Antibiotika

Petriho miska

Předpoklady pro úspěšnou antimikrobiální terapii

- Klinická diagnóza.
- Mikrobiologická diagnóza.
- Kultivace a citlivost.
- Výběr antibiotika.
- Určení dávky a způsobu a délky aplikace.
- Doplňková terapie, výživa, ošetřování - aplikace protizánětlivých léků, antidiarhoik, expektorans, bronchodilatancií, ...

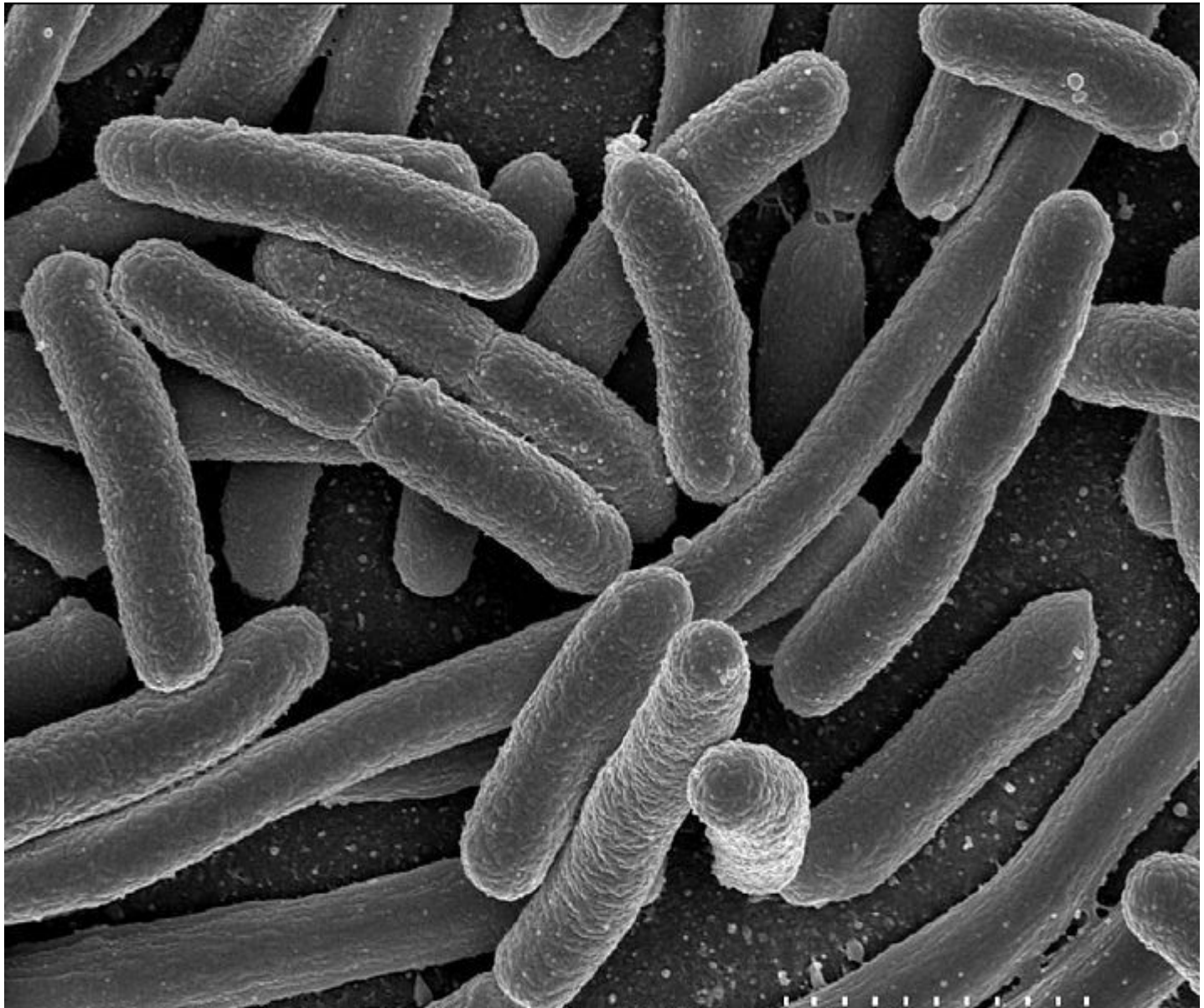
Bakterie

- Vznikly cca před 3 miliardami let a ovlivnily jak vývoj prostředí, tak vývoj jiných druhů, neboť infekce jsou významnými faktory selekce.
- Existuje více než 2000 druhů bakterií.
- Nemají vytvořenou jadernou membránu ani jadérko.
- Transkripce i translace probíhají prakticky současně v cytoplasmě.

Bakteriální stěna

- **Bakteriální stěna** je tvořena několika vrstvami.
- cytoplasmatická membrána je nezbytnou součástí všech bakterií,
- ostatní složky bakteriální stěny se mohou a nemusí vyskytovat. Jejich přítomnost může **zvyšovat patogenitu** mikroba.

