRPY)

Obvykle je nutno testovat citlivost (stanovení MIC a MBC)

Nejčastější metody testování citlivosti

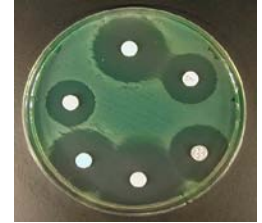
Kvalitativní

Disková difusní metoda

technická jednoduchost, cenová dostupnost

X

vyšší nároky na standardizaci, kvalitativní hodnocení



Kvantitativní :

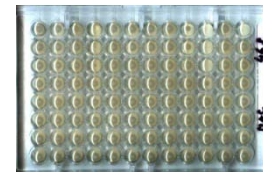
Minimální inhibiční koncentrace - nejnižší koncentrace inhibující růst testovaného mikroba

Minimální baktericidní koncentrace - nejnižší koncentrace schopná usmrtit 99,9 % příslušné bakteriální populace v daném inokulu

Diluční metody (agar, bujón)

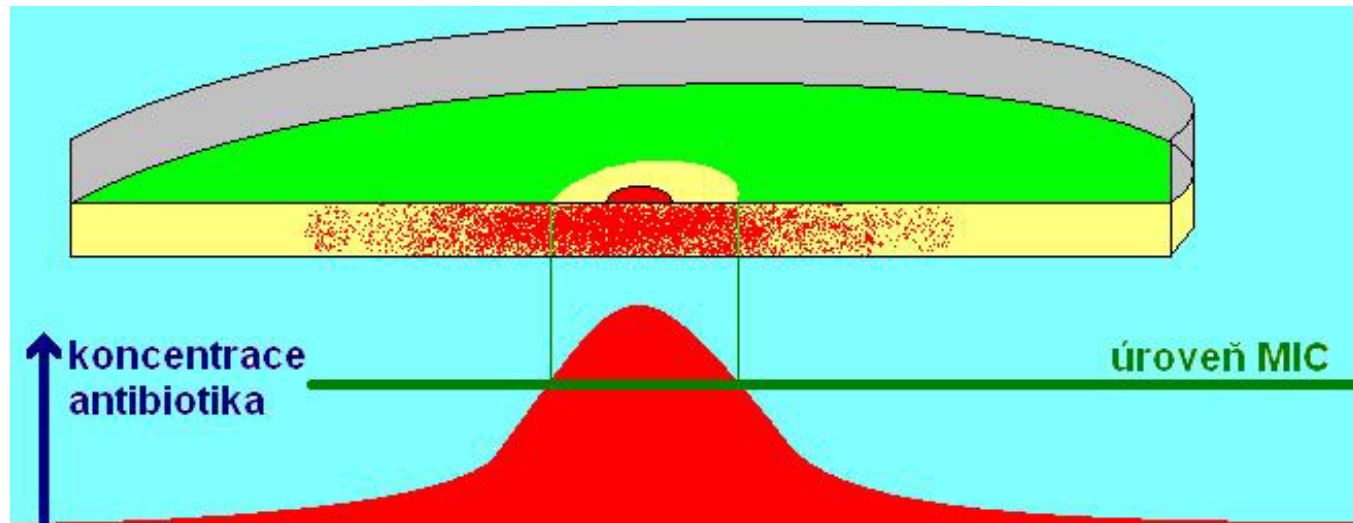
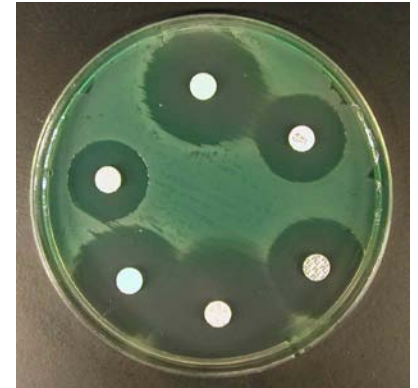
Mikrodiluční mikrometody

E-test

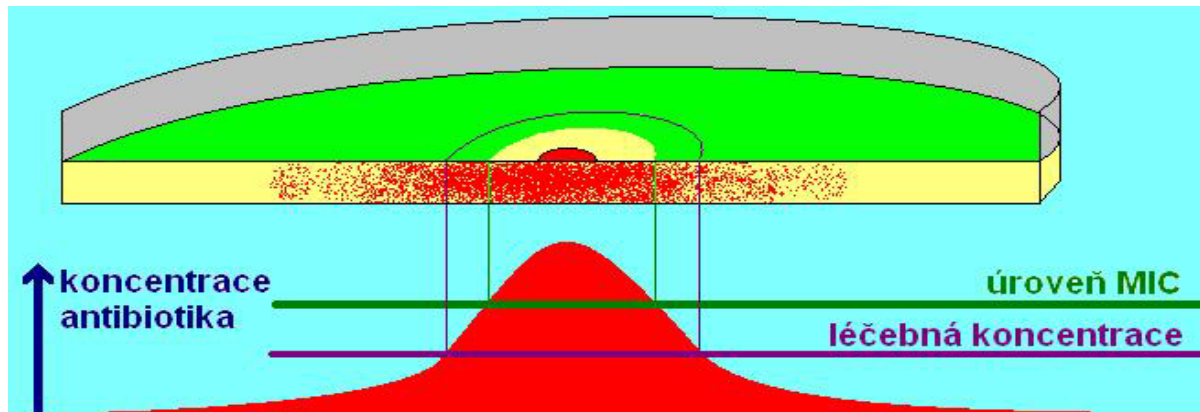


Difúzní diskový test

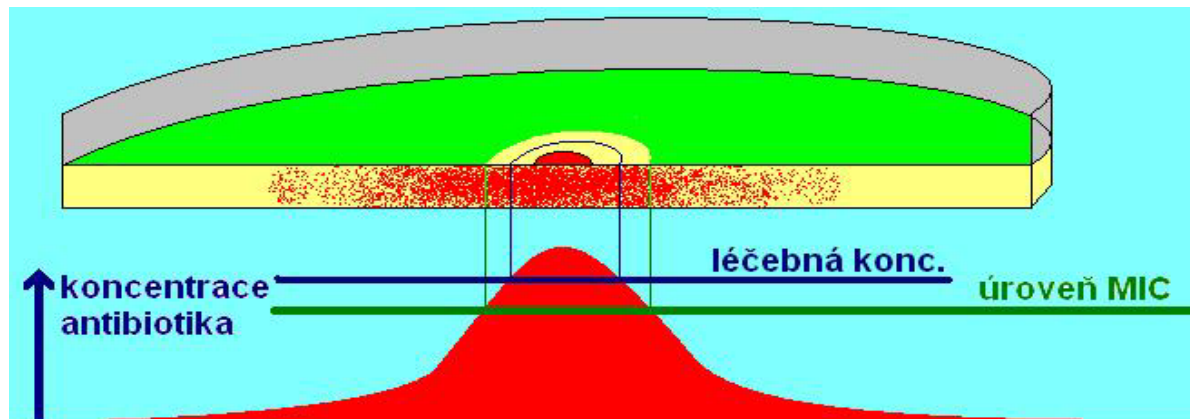
Na MH (nebo jiný) agar se tamponem plošně
naočkuje standardní suspenze testovaného mikroba
Aplikace papírových disků napuštěných definovaným
množstvím antibiotika



Antibiotikum difunduje z disku, který je jím napuštěn, agarem. Čím dále od disku, tím je menší koncentrace antibiotika. V určitém bodě je koncentrace rovna MIC – to znamená, že antibiotikum přestává být schopno inhibovat růst dané bakterie.



