

Antibiotika v lékařské mikrobiologii

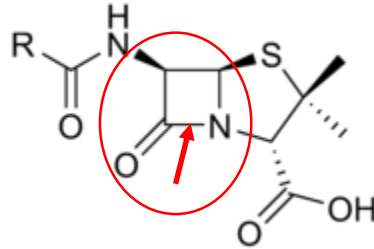
Filip Růžička

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

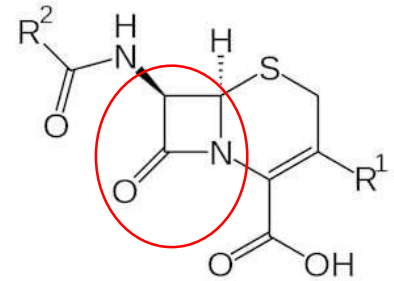
Přednáška pro ZL 2021

β -laktamová antibiotika

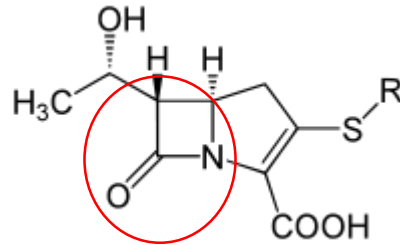
Peniciliny



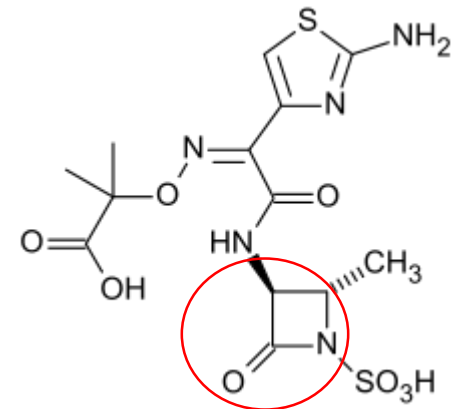
Cefalosporiny



Karbapenemy

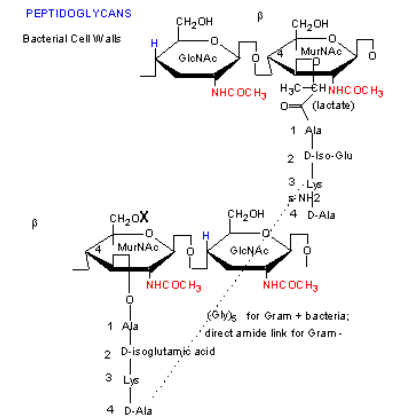
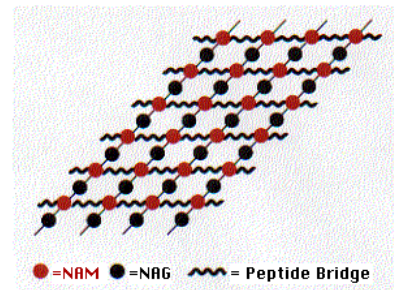


Monobaktamy



β-laktamová antibiotika

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



Baktericidní účinek, ale jen na rostoucí bakterie

↓↓↓ **toxická (CNS) a dobrá snášenlivost**

X

↑ **alergie** (cca 5 % ?) – chovají se jako hapteny, zkřížené reakce

biologický efekt - ŠS ATB - pseudomembranózní kolitida

Penicilinová antibiotika

Základem je kys. 6-aminopenicilánová

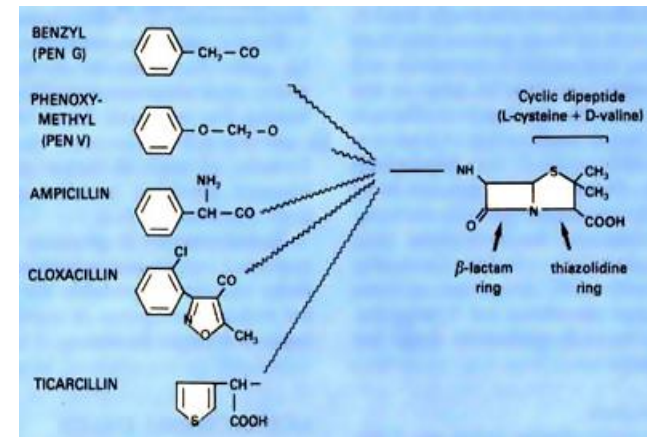
Nejpoužívanější antibiotika

- 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 penicilináz

Indikace: lékem volby v léčbě infekcí způsobených pneumokoky a β -hemolytickými streptokoky (A/B), syfilis, antrax, difterie, aktinomykóza ...

Spektrum: G+ko (*Streptococcus*), G+ty (*Bacillus*, *Corynebacterium*, *Listeria*), G- (*Neisseria* - meningogoky, *Pasteurella*), spirochety (*Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*) i některé anaeroby (*Clostridium*, *Actinomyces*)

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)

Isoxazolyl-PNC (stabilní vůči stafylokokové penicilináze)

lék volby u stafylokokových infekcí (ne **MRSA**)

Oxacilin (PROSTAPHYLIN) – (jen inj.)