E- coli



Bakteriologie

Významní představitelé

- Robert Koch
- Louis Pasteur
- Alexander Fleming

Kombinace antibiotik

- **baktericidní**
  peniciliny
  cefalosporiny
  aminoglykosidy
  trimetoprim/sulfonamidy
  nitrofurany
  metronidazol
  chinolony
- **bakteriostatická**
  tetracykliny
  chloramfenikol
  makrolidy
  linkosamidy
  spektinomycin
  sulfonamidy

Čím jsou antibiotika produkována?

- Bakteriemi
- Houbami
- (semi)syntetické deriváty
- syntetické substance - chemoterapeutika.

Co je důležité?

- Pro účinnost antibiotik je důležitá struktura buněčné stěny

Mechanismy účinku antibiotik

- Inhibice syntézy bakteriální stěny
- Porucha cytoplazmatické membrány patogenní buňky
- Inhibice tvorby bílkovin v ribozomu
- Inhibice tvorby nukleových kyselin…při replikaci DNA nebo transkripci
- Inhibice biotransformačních dějů nezbytných pro život mikrobiální buňky

Dělení antibiotik podle intenzity účinku

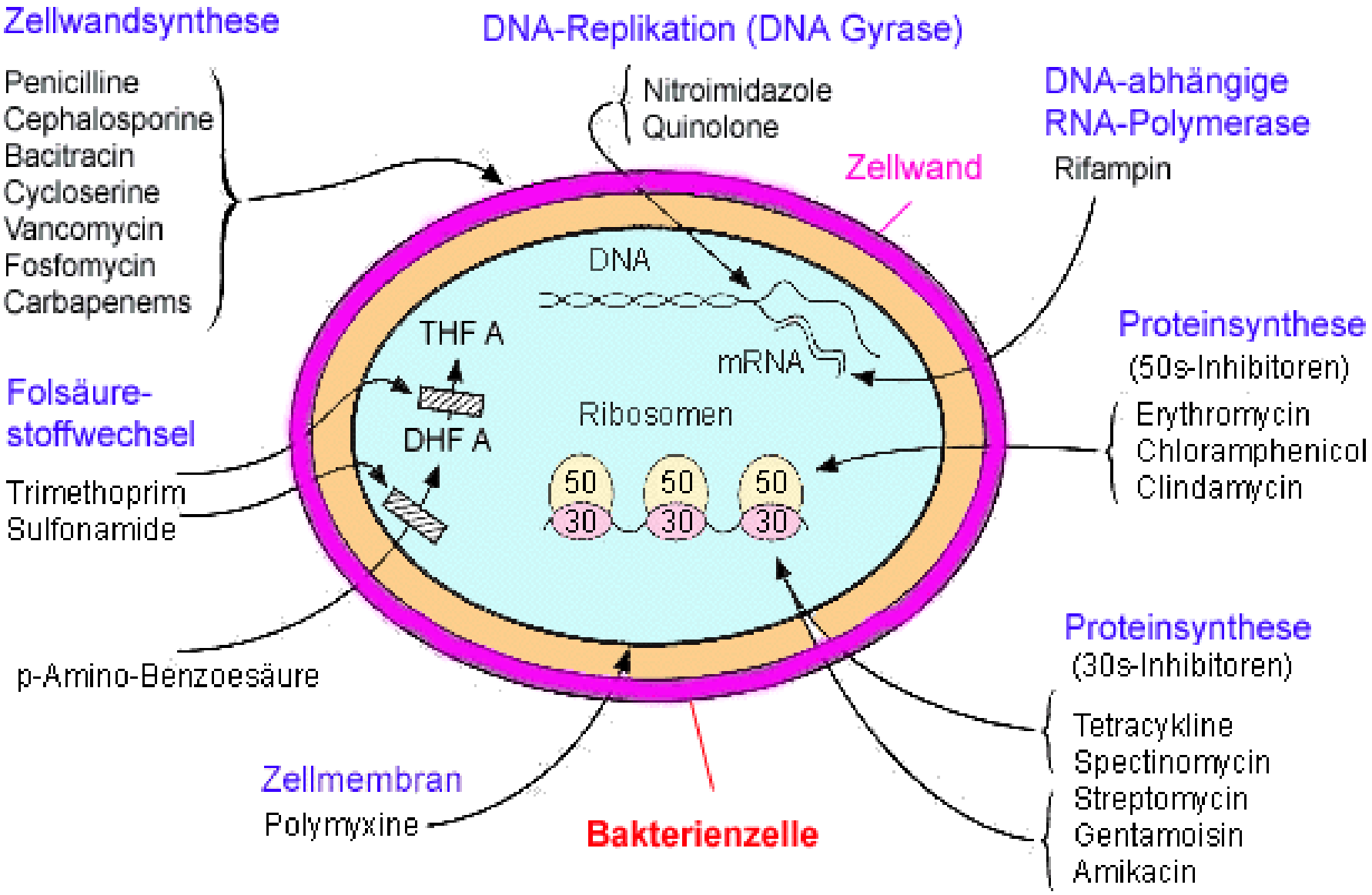
- Bakteriostatická
- Bakteriocidní

- Jiné dělení podle farmakoterapeutického účinku tj. např. protistafylokoková, protipseudomonádová, antianaerobní, protituberkulozní aj.