Léčebná koncentrace neinhibuje růst mikrobů. Růst mikrobů by inhibovala až vyšší koncentrace. Léčebná koncentrace < MIC. Mikrob je rezistentní, ledaže zvýšíme koncentraci (to ale může poškodit pacienta)



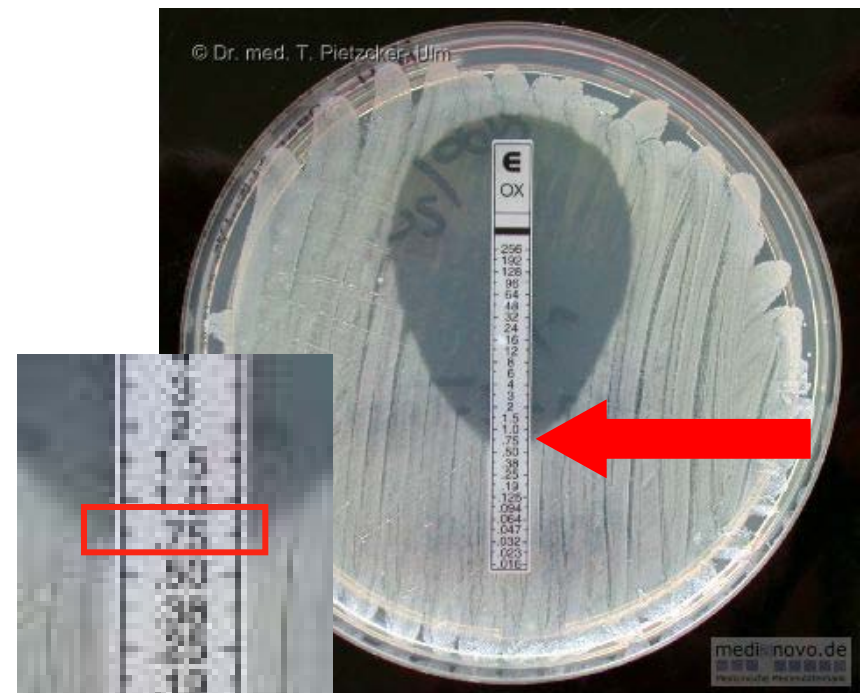
Léčebná koncentrace spolehlivě inhibuje růst mikrobů. Léčebná koncentrace > MIC. Mikrob je citlivý na dané antibiotikum

E-testy

Podobné v principu difúznímu diskovému testu

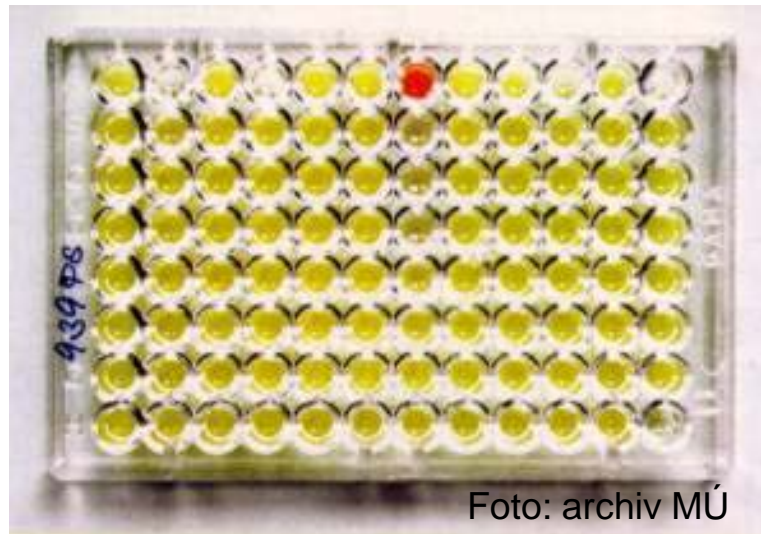
Místo disku se však použije proužek s gradientem ATB - zóna není kruhová, ale kapkovitá.

Test je kvantitativní - hodnota MIC se odečítá přímo na proužku – v místě, kde okraj zóny protíná daný proužek



Mikrodiluční test

Atb je v řadě důlků v plastové destičce, koncentrace postupně klesá
Nejnižší koncentrace, která inhibuje růst, představuje hodnotu MIC
Jedna destička se zpravidla použije pro jeden kmen, např. 12
antibiotik, každé v 8 různých koncentracích



Výsledky testování a jejich interpretce

Hraniční koncentrace (breakpoint)

definované hodnoty koncentrací určující, odpovídá-li MIC daného kmene kategorii citlivý/rezistentní/hraničně citlivý (citlivost závislá na dávce)

Mikrobiologické BP - distribuce citlivosti (rezistence) pro daný bakteriální druh

Farmakologické BP - farmakologické vlastnosti přípravku

Klinický BP - klinická účinnost

Citlivý – kategorie přípravků použitelných pro léčbu; po splnění dalších kritérií -, bez prokazatelného mechanismu rezistence

!!! citlivost *in vitro* ne vždy koreluje s citlivostí *in vivo*

Hraniční citlivost (citlivost závislá na dávce) – riziko léčebného selhání, přítomen určitý stupeň přirozené nebo získané R → zvýšení dávkování

Rezistentní – terapeutický efekt nepravděpodobný, přítomnost vysoké hladiny přirozené nebo získané rezistence

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
- 2) **Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta
- 4) Bezpečnost ATB
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Místo a charakter infekce

Závažné infekce – baktericidní ATB

Průnik ATB do místa infekce - bariéry

Vazba na plazmatické bílkoviny (↓ průnik endotelem kap.)

Liposolubilita – průnik přes bariéry (hemato-encefal. bariéra)
i do buněk (intracelulární infekce)

Velikost molekuly - Nízkomolekulární – větší přestup

Způsob vylučování ATB

Biofilmové infekce

Přítomnost ložiska

Intra / extracelulární patogeny

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
- 2) Místo a charakter infekce
- 3) Stav pacienta
- 4) Bezpečnost ATB
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Vliv stavu pacienta na volbu ATB terapie

Imunitní systém: podílí se na eliminaci infekčního organismu
(zejména u bakteriostatických ATB)

Imunosuprese → baktericidních ATB, vyšší dávkování,
delší doba léčby

Renální či jaterní dysfunkce - kumulace ATB

Špatná perfuse: diabetici - ↓ cirkulace DK - ↓ ATB - obtížná
léčba bérc. vředů

Věk: novorozenci (↓ ren. a hep.eliminace) – ↑citlivost na tox.
účinky (CMP, SAM)

do 8 let – ne tetracykliny (růst kostí, zuby).

Těhotenství a laktace: !!! ATB prostupující placentou a do
mléka

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB
- 2) Místo a charakter infekce
- 3) Pacient
- 4) **Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)

Hypersenzitivita (Alergické reakce)

Pestré klinické projevy (urtika, kožní exantémy, kontaktní dermatitis, léková horečka, cévní projevy, Quinckeho edém, sérová nemoc, **anafylaktický šok**).

Biologické účinky antibiotik

Vliv na přirozenou bakteriální mikroflóru

Širokospektrá antibiotika, příp. ATB účinná na anaeroby

- **superinfekce** (kandidy, pseudomonády, MRSA, *C. difficile* - pseudomembr. colitis aj.)
- **dysmikrobie** GIT (dyspepsie, hypovitaminóza k), vagina, DÚ

Přímá toxicita

Lokální dráždění - bolestivá aplikace - i.m., tromboflebitis - i.v.,
GIT potíže - p.o.

Nefrotoxicita - selhání ledvin

(aminoglykosidy, peptidy, glykopeptidy)

Hepatotoxicita

(oxa., kotrimoxazol, makrolidy, rifa., tetracykl., nitrofurantoin)

Hematotoxické účinky - poškození krvetvorby (aplastická anémie, agranulocytóza), hemolytické anémie (CMP)

Ototoxicita (aminoglykosidy)

Neurotoxicita - neuromuskulární blokáda či neuropatie

(vysoké dávky PNC, glykopeptidy, peptidy, nitrofurantoin)

Porucha kostního a zubního vývoje (tetracykliny)

aj.