Rozdělení antibiotik podle mechanismu účinku

- Inhibice syntézy buněčné stěny
- Narušení funkce buněčné membrány
- Inhibice syntézy proteinů
- Inhibice syntézy nukleových kyselin
- Inhibice DNA závislé RNA polymerázy
- Inhibice intermediárního metabolismu

Wirkung von Antibiotika



Chyby v antimikrobiální terapii

- nesprávná diagnóza, jedná se o virózu, ne bakteriální infekci
- mikroorganismus není citlivý na zvolenou látku
- jestliže je citlivý, je rezistentní
- antibiotikum nestačí na multifaktoriální infekci
- nevhodná kombinace antibiotik
- nastala superinfekce rezistentních patogenů
- reinfekce původními, nebo jinými patogeny
- nedostatečná drenáž u chirurgické infekce, nebo bylo přítomno cizí těleso
- proniknutí antibiotika do místa infekce bylo ztíženo zánětem, porušením tkání, abscesy, ...
- nevhodný způsob aplikace, nebo nesprávná dávka
- přerušení terapie kvůli vedlejším účinkům
- předepsaná dávka není dodržena (ze strany majitele)

Inhibice syntézy buněčné stěny

- Je podkladem baktericidního účinku antibiotik
- Antibiotika se navážou na enzymy, které se podílejí na syntéze buněčné stěny bakteriální buňky a tím se bakteriální buňka přestane dělit
- Beta - laktamová antibiotika inhibují syntézu bakteriální stěny blokádou transpeptidačních reakcí, podílejících se na příčném zpevnění buněčné stěny
- Glykopeptidová antibiotika inhibují syntézu stěnového pentapeptidu
- Bacitracin inhibuje přenos hotového stavebního bloku do buněčné stěny
- Peniciliny, cefalosporiny, bacitracin, vankomycin

Porušení buněčné cytoplazmatické membrány

- **Mění permeabilitu** buněčné stěny a tím způsobují ztrátu její **osmotické celistvosti**. Tyto antibiotika obsahují hydrofilní a lipofilní oblasti, vážou se na buněčnou stěnou, v níž se vážou na lipofilní součásti. Vodou, kterou s sebou nesou zvětšují povrch buňky dokud se membrána nezhroutí. Jejich efektivita závisí na **množství fosfolipidů v buněčné membráně** a jejich schopnosti pronikat stěnou buňky. Mnoho z těchto látek je **toxických**, což je vylučuje ze systematického používání. Výjimku tvoří některé **antifugální látky**, které využívají odlišnosti buněčné membrány hub.

Porušení buněčné cytoplazmatické membrány

- Polyenová antibiotika – amfotericin B – narušují cytoplazmatickou membránu a tím způsobují lýzu kvasinkového mikroorganismu
- Polymyxiny, polyeny - amphotericin B, imidazoly

Baktericidní inhibitory syntézy proteinů:

- Vzniká zásahem na různých místech ribosomu

- Tetracykliny, aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidy, linkosamidy,

Inhibitory syntézy mikrobiálních nukleových kyselin

- Zasahují do replikace nebo transkripce DNA
- Chinolová antibiotika – inhibují DNA – gyrázu inhibují rozvolnění DNA během replikace
- Rifampicin – inhibuje DNA – dependentní RNA – polymerázu, tím syntézu bakteriální RNA

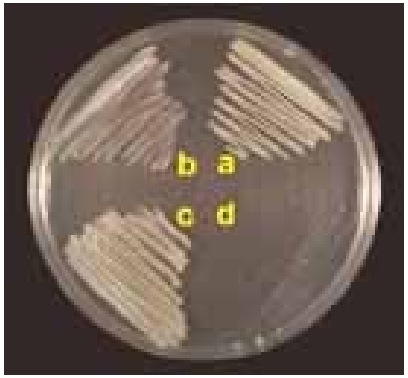
Inhibitory intermediárního metabolismu

- Je podkladem bakteriostatického účinku

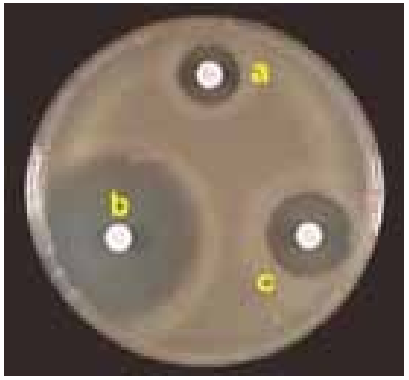
- Sulfonamidy – inhibuje syntézu bakteriální syntézu kyseliny listové

Mechanismus vzniku rezistence

- SNÍŽENÍ INTRACELULÁRNÍ KONCENTRACE ANTIBIOTIKA (TTC, PNC, aminoglykosidy)
- zvýší reflux, sníží permeabilitu zevní membrány, sníží transport cytoplazmatickou membránou
- INAKTIVACE ANTIBIOTIKA(beta – laktamová antibiotika)
- MODIFIKACE CÍLOVÉHO MÍSTA(modifikace gyrázy, změna PBP)
- OBCHVAT CÍLOVÉHO MÍSTA