Teratogenní účinky

Správná volba antimikrobiální látky

- 1) Typ mikroorganismu a jeho citlivost k ATB**
- 2) Místo a charakter infekce**
- 3) Stav pacienta**
- 4) Bezpečnost ATB**
- 5) Dostupnost ATB (náklady na léčbu)**

Doba léčby

jednorázová (kapavka)

7-14 dní-bežné infekce (DC, UG)

dlhodobá (až měsíce)– TBC, IE, abscesy, granulomy,
osteomyelitidy, komplikované inf....

Velikost dávky a cesta podání

Racionální dávkování je založeno zejména na

Farmakodynamice (vztah koncentrace k antimikrobiálnímu
účinku)

Farmakokinetice (absorpce, distribuce, eliminace)

Koncentračně/časově-dependentním účinku

Post-ATB efektu

Koncentračně-dependentní účinek

(aminoglykosidy, fluorochinolony)

Zvýšení koncentrace ATB (4 – 64 x MIC) výrazně zvýší baktericidní efekt ATB

Aplikace méně často ve formě bolusu → vysoká hladina rychlé hubení bakterií

Koncentračně-independentní - časově-dependentní účinek

(β -laktamy, glykopeptidy, makrolidy, linkosamidy)

zvýšení koncentrace ATB neovlivní účinek – dosáhnout MIC v krvi po co nejdelší dobu (procentem času, kdy koncentrace v krvi zůstává nad MIC, např. u PNC min. 60 – 70)

Post-antibiotický efekt (PAE)

Účinek ATB na mikroba, který přetrvává po poklesu hladiny ATB pod MIC.

Doba, která je třeba, aby kultura (po přenesení z média s ATB do média bez ATB) dosáhla logaritmické fáze růstu

U ATB s dlouhým PAE (β -laktamy, aminoglykosidy, fluorchinolony), > několik hodin, lze prodloužit intervaly podávání

Způsob podání

p.o. - mírnější infekce, nehospitalizovaní,
socio -ekonomické výhody

Parenterálně – látky špatně vstřebatelné z GIT, léčba
závažných infekcí

i.v. – razantní -na začátek, potom na p.o.

i.m. , aj.

Lokální - ↑ koncentrace, možnost použít i tox. ATB
rány, kůže, selektivní dekolonizace GIT

Kombinace ATB

Jen ve vybraných případech

(monoterapie je mnohdy racionálnější)

Rozšíření spektra ATB terapie (často u empirické terapie či smíšených infekcích)

Prevence vzniku rezistence

Zvýšení účinku (synergie)

sekvenční blokáda - současnou inhibicí po sobě jdoucích metabolických pochodů (kotrimoxazol)

inhibice enzymatické inaktivace (inhibitory β -laktamáz)

zvýšení průniku antibiotika do bakterie (β -laktam +AMG)

Vhodné a osvědčené kombinace

Synt. buněčné stěny (β -laktamy) + cidní účinek na metabolismus (aminoglykosidy)

Synt. buňčné stěny (β -laktamy) + účinek na buněčnou membránu (polypeptidy)

Synt. buněčné stěny (β -laktamy) + DNA replikace (chinolony)

Zásah na různých místech metabolismu (linkosamidy + aminoglykosidy)

Zásah na různých místech syntézy buněčné stěny (β -laktamy + glykopeptidy)

!!! Nevhodné kombinace

Bakteriostatická + cidní poškozující buň. stěnu (β -laktamy)

Antibiotika které silně indukují β -laktamázy (imipenem, cefoxitin, ampicilin)

Kombinace toxických preparátů (aminoglykosidy / glykopeptidy / polypeptidy)

Profylaktické podávání ATB

pouze tam, kde přínos je větší než - riziko vzniku rezistence či superinfekce

Prevence streptokokové infekce u pac. s revmatickou
srdeční chorobou

Rizikovní pacienti s implantátem (chlopeč) – redukce
bakteriémie např. při. extrakci zubu

Prevence TBC, antrax aj., kteří se s inf. agens setkali

Léčba před některými chirurgickými zákroky (např. GIT,
náhrada kloubu, UG)

Monitorování antimikrobiální terapie

Sledování klinického stavu nemocného

Monitorování plazmatických hladin ATB

u ATB se závislostí mezi plazmatickými koncentracemi a terapeutickými nebo toxickými úč.

ATB s úzkým terapeutickým oknem

↓ interval účinnou – toxickou koncentrací (AMG)

Rizikovní pacienti (děti)

Kultivační vyšetření + vyšetření citlivosti

„Antibiotická politika“ a ATB střediska

ATB střediska - zřizována při velkých nemocnicích.

Brání nadužívání ATB a zneužívání širokospektrých antibiotik (↓ selekčního tlaku – ↓ rezistence)

„Volná“ ATB - lékaři předepisují volně

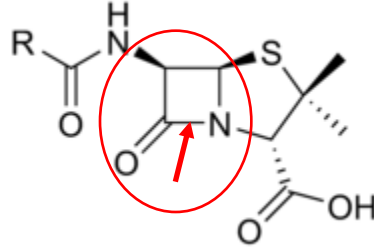
„Vázaná“ ATB - nutno schvalovat ATB střediskem

Poradenská činnost

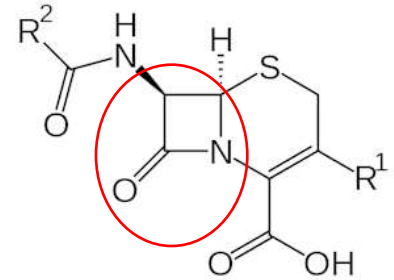
Monitorování rezistencí

β -laktamová antibiotika

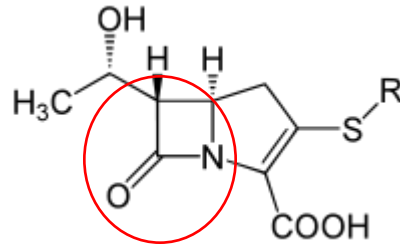
Peniciliny



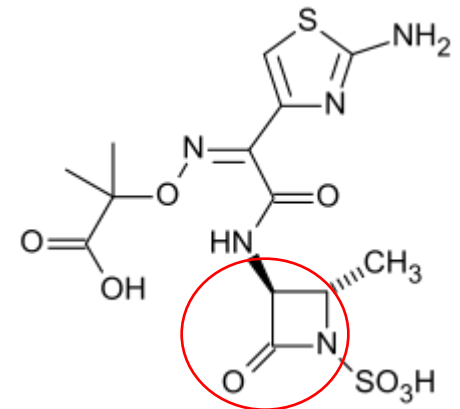
Cefalosporiny



Karbapenemy

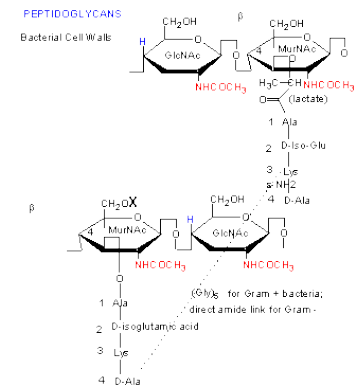
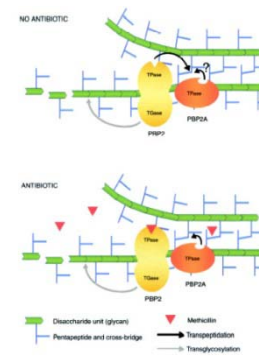
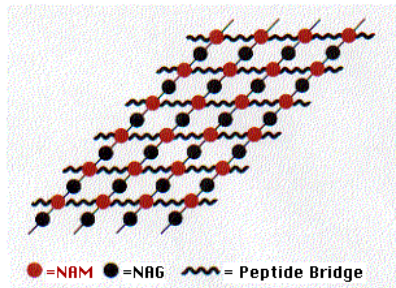


Monobaktamy



β-laktamová antibiotika

účinné proti rychle rostoucím mikrobům, které syntetizují peptidoglykanovou stěnu - **blok transpeptidázy „penicillin binding proteins“ (PBP) → inhibice synt. buněčné stěny (autolýza > syntéza stěny)**



Baktericidní účinek, ale jen na rostoucí bakterie

Minimální toxicita (CNS) a dobrá snášenlivost

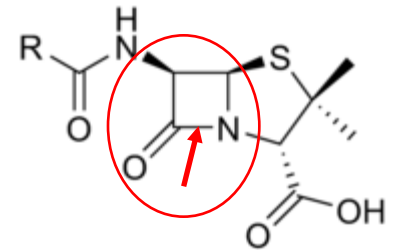
X

Relativně častý výskyt různých forem alergie (cca 5 %)

ŠS PNC – biologický efekt - pseudomembranózní kolitida

Hlavní mechanismy rezistence k β -laktamům

Produkce β -laktamáz – enzymů degradujících
ATB



Strukturální změna PBP – snížení afinity
(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*)

Jiný typ PBP – neváže PNC (MRSA)

Snížená propustnost vnější membrány (G-) - snížení
počtu přenašečů (porinů) u G- bakterií

Efluxní pumpy- transportní mechanismy zodpovědné za
eliminaci z bakteriální buňky

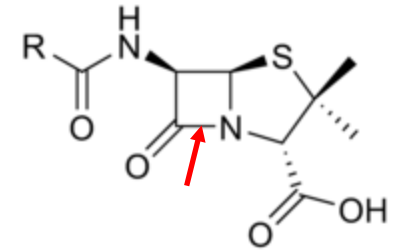
Nepřítomnost peptidoglykanové stěny (např.
mykoplazmata, L formy) **či zástava její syntézy a
autolýzy** (metabolicky inaktivní bakterie)

β-laktamázy

Cefalosporinázy (Amp C) - chromozomálně kódované

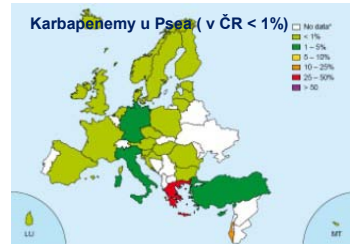
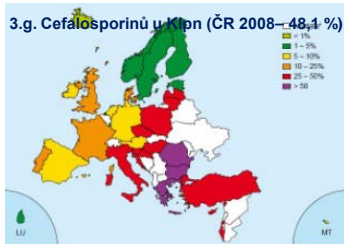
Hydrolyzují **PNC**, většinu **CEF** (mimo cefepim) a **monobaktamy**.

Účinné karbapenemy a cefepim.



Plasmidově kódované

ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases) (odvozené od TEM, SHV, CTX-M a OXA), - hydrolyzují **PNC**, **CEF** všech generací a **monobaktamy**. Účinné karbapenemy.



Metalo- β- laktamázy (MBL)

Zejm. u Psae (i u enterobakterií)

Hydrolyzují **PNC**, **CEF** a **karbapenemy**.
Monobaktamy (aztreonam) nejsou hydrolyzovány.

Karbapenemázy – KPC (Klebsiella Producing Carbapenemase)

Skupina dle Bush-Jacoby-Medeiros	Podskupina	Amblerův systém	Hlavní charakteristiky
1	cefalosporinázy	C cefalosporinázy	chromozomální, R ke všem β-laktamům kromě karbapenemů; neinhibované CA
	2	2a	A serinové β-laktamázy
2b		rozšířené spektrum TEM-1,2;SHV-1	
2be		širokospektré β-laktam. TEM-3.;SHV-2..	
2br		inhibitor-rezistentní (IRT)	
2c		hydrolyzující karbenicilin	
2e		cefalosporinázy inhibované klavul. k.	
2f		karbapenemázy inhibované klavul. k.	
3	2d	D hydrolyzující oxacilin	hydrolyza kloxacilinu (OXA)
	3a	B metaloenzymy	enzymy závislé na iontu kovu (obvykle Zn++)
	3b 3c		
4		neklasifikované	různé enzymy

Průkaz produkce běžných β -laktamáz

Používá se tam, kde výsledek difusního diskového testu, popř. ani mikrodilučního testu není spolehlivý

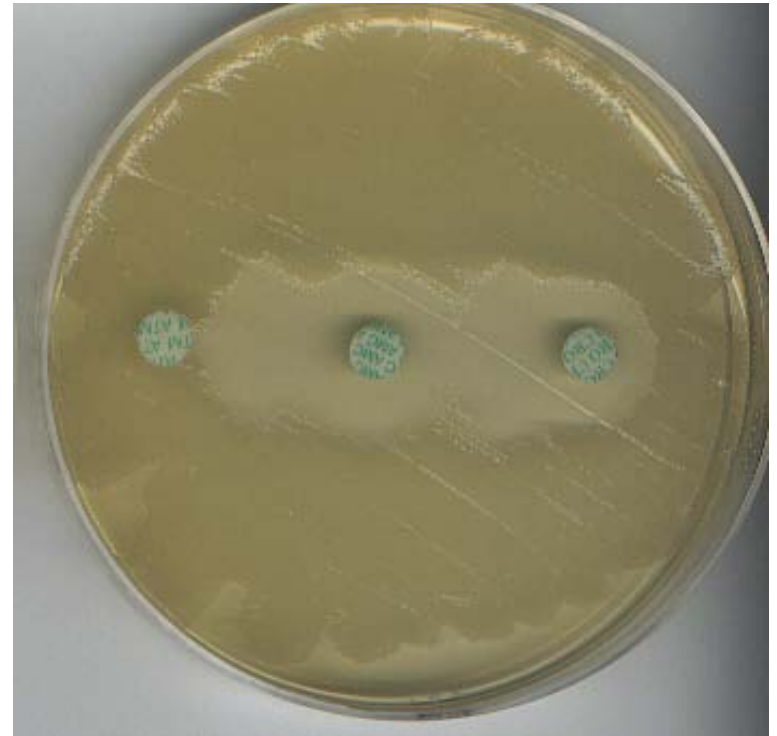
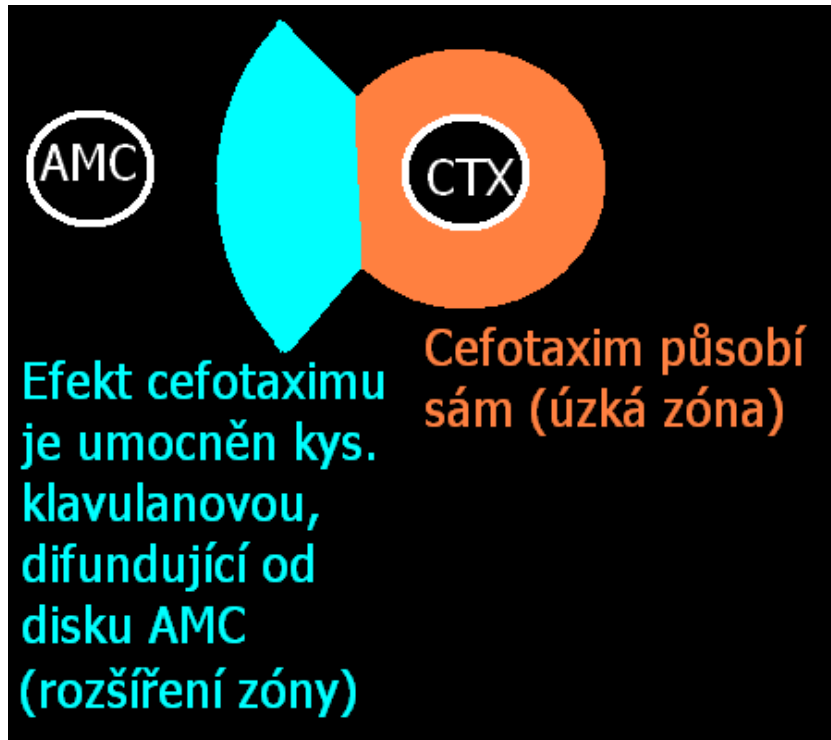
Zejména se to týká - *neisserií* (penicilin), *Moraxella catarrhalis* (ampicilin)
Haemophilus influenzae (ampicilin)



Průkaz produkce širokospektrých β -laktamáz

inhibitor betalaktamázy (např. kyselina klavulanová) svůj účinek, i když není dle dostupných údajů dostatečný pro léčbu in vivo. Lze ho však využít pro diagnostiku.