Rezistence



- **Primární** – geneticky podmíněná necitlivost bakterií na ATB bez předchozího kontaktu s ATB

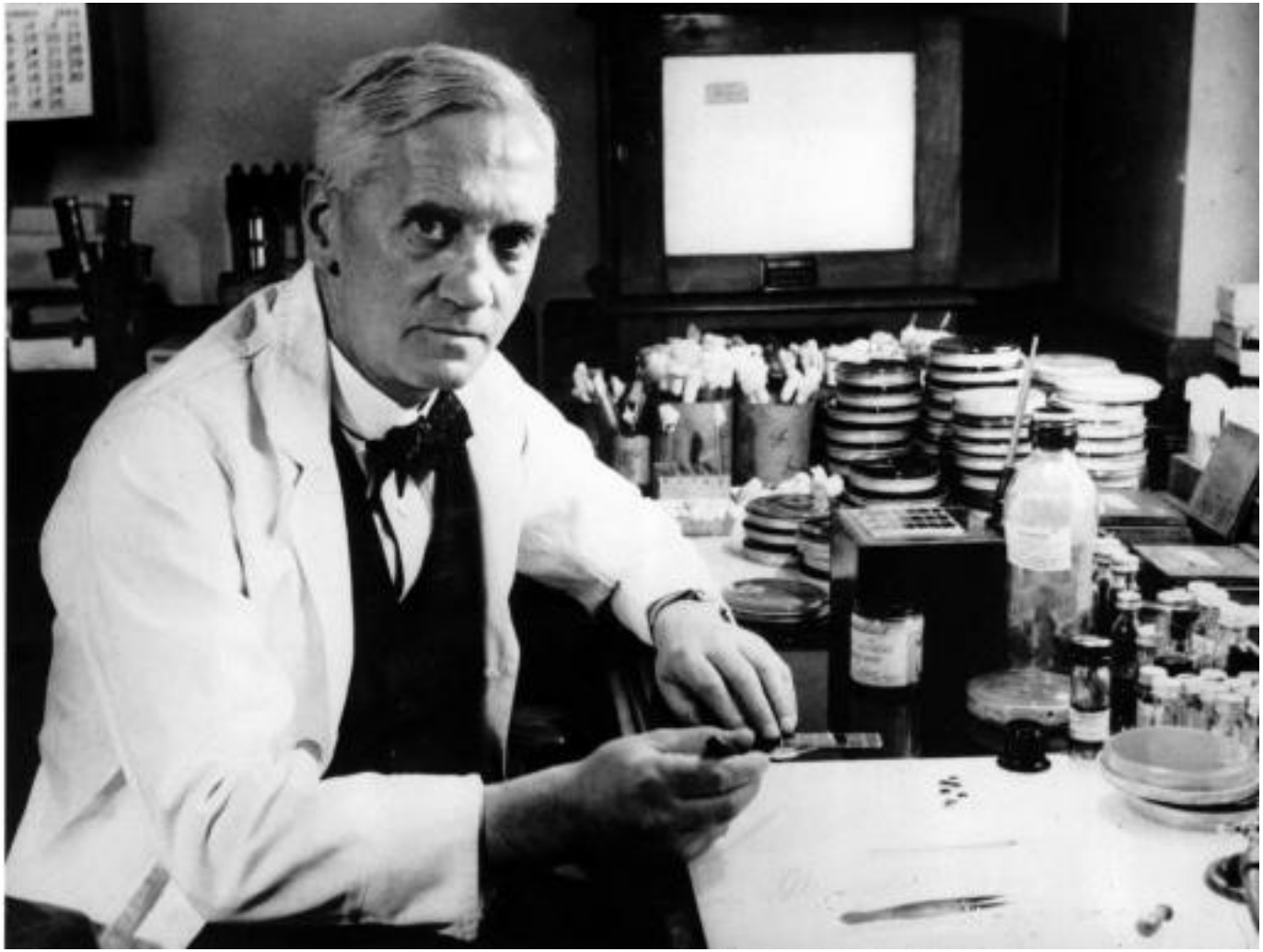
- **Sekundární-** až v průběhu terapie, selekce rezistentních kmenů, které se nacházejí v bakteriální populaci.

Peniciliny

Sir Alexander Fleming

- 1881 - 1955
- Anglický lékař a bakteriolog
- 1922 objevil lysozym
- 1928 kultivoval na Petriho miskách stafylokokové kultury, stafylokoky hynou tam, kde se rozrostla plíseň
- 1928 uveřejnil výsledky svých výzkumů, plísňový filtrát nazval penicilínem
- Během 2.světové války se používal penicilin na infikované rány
- 1938 první podání člověku
- 1945 Nobelova cena za medicínu

"...podle mne budou do deseti let antibiotika jako léčiva zakázána"



Peniciliny

- Spolu s cefalosporiny tvoří skupinu beta – laktamových antibiotik
- Inhibice posledního stupně syntézy buněčné stěny

- **Spektrum:** jsou klasifikována jako úzko- nebo širokospektrá v závislosti na individuální látce, rezistenci populace

- **Vedlejší účinky a toxicita:** orgánová toxicita je vzácná. Může se vyvinout hypersenzitivita - kožní reakce, angioedém, horečka, vaskulitis, eosinofilie, anafylaxe. Je známa zkřížená senzitivita mezi jednotlivými peniciliny.