Testu synergismu - využívá difúze klavulanové kyseliny od disku obsahujícího ko-amoxicilin (tj. amoxicilin plus právě kyselinu klavulanovou)



Test je založen na porovnání účinku téhož antibiotika (cefotaximu, ceftazitimu) bez pomoci kyseliny klavulanové a s pomocí této látky

Činí-li rozdíl mezi zónami kolem disků cefotaximu bez inhibitoru : cefotaximu s klavulanátem s ním více než pět milimetrů, je kmen považován za producenta (širokospektré) b-laktamázy. Totéž platí pro ceftazitim.



Penicilinová antibiotika

Základem je kys. 6-aminopenicilanová

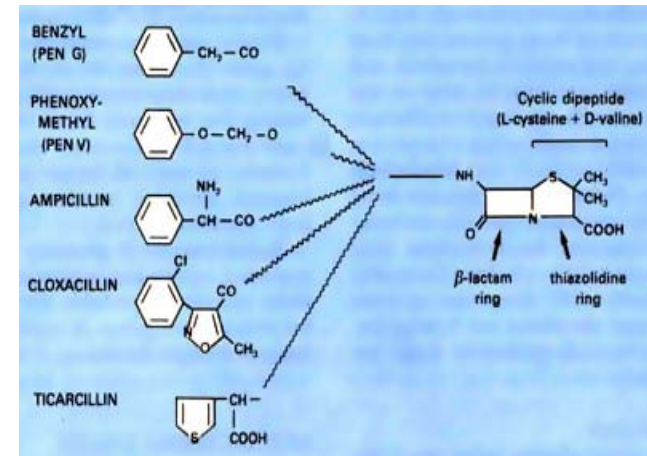
Nejpoužívanější antibiotika

- baktericidní
- rychlý nástup účinku
- krátký postantibiotický efekt
- netoxická

Přes biologické bariéry pronikají jen omezeně, do buněk téměř vůbec (ne pro intracelulárně se množící bakterie).

Liší se mezi sebou stabilitou v žaludečním prostředí a citlivostí na degradující enzymy a antimikrobiálním spektrem

- **úzkospektré** - klasické PNC, antistafylokokové PNC
- **širokospektré** - ampicilin, amoxicilin



Základní (přirozené) PNC

Citlivé k účinku β -laktamáz

Spektrum: lékem volby v léčbě infekcí způsobených **pneumokoky** a **β -hemolytickými streptokoky (A/B)**, neisseriemi (**meningogoky**, gonokoky), ***Treponema pallidum***, některé borrelie, *Corynebacterium difterie*, *Bacillus anthracis*. Citlivé jsou i některé anaeroby (***klostridia*, aktinomycety**)

Acidolabilní –podávají se parenterálně

Benzylpenicilin (Penicilin G)- (i.v. po 4 hod)

Prokain-penicilin G – (i.m. po 24 hod)

BenzathinPNC (PENDEPON) – depotní preparát –
suspenze (i.m. 1x 21 dnů – doléčování)

Acidostabilní PNC- podávají se *per os*

Fenoxymethylpenicilin (PENICILIN V)

Benzathin-fenoxymethylpenicilin (OSPEN) (6 - 8 h)

Penamecilin (PENCLLEN)

PNC stabilní vůči stafylokokové penicilináze

lék volby u stafylokokových infekcí

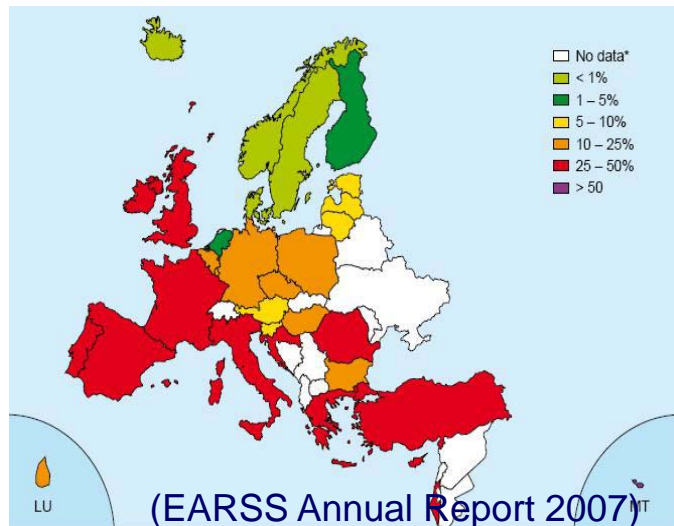
Oxacilin (PROSTAPHYLIN) – (jen inj.)

Methicilin – není v ČR k dispozici

!!! MRSA – methicilin rezistentní *S. aureus*

Změna PBP – rezistence ke všem β -laktamům.

Často sdružená s rezistencí k jiným ATB



Širokospektré PNC

Rozšířený účinek na G - bakterie

Citlivé k β -laktamázám - kombinace s inhibítorem β -laktamáz (např. s klavulanovou kys. či sulbaktamem)

Aminopeniciliny - ampicilin, amoxicilin

Široké spektrum vč. některých entrobakterií, hemofilů, entrokoků aj.
(inf. UG, DC aj.)

Ureidopeniciliny – piperacilin (jen s inhibítorem β -laktamáz tazobaktamem - TAZOCIN) jen i.v.

Širokospektré G+ i G- i PSAE

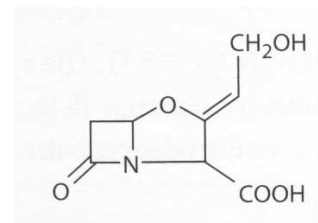
Karboxypeniciliny – ticarcilin (jen s inhibítorem β -laktamáz klavuanovou kys. - TIMENTIN) Širokospektré, účinné i na pseudomonády

Peniciliny potencované inhibitory β -laktamáz

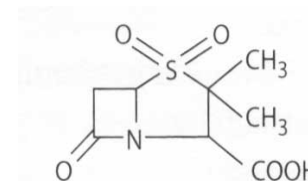
Ochrana před některými typy β -laktamáz

→ rozšíření spektra i na mikroorganismy produkující penicilinázu

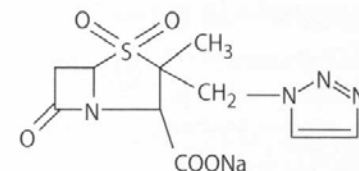
**Kyselina klavulanová
(+ amoxicilin = AUGMENTIN)**



Sulbaktam (+ampicilin = UNASYN)

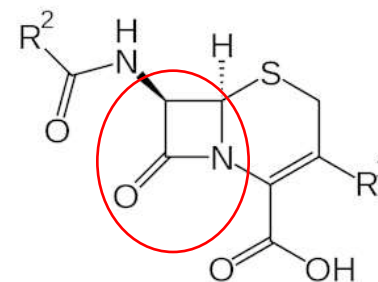


Tazobaktam (+piperacilin = TAZOCIN)



Cefalosporiny

**kyselina 7-aminocefalosporanová –
produkty *Cephalosporium* sp.
+ semisyntetické a syntetické deriváty**



Může být zkřížená rezistence s PNC

Může být zkřížená alergie s peniciliny (7-20 %)

Čtyři generace cefalosporinů – liší se zejm. spektrem

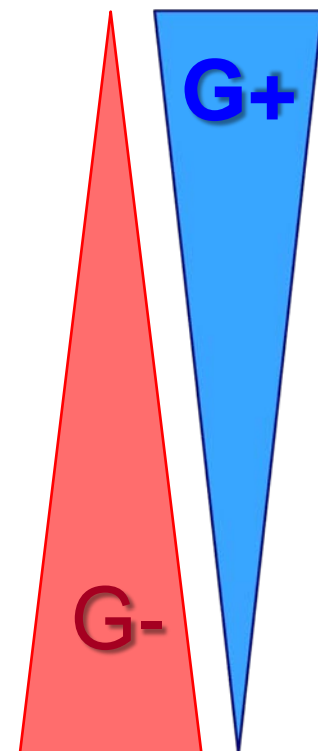
Dělení cefalosporinů a spektrum účinku

I. generace – vyšší účinnost zejména na **G+** bakterie (Stau, Srpy), méně na **G-** (neisserie, Esco, Klpn)

II. generace - vyrovnané spektrum, účinnost na **G+** (Stau, Srpy), a některé **G-** bakterie (Esco, Klpn...)

III. generace - účinnost především na **G-** (některé i na Psae), méně na **G+** (Stau)

IV. generace: relativně vyrovnané spektrum, účinnost zejm. na **G-** i Psae a na producenty některých betalaktamáz (AMP C) a na **G+** (Stau)



Primární rezistence: enterokoky

I. generace – relativně úzké spektrum - působí na **G+** koky (vyjma enterokoky a MRSA) a slabě na některé **G-** (část enterobaktérií, *neisserie*) (uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání)

Perorální - **cefadroxil** (DURACEF),
cefalexin(CEFACLEN)

Injekční - **cefazolin** (KEFZOL) chirurgická profylaxe

I. - II. generace - **cefaclor** (CECLOR) (p.o.)

II. generace - vyšší stabilita k beta-laktamázámspektrum rozšířeno na některé **G-** tyčky a hemofily (vyjma pseudomonád), příp. anaeroby (uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání)

Injekční - **cefuroxim** (ZINACEF)

- **cefoxitin** (MEFOXIN) + anaeroby

Perorální - **cefuroxim axetil** (ZINNAT)

Cefalosporiny III. generace

- odolné k β -laktamázám (ne AMPC a ESBL), rezervní ATB - závažné infekce (zejména nozokomiální)

Cefotaxim (CLAFORAN) spektrum především G- , určitá účinnost i na G+ (stafylokoky, pneumokoky), borrelie
Dobrá průnik do CNS

Ceftriaxon (ROCEPHIN, LENDACIN) podobný jako cefotaxim

Protipseudomonádové cef. III.g.

Ceftazidim (FORTUM) více na G- i na PSAE (pro těžké NI)
méně na G+

Cefoperazon (CEFOBID) + **sulbaktam** (SULPERAZON)
působí na G- i PSAE a částečně i G+

IV. generace cefalosporinů

Léčba závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunoprese, neutropenie).

Spektrum: na **G- bakterie** včetně **Psae** a bakterií rezistentních k III. generaci CEF (některé betalaktamázy - AMP C), na rozdíl od III.g vyšší efekt i na G+ (hl. **stafylokoky**)

parenterální – **cefpirom** (CEFROM), **cefepim** (MAXIPIM)

Jiná betalaktamová antibiotika

Karbapenemy - odolné k většině β -laktamáz, pokrývají téměř celé spektrum bakterií, vč. **anaerobů** (vyjma intracel. bakterií, MRSA, VRE, *S.maltophilia*...).

Rezervní léky pro léčbu těžkých, polymikrobiálních nebo multirezistentních infekcí. Jen injekční formy.

Imipenem+cilastatin (kompet. inhib. ren. dehydropeptidázy) (Tienam) - **G+ i G-** včetně kmenů ESBL a AMP C a většina **Psae**, **anaeroby**

Meropenem (MERONEM)

podobné spektrum jako IMI - \downarrow **G+**, $\uparrow\uparrow\uparrow$ **Psae**

Ertapenem (Invanz)

podobné spektrum jako MEM, $\downarrow\downarrow$ **Psae** a **GNFB** a na **enterokoky**

Monobaktamy

Odolné k většině β -laktamáz G- bakterií. Rezervní léky pro léčbu těžkých G- nebo multirezistentních infekcí.

Nepůsobí však na G+ a na anaeroby.

Jen injekční formy.

Aztreonam (AZACTAM) - využití spíše v kombinacích s jinými atb skupinami s účinkem na G+

Aminoglykosidy

Blok **proteosyntézy** (interference s vazbou formylmethionyl tRNA na 30S podj. Ribozomu → blok iniciačního komplexu) - **baktericidní** při vyšší dávce

↑ **PAE** (PostAntibiotický Efekt) – aplikace 1x denně
Nevstřebávají se z GIT – jen parenterální aplikace

Spektrum: G- infekce (entrobakterie, pseudomonády; včetně kmenů produkujících beta-laktamázy), stafylokoky (vč. MRSA)

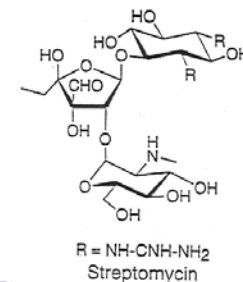
Nepůsobí na anaeroby (vstup do buňky aktivní transport přes vnitřní část membrány, závislém na O_2) a **omezeně na streptokoky či entrokoky**

Synergické kombinace: aminopeniciliny, cefalosporiny, linkosamidy, (chinolony)

Hlavní indikace: septické stavy a infekce DCD (v kombinaci), těžké uroinfekce (pyelonefritidy), ortopedické a chirurgické inf.

Značná **toxická: nefrotoxická** (renální tubuly)
ototoxická (vláskové bb.)

Vhodné **monitorování hladin** (účinek i toxicita – korelace s plazmatickou koncentrací)



Aminoglykosidy s vymezenou indikací:

Streptomycin – antiTBC, brucelóza, tularémie mor....

Kamanycin či **neomycin** – toxické – jen lokální podání

Spektinomycin – (statický)- *N. gonorrhoeae* (kapavka)

Silně účinné novější AG:

Gentamicin a **Tobramycin** – **G+** i **G-**, stafylokoky)

Netilmicin – podobné spektrum, nižší tox.

Amikacin - (AMIKIN) – širší spektrum, vč. vysoce rezist. **G-**
(pseudomonády), mykobakteria

Isepamicin

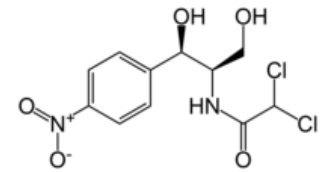
Pozn.:

Streptomyces sp., *Actinomyces* sp.

Micromonospora purpurea (gentamicin)

Amfenikoly (Chloramfenikol)

(*Streptomyces venezuelae*)



Inhibice proteosyntézy – vazba na 50S podj. ribozomu
→ blok peptidyltransferázy - **bakteriostatický**

Širokospektrý: G+ i G-, anaeroby, intracelulární mikroorg.
(mykoplazmata, chlamydie, ricketsie)

Dobrý průnik do buněk, tkání, abscesů, **prostup do CNS**

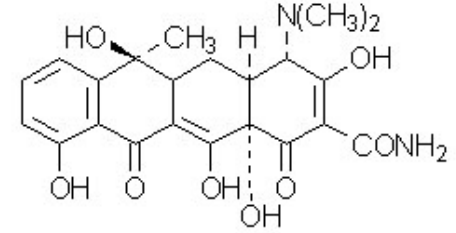
Indikace: bakteriální meningitida (meningokok, pneumokok),
salmonelly (břišní tyfus a paratyfus), anaerobní
nebo smíšené infekce, CNS (absces), závažné
invazivní hemofilové infekce

↑↑↑ **toxická:**

Hematotoxicita - myelosuprese (závislá na dávce a délce
podávání); aplastická anémie (irreversibilní, nezávisí na dávce -
imunotoxický mechanismus, predispozice)

„ **Gray baby syndrom**“

Tetracykliny



Blok proteosyntézy

(blok vazky aminoacyl-tRNA) – **bakteriostatický**

Široké spektrum: G+ i G-, spirochety, někteří prvoci
(toxoplazma, plazmodia, babesie), intracel. patogeny (mykopl.,
chlamydie, ricketsie ...)