- Rezistence :tvorba beta – laktamáz, změna vazebných proteinů, omezení průniku bakteriální stěnou

- Indikace : respirační infekce, vhodné k terapii nozokomiálních infekcí

Penicilin G

- Pouze pro parenterální aplikaci
- Účinný na grampozitivní koky – streptokoky, gramnegativní koky – meningokoky, gonokoky
- Rychle a dobře se vstřebává, maximální koncentrace v krvi za po 15 – 30 minutách, účinná koncentrace trvá cca 4 hodiny
- Dobře proniká do většiny tkání, zánět zvyšuje průnik do tkání(např. u CNS)
- Nežádoucí účinky – anafylaktický šok s úmrtím 2 : 100 000,
- Steven – Johnsonův syndrom těžká forma polékového exantému, postihující sliznice a kůži do 30% (rty, sliznici ústní, spojivky, pharynx, genitál)

Penicilin V

- Spektrum účinku – stejné jako u penicilinu G
- Lékem volby u streptokokové anginy
- 1500mg/den
- Stabilní v kyselém prostředí žaludku, rychle se vstřebává
- NÚ – alergické kožní reakce, průjem, zvracení

Penicilin G

- Steven – Johnsonův syndrom těžká forma polékového exantému, postihující sliznice a kůži do 30% (rty, sliznici ústní, spojivky, pharynx, genitál)
- Lyellův syndrom - závažné kožní onemocnění charakterizované vznikem puchýřů a výrazným cárovitým olupováním kůže na velké ploše obv. s následnou infekcí a vředovatěním a celkovými příznaky.

Aminopeniciliny

- Spektrum účinku : G+bakterie, G- bakterie, účinný na Hemophilus influenzae, méně účinné k beta – hemolytickému streptokoku
- Nutná kombinace s inhibitory beta – laktamáz (kys.klavulanová)

Ampicilin a amoxicilin

- Vyšší aktivita vůči gramnegativním bakteriím
- Amoxicilin lépe absorbovám
- Podávají se perorálně
- infekce dýchacích cest
- Nutná kombinace s kyselinou klavulonovou nebo sulbaktanem, ochrana před destrukcí beta - laktamázami

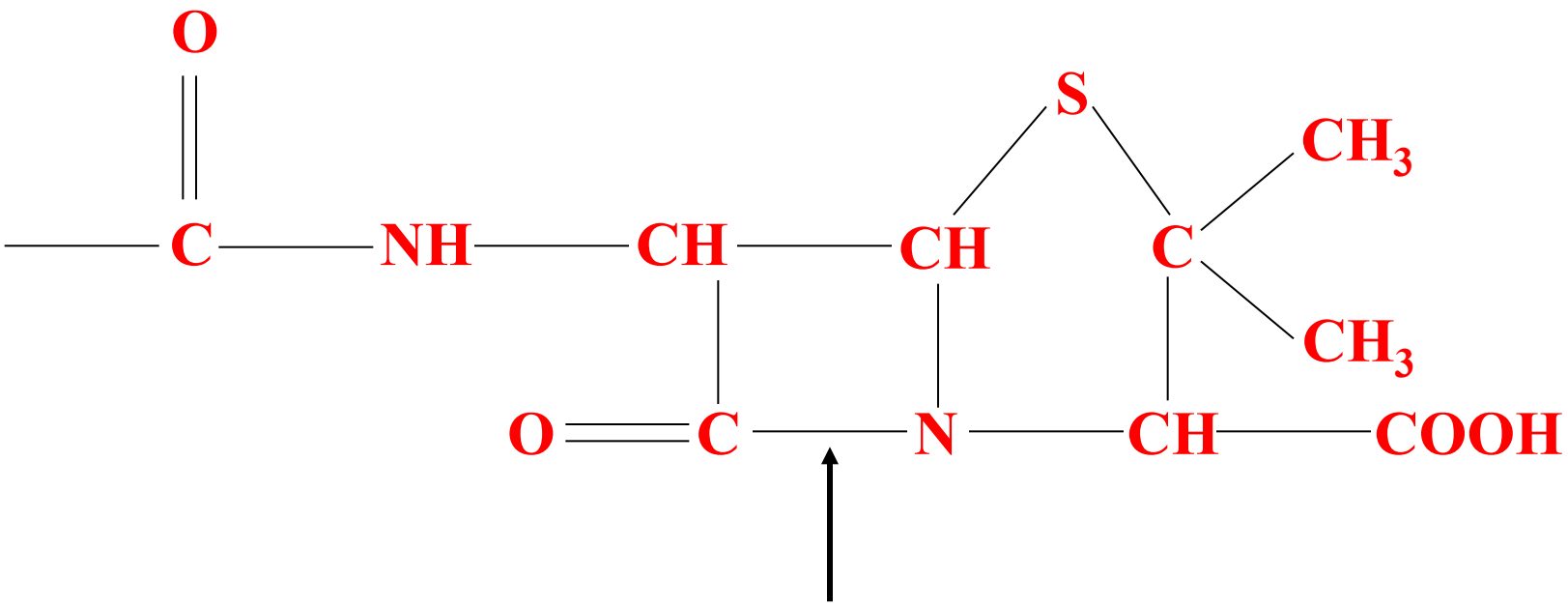
Peniciliny rezistentní vůči beta - laktamázám

- Oxacilin
- Jedinou indikací je infekce způsobená stafylokoky, které produkují beta - laktamázu
- Podávat nalačno

Kombinace antibiotik s inhibitory beta - laktamáz

- Inhibitory beta – laktamáz – antibakteriálně neúčinné látky, kombinují se s antibiotikem
- Kyselina klavulanová – inhibice beta – laktamáz, které produkují bakterie, aby inaktivovaly antibiotikum
- Sulbaktam – podobné účinky jako kyselina klavulanová, lze ho kombinovat s cefalosporiny
- Kombinací antibiotika s inhibitorem beta – laktamáz dochází k rozšíření antimikrobiálního spektra daného antibiotika

Struktura penicilinu



Místo penicilinasové aktivity.
Rozštěpení beta laktamového kruhu.

Nežádoucí účinky antibiotik

- Toxicita – nepůsobí na živočišné buňky, působí dráždivě, zvyšují excitabilitu mozkové kůry, při intramuskulárním podání vyšší koncentrace penicilinu - místní bolestivost,ulcerace, tromboflebitida, degenerace nervu, nauzea, zvracení, průjem, enteritida – způsobená narušením rovnováhy střevních mikroorganismů

Cefalosporiny

- Řadí se do skupiny beta – laktamových antibiotik
- Inhibice syntézy buněčné stěny bakterií zásahem do syntézy peptidoglykanu
- Aktivace autolytických enzymů
- Baktérie zbobtná a praskne
- Antimikrobní spektrum – grampozitivní i gramnegativní baktérie
- Nežádoucí účinky – tromboflebitida, nitrosvalovou aplikaci je vhodné spojit lokálním anestetikem, změny v krevním obraze, pseudomembranózní kolitida

Rezistence vůči cefalosporinům

- Tvorbou beta – laktamáz
- Změnou vazebních proteinů
- Snížení permeability zevní membrány buněčné stěny

Cefalosporiny I.generace

- Antimikrobiální spektrum – grampozitivní koky, gramnegativní baktérie – E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis
- Infekce močových cest, chirurgická profylaxe, stafylokoková a streptokoková endokarditida,sepse, infekce měkkých tkání, kostí a kloubů, empirická léčba
- Nepronikají do CNS
- Cefazolin, cefalotin, cefalexin

Cefalosporiny II.generace

- Dobrá a téměř vyrovnaná účinnost na grampozitivní i gramnegativní bakterie
- Cefuroxim, cefamandol
- infekce žlučových cest, těžká akutní bakteriální bronchitida nereagující na penicilin, infekce při alergiích na penicilin, profylaxe u chirurgických výkonů

Cefalosporiny III.generace

- Rozšířená působnost na gramnegativní baktérie
- Pronikají do CNS
- Meningitidy u novorozenců a kojenců v kombinaci s ampicilinem, těžké pseudomonádové infekce, Hemophilus influenzae, novorozenecké pneumonie, novorozenecké salmonely a shigelózy, epiglotitis, infekce měkkých tkání a kloubů, neuroborelióza
- Nežádoucí účinky – i.m. aplikace – silná bolestivost, tromboflebitida, nefrotoxicita, poruchy krvácivosti

Cefalosporiny IV.generace

- Vysoká účinnost na grampozitivní i gramnegativní bakterie
- Pouze pro parenterální aplikaci
- Proniká do CNS
- Cefpiron, cefepim
- Sepse, meningitida, komplikované infekce MC, dýchacích cest
- Vitální indikace nebo infekce způsobená rezistentním kmenem

Monobaktamy

- Antibiotika s monocyklickým betalaktamovým kruhem
- Působí na aerobní gramnegativní bakterie, vůbec nepůsobí na grampozitivní bakterie
- Špatně se vstřebávají po p.o.podání, podávají se pouze parenterálně
- Sepse, břišní infekce,

Karbapenemy

- Základní chemickou strukturou je beta – lalktamový kruh

- široké spektrum účinku, grampozitivní, gramnegativní, anaeroby
- Dobře pronikají do tělesných tekutina tkání, včetně mozkomíšního moku

Amfenikoly

- Chloramfenikol
- Silný inhibitor syntézy mikrobiálních proteinů
- Rychle a úplně se resorbuje po p.o.podání
- Proniká do všech tělesných tkání a tekutin, do CNS a mozkomíšního moku
- Vysoká toxicita, vzhledem k dostupnosti jiných antibiotik(cefalosporinů) je málo indikací pro užití chloramfenikolu

Chloramfenikol - indikace

- Salmonelová infekce s tyfem
- Meningitidy, epiglotitis, pneumonie vyvolané H. influenzae
- Meningokokové nebo pneumokokové infekce CNS při alergiích na betalaktamová antibiotika
- Mozkový absces