Vstřebatelné z GIT – na lačno (>1,5 h), ne mléko a antacida
(Ca²⁺, Al³⁺...)

Nežádoucí účinky:

GIT: nauzea, zvracení,
hepatotoxicita, fotosensibilisace,
ukládání tetracyklinů do kostí a do zubů

Indikace: lék volby u inf. způsobených mykopl., ureaplazmaty, chlamydiemi, rickettsiemi (atypické pneumonie, inf. UG), borreliemi. Brucelózy, tularémie, listerióza. Inf. žluč. cest.

I. generace:

Tetracyklin (4 x denně)

II. generace: farmakologicky výhodnější

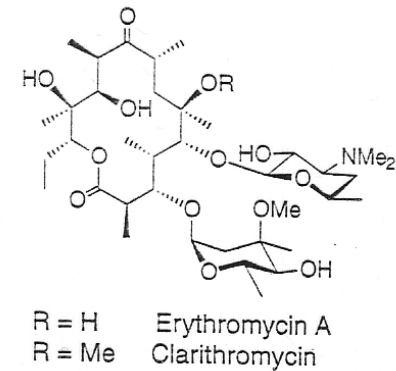
Doxycyklin (DEOXYMYKOIN, DOXYBENE....)

↑ poločas (2 x denně)

Minocyklin (1x denně)

MAKROLIDY (*Streptomyces erythreus*)

Blok proteosyntézy na 50S
(brání uvolnění tRNA) - **bakteriostatické**



Široké spektrum: G+ (stafylokoky, streptokoky),
brucely, bordately, hemofily, treponemy
kampylobaktery a helikobaktery
prvoci (entameby, lamblie, toxoplazmy)
intracel. parazité (legionelly, mykoplasmata, chlamydie,
ricketsie)

Podání P.O.

Dobrý průnik do tkání (mimo CNS)

Nežádoucí účinky:

GIT (nauzea a zvracení), hepatotoxicita, alergie

1. generace – ↓ poločas (3-4 x d), GIT problémy

Erytromycin (EMU-V, ERTHROCIN)

Spiramycin (ROVAMYCIN) - toxoplazmóza

Oleandomycin, Josamycin

2. generace - lepší snášenlivost, ↑ poločas, ↓ toxicita, širší spektrum

Klaritromycin (KLACID) 2 x d

Roxitromycin (RULID) 3 x d

Azalidy - Azitromycin (SUMAMED, AZITHROX) 1 x d (3 dávky)

Indikace:

Inf HDC i DCD (chlamydie, mykopl., staf., strp, legionářská nemoc), náhrada za penicilin u streptokoků
brucelóza, pertusse, hemofily, difterie, listerióza, borrelióza
kampylobaktery a helikobaktery (s inhib. protonové pumpy)
prvoci (entameby, lamblie, toxoplazmy)

ATB příbuzná makrolidům

Streptograminy

Qinpristin/dalfopristin (SYNERCID) - směs (30:70) i.v.

Indikace: **G+** (VRE, MRSA)

Oxazolidinony

Linezolid (ZYVOXID)

Indikace: **G+** (VRE, MRSA, PNC-rezistentní
streptokoky)

Linkosamidy (*Streptomyces lincolnensis*)

Blok proteosyntézy (jak makrolidy)- primárně **bakteriostatické**

Linkomycin

Klindamycin (DALACIN) (vyšší aktivita na **anaeroby**)

Spektrum: G+, zejm. **stafylokoky**, (**streptokoky**) , **anaeroby**.

Dobrý průnik do **kostí** , **šlach** a **kloubů**.

Indikace: osteomyelitidy, stafylokokové infekce, infekce anaerobní (nitrobřišní anaerobní infekce).

Nežádoucí účinky: pseudomembranosní kolitida (*C. difficile*), hepatotoxicita, aj.....

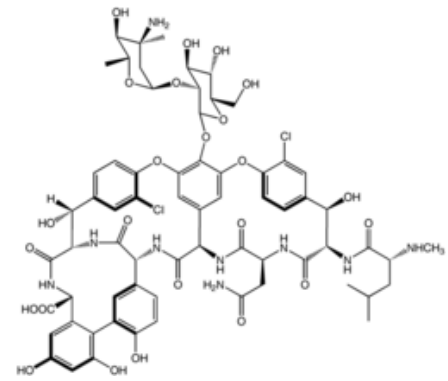
Rezistence MLSB: alterace vazebného místa (metylace rRNA)
→ resistance k makrolidům, linkosamidům a streptograminuB

Glykopepetidy (*Streptomyces orientalis*)

Inhibice syntézy buněčné stěny - baktericidní

Vankomycin (VANCOCIN)

Teikoplanin (TARGOCID)



Spektrum: rezervní atb; **G+** - stafylokoky (i MRSA), streptokoky, enterokoky, *C. difficile*

Nevstřebává se z GIT (celková tp. inj., p.o. – inf. GIT *C. difficile*)

Nežádoucí účinky: nefro, ototoxické, syndrom „rudého muže

Rezistence: VRE - vankomycin-rezistentní enterokoky

Polypeptidy

Poškození **cytoplazmatické membrány** - **baktericidní**
↑ **toxická** (nefrototoxicita)

POLYMYXINY (*Bacillus polymyxa*) - kationický detergent
Spektrum: G- tyčinky včetně **pseudomonád**

Colistin (polymyxin E) – I.V., lokálně (0 resorbce z GIT)
Polymyxin B - ↑ **toxická** → jen lokální použití

BACITRACIN (*Bacillus subtilis*)

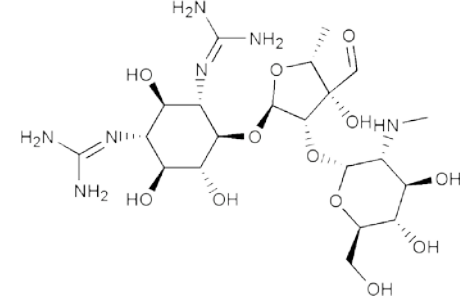
Spektrum: G+ bakterie včetně **MRSA**

↑ **toxická** → jen lokální použití

→ kombinace s neomycinem

(FRAMYKOIN, PAMYCON)

Ansamyciny (*Streptomyces mediterranei*)



Inhibice syntézy m-RNA (inhib. bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy)

→ **baktericidní**

Rifampicin

Rifabutin (↑ na mykobakteria)

Rifamixin (nevstřebatelná forma) – p.o., lokálně v masti

Spektrum: Širokospektrý účinek **G+** i **G-**, mykobakteria, intracelulární mikroby (chlamydie, mykoplazmata, rickettie, legionely)

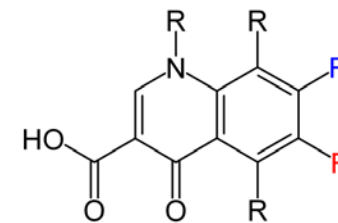
P.O. , I.V. i lokální formy, průnik do CNS

Nízká toxicita (hepatotox.), moč a další sekrety oranžové

Rezistence: změny afinity polymerázy či pokles vstupu proti rezistenci – **vždy v kombinaci !**

Chinolony / fluorochinolony

(chemoterpautika)



inhibice bakteriální gyrázy (topoisomeráza II a IV)

– **baktericidní** („concentration-dependent killing“), ↑PAE

Široké spektrum: G- (enterobakterie, pseudomonády, *H. influenzae*). III. g. i mykobakterie, intracel. parazité (legionelly, mykoplasmata, chlamydie, ricketsie) a proti některým **G+**. U IV g. - anaeroby.