Chloramfenikol – porucha kostní dřeně

- Porucha zrání červených krvinek – při dávce 50mg/kg/den se objevuje téměř vždy, ale většinou po vysazení chloramfenikolu opět vymizí, nemá vztah k vzácně se vyskytující aplastické anémii
- Aplastická anémie – geneticky podmíněné, nezávislé na dávce ani délce léčby chloramfenikolem, ireverzibilní, fatální, incidence 1:24 000, může přejít do leukémie

Tetracykliny

- Působí bakteriostaticky na mnoho gramnegativních i grampozitivních baktérií
- Silný inhibitor syntézy mikrobiálních proteinů
- Malé riziko vzniku rezistence
- Dobrá absorpce bez přítomnosti potravy
- Dobrá distribuce do tkání a tekutin, špatná distribuce do mozkomíšního moku, vysoká koncentrace ve slinách a slzách(eradikace nosičů meningokoka)
- Poškozuje plod a kojence
- Poškozuje rostoucí zuby a kosti

Tetracykliny

- Širokospektré účinky
- Mykoplazma pneumoniae, chlamydie, leptospira
- Vytvářejí cheláty s kovy a vápníkem, které zhoršují poškození kostí a zubů – v době léčby TTC se nesmí jíst kyselé potraviny a mléčné výrobky
- Nesmí být podány v těhotenství a dětem do 14 let
- NÚ – alergie, Jarish – Herxheimerova reakce, syndrom tukové degenerace v játrech, syndrom počínající intrakraniální hypertenze

Tetracykliny-skupiny

- Základní – tetracyklin, oxytetracyklin
- Modifikované – rolitetracyklin
- 2.generace – doxycyklin
- 3.generace – thiacyklin

- Prodlužuje se sérový poločas, zvyšuje se vazba na krevní bílkoviny, zvyšuje se antibakteriílní účinek

Makrolidy

- Primárně bakteriostatické
- Široké spektrum účinku
- Dobrá snášenlivost (semisyntetické)
- Výborně vstřebatelní z GIT
- Intracelulární průnik

Makrolidy - dělení

- **Základní** – **erytromycin, spiramycin**
- **Semisynteické** (modifikované) –
- Nové skupiny – ketolidy, streptograminy

roxitromycin, klaritromycin, azitromycin…

- lepší snášenlivost
- výhodnější farmakokinetické vlastnosti
- vyšší aktivita
- nižší toxicita

Makrolidy – spektrum účinku

- **G+ - stafylokoky, streptokoky**
- **Neisserie**
- **Leptospiry**
- **Mykoplasmata**
- **Chlamydie**
- **Kampylobaktery**
- **Legionely**
- **Toxoplasma gondii**
- **Bordetely**…

Makrolidy

- Nárůst rezistence v posledních letech
  - **Streptococcus pyogenes (15 %) !!**
  - Streptococcus pneumoniae
  - Staphylococcus aureus…

Příčiny : zvyšující se spotřeba v humání i veterinární medicíně – neracionální podávání

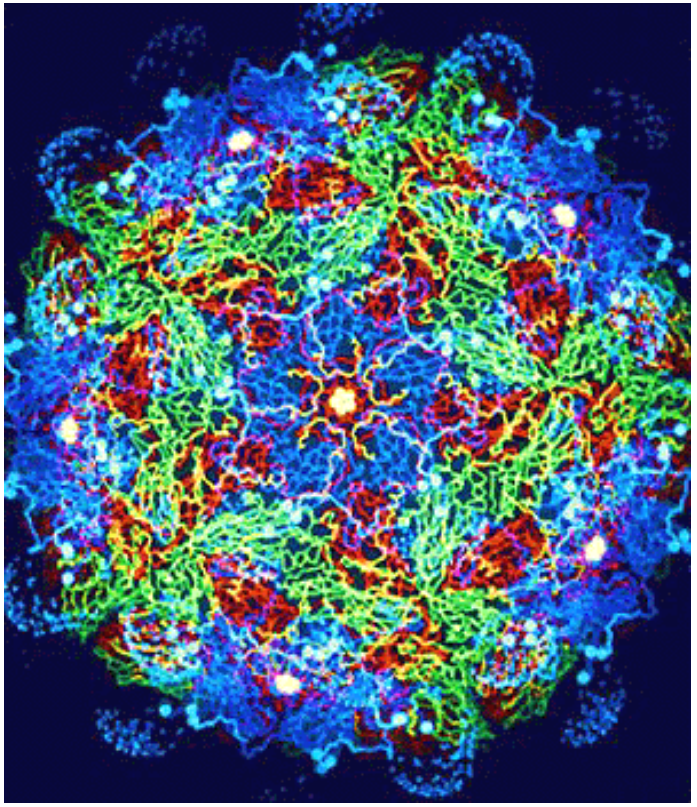
Makrolidy – základní indikace

- **Infekce vyvolané chlamydiemi, mykoplasmaty,** legionelami
- Alternativa při výskytu penicilinové alergie
- Kampylobakterové infekce
- Helicabacter pylori (s inhibitorem protonové pumpy)

Antivirotika

Antivirotika

- **Terapie virovými onemocnění je obtížná!!**
- **1. preventivní zákrok-očkování**
- **2.podání léčiv s přímým protivirovým účinkem.**



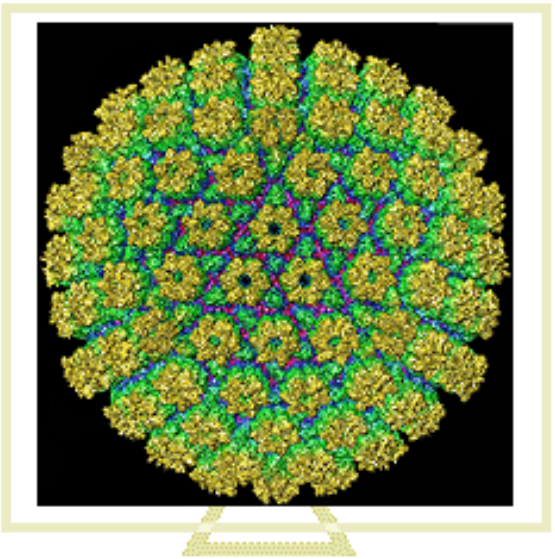
viry

- Nejmenší živé částice obsahující plášť a nukleovou kyselinu DNA nebo RNA

- Virus se adsorbuje na povrch hostitelské buňky a penetruje dovnitř. Uvnitř dochází k odpláštění a začíná polymeráza NK, následuje syntéza DNA a RNA. Nakonec se vir z buňky uvolní.

1., Antivirotika používaná k ter. herpetických onem.:

- ***Acyklovir*** - nukleosid je fosforylován na nukleotid. Působí jako trifosfát-falešný substrát specifické DNA polymerázy viru.
- **Indikace:** systémové a kožní infekce vyvolané *herpes simplex, zoster.*
- ***Famciclovir***, ***valaciclovir***
- ***Vidarabin:*** **NÚ:** neurotoxicita
- *Herpes zoster-systémově*
- *Herpes simplex-lokálně (rohovka)*



2., Antivirotika používaná k ter. chřipkových onem.:

- ***Amantadin:*** také antiparkinsonikum.
- Inhibuje replikaci virů chřipky typu A. Brání uvolnění nukleové kyseliny viru.
- Systémová profylaxe. Do denní dávky 200mg.

- ***Zanamivir:*** proti virům chřipky typu A a B

  látka blízká kys. N-aminoneuraminové.

  Naváže se na aktivní centrum virové neuraminidázy a inhibuje enzym.
- Lokální inhalace, intranazální aplikace.

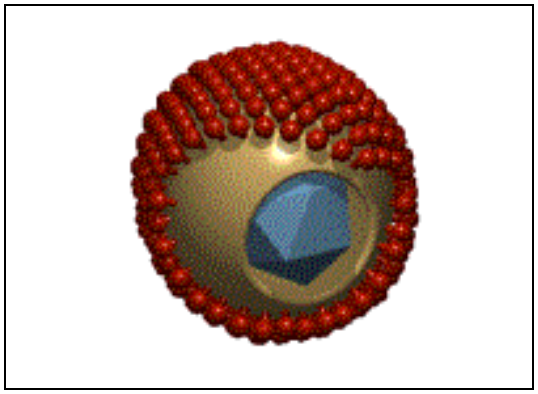
3., Antivirotika použ. k ter. cytomegalovirových infekcí:

- ***Ganciklovir:*** **derivát acykloviru.**
  - nemá selektivitu pouze k virům,pošk. hematopoezy, fertility
- ***Cidofovir:*** **derivát cytidinu**
- ***Foscarnet:*** **antivirotikum ze skupiny fosfonových kyselin.**

  Inhibice virové DNA-polymerázy.

  Vliv na reverzní transkriptázu.

  U virů necitlivých k acicliviru.



4., Antivirotika používaná k terapii retrovirových infekcí:

- **Inhibitory RT**
  - *nukleosidové - zidovudin, zalcitabin, lamivudin, stavudin*
  - *nenukleosidové - lovirid, efavirenz, nevirapin, delaviridin*

- **Inhibitory HIV proteáz** - *sakvinavir, indinavir, ritonavir, amprenavir, nelfinavir*

5. *Interferony:*

- **málo antigenní proteiny,**

  jejichž tvorba je indukována v eukaryotických bb. přítomností virů.
- **Působí protivirově, imunomodulačně a antiproliferativně.**
- ***Interferon-* α*:*** **produkovaný lidskými lymfocyty**
- **I: inf. hepatitis B, C**
- ***Interferon-*β*:*** **tvořený fibroblasty.**

  I: hepatitida B, C
- ***Interferon-*γ*:*** **v lymfocytech po stimulaci mitogeny.**

očkování

- Povinné je různé podle států
- Doporučené
- Doporučené při cestách do zahraničí

Očkování COVID-19

- Vakcína 1. generace. Obsahuje namnožené a usmrcené množství COVID – 19. Organismus si sám vytváří protilátky
- Vakcína 2. generace. Využívá jen část viru, který dokáže vyvolat tvorbu protolátek
- Vakcína 3. generace.tzv. mRNA vakcíny. Pracují na bázi nukleových kyselin, které stimulují systém k tvorbě protilátek