Podání P.O. i I.V. (inkompatibilita s b-laktamy) dobrá biologická dostupnost

Nežádoucí účinky: ↓ toxicita (hepatotox.), relativní KI v dětském věku poškození kloubních chrupavek, možnost superinfekce GIT

Rezistence je v různém stupni zkřížená s ostatními chinolony (Mutace DNA gyrasy)

1. generace

Kyselina nalidixová a oxolinová - úzké spektrum: **G-**,
infekce UG, nedostupné v ČR.

2. generace

Norfloxacin (NOLICIN)

Spektrum: **G-** (enterobakterie), a některé **G+**

Indikace: infekce UG (vč. kapavky)

3. generace

Ciprofloxacin (CIPLOX)

Spektrum: **G-** (včetně pseudomonád), intracel. parazité,
mykobakteria, a některé **G+** (ne pneumokoky, MRSA)

Indikace: infekce UG, inf. DC, systémové bakteriální inf.,
profylaxe a léčba antraxu, GIT (s./s./camp.)

Pefloxacin (ABAKTAL), Ofloxacin (OFLOXIN), Levofloxacin (TAVANIC)

4. generace

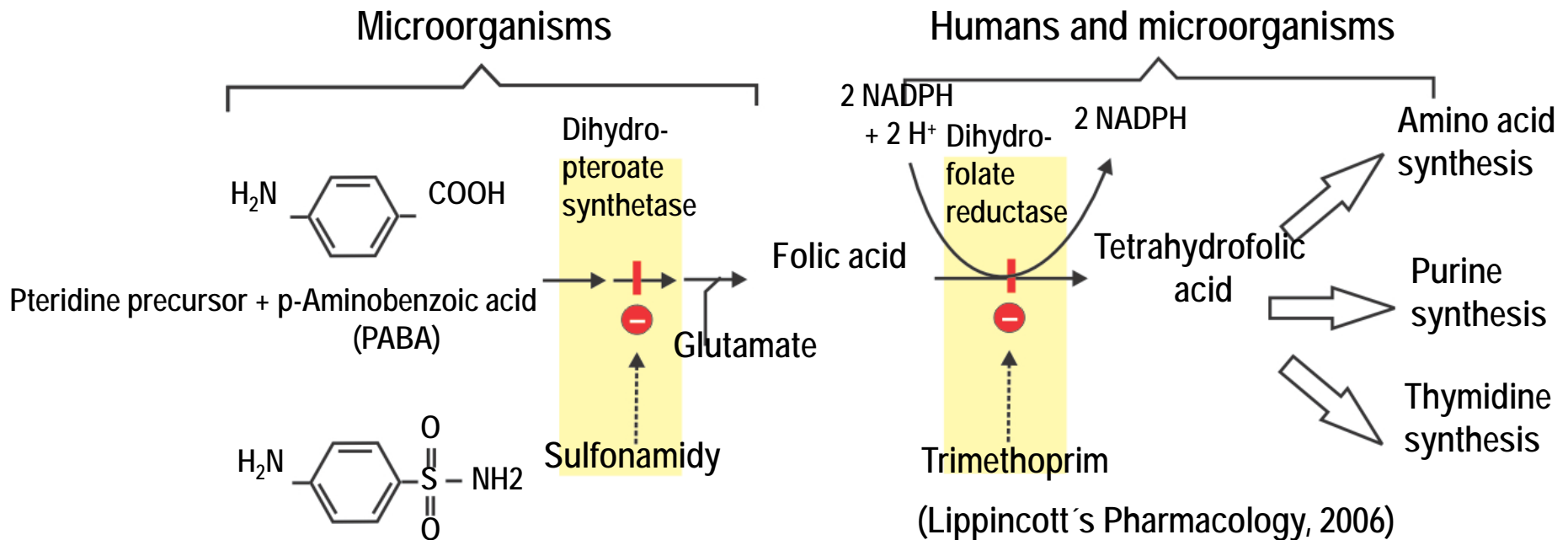
Moxifloxacin (AVELOX), prulifloxacin (UNIDROX)

Spektrum: široké multirezist. mikroorg. (vč. streptokoků)
a anaerobů

Antagonisté kyseliny listové

Sulfonamidy

podobné kyselině p-aminobenzoové (PABA) – kompetitivní inhibitor (folát: bakterie syntetizují X lidé z potravy)



Inhibitory dihydrofolát reduktázy - inhibice bakteriální >>> savčí
trimetoprim
pyrimethamin

Sulfonamidy (chemoterapeutika) - ↓ používání

Kompetitivní inhibice PABA →

inhibice syntézy kys. listové → inhibice syntézy NK
baktericidní

Krátce působící (absorpce z GIT)

Sulfadiazin + pyrimethamin = léčby toxoplasmózy

Sulfamethoxazol + trimetoprim = **cotrimoxazol**

Dlouze působící (absorpce z GIT) - **Sulfamethopyrazin**

↓ absorpce z GIT - **Sulfasalazin** (m. Crohn či ulcer. kolitida).

Lokální - **Sulfathiazol**

Spektrum: některé **G+** a **G-** bakterie (inf. UG), chlam., nokardie

Nežádoucí účinky: nefrotoxické (v kyselém pH precipitují – krystalurie), alergie, hematopoetické poruchy (hemolytická anemie, Granulocytopenie, trombocytopenie)

Častá rezistence (změna enz., mutace-↑ PABA, inaktivace)

Trimetoprim - účinnější než SA

Užíván samotný u akutních infekcí moč. traktu.

Nežádoucí účinky - deficit folátu (↓ hemopoéza)

+ sulfmethoxazol (5:1) = synergie,

možnost užít ↓ dávky, ↓ NÚ, ↓ resistance

Cotrimoxazol (BISEPTOL)- baktericidní

Širokospektrý účinek: **G+** i **G-** (vč. pseudomonád)...

Indikace: inf. DC, UG, nokardióza,

Pneumocystis jirovecii

Nežádoucí účinky: nefrotox., ↓ hemopoéza

Nitrofurany (chemoterapeutika)

Blok proteosyntézy i poškození DNA - **bakteriostatické**

Nitrofurantoin (FURANTOIN) (vyšší aktivita na anaeroby)

Indikace: inf. močových cest **G-** (entrobakterie) i **G+ koky**
↑ **nežádoucí účinky:** GIT, pneumonitis, neurotox,
hemolytická anemie, alergie

Nitroimidazoly

Účinek: ? redukce nitroskupiny na tox. metabolity -
baktericidní

Indikace: léčba anaerobních a smíšených infekcí a *C.difficile*
antiparazitární účinek (*Trichomonas vaginalis* a
Entamoeba)

Metronidazol (METRONIDAZOL, EFLORAN)

Ornidazol (AVRAZOR)

Ostatní chemoterapeutika

Dapson - inhibice NK (jako sulfonamidy) -
bakteriostatický

Indikace: *M. leprae*, *Pneumocystis carinii*, babesie,
plazmodia

Antituberkulotika

Isoniazid - inhibice syntézy buněčné stěny (↓ kys. mykolové)
bakteriostatický - cidní

Pyrazinamid - **baktericidní**

Ethambutol - inhibice tvorby RNA –**bakteriostatický**

Terapie TBC

dlouhodobá (min. 6-12 měs)

vždy **v kombinaci** spolu s ATB (rifampicin, streptomycin, kanamycin, amikacin, ofloxacin aj....)

↓ rezistence, synergie, zasažení všech mykobakterií
(intra i extracel.)

AntiTBC

První řada (Nižší toxicita, vysoká aktivita):

rifampicin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, pyrazinamid

Druhá řada (nižší účinnost, vyšší toxicita):

PAS, kanamycin, cykloserin, viomycin, amikacin