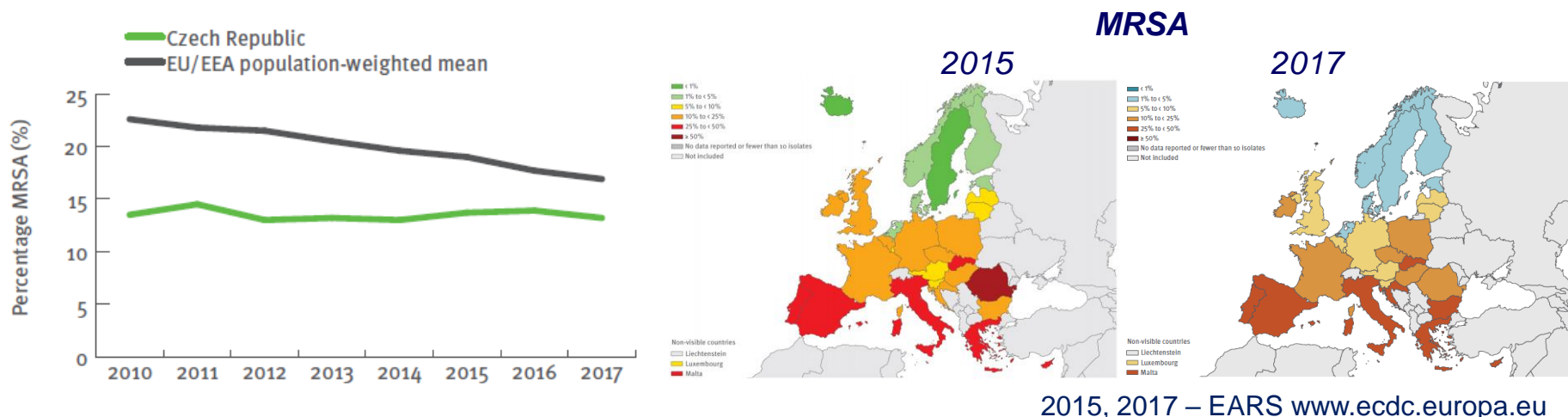
Methicilin – není v ČR k dispozici

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

PBP2 (transpeptidáza) → alternativní PBP2a s nižší afinitou k OXA

→ rezistence téměř 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

AminoPNC – ampicilin (inj.), amoxicilin (p.o.)

Spektrum: jak klasické PNC + některé entrobakterie (*E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*), *H. pylori*, hemofily, entrokoky a listere aj.

Indikace: inf. UG, DC, aj.(dále např. IE, meningitis aj.)

často s inhibitory β -laktamáz - \uparrow účinek na entrobakterie

Klavuanová kys. + amoxycilin (AUGMENTIN)

Sulbaktam +ampicilin (UNASYN)

UreidoPNC – piperacilin (+ inhib. β -laktamáz tazobaktamem - TAZOCIN) jen i.v.

Širokospektré: G+ i G-, na pseudomonády, některé anaeroby

Indikace: pseudomonádové inf., smíšené nozokom. Infekce

Ostatní PNC

Ticarcilin - (šs., i na pseudomonády) nedostupné v ČR

Temocilin - nové, zatím neregistrované v ČR

Spektrum: G- (enterobakterie vč. ESBL a AmpC)

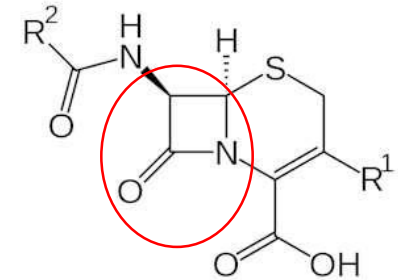
(ne na G+, pseudomonády a anaeroby)

Mecilinam - nové, zatím neregistrované v ČR

Spektrum: G- (enterobakterie vč. ESBL a AmpC) u UG infekcí

Cefalosporiny

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



Působí zejména na **PBP3** u *E. coli* a jim příbuzné enzymy
(ne např. na enterokoky s dominancí PBP5)

↓ **toxicita**

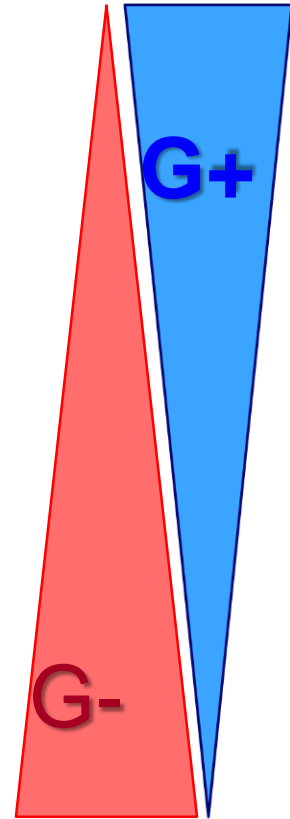
Může být zkřížená rezistence s PNC

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

Nízký účinek na enterokoky, listerie , MRSA, aneroby,
G- producenty ESBL, Amp C (mimo IV.g.), karbapenemáz

Dělení cefalosporinů a spektrum účinku

- I. **generace** – vyšší účinnost zejména na **G+** bakterie (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky), méně na **G-** (neisserie, *E. coli*, *Klebsiella* sp.)
- II. **generace** - rozšířené spektrum, účinnost na **G+** a některé **G-** bakterie (hemofily, *E.coli*, *Klebsiella* ...)
- III. **generace** - účinnost především na **G-** (některé i na pseudomonády), méně účinné na **G+** (streptokoky)
- IV. **generace**: relativně vyrovnané spektrum, účinnost zejm. na **G-** i *Psae* a vč. producentů některých ŠS β -laktamáz (AMP C) a na **G+** (vč. stafylokoků)
- V. **generace**: účinné i na **MRSA** (jinak podobné spektrum jako III. generace cefalosporinů)



I. generace - relativně úzké spektrum - působí na **G+** (vyjma **enterokoků**, **listerií** a **MRSA**) a slabě na některé **G-** (část **enterobaktérií**)

Uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání

Perorální - **cefadroxil** (DURACEF),

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

II. generace - vyšší stabilita k **G-** β -laktamázám \rightarrow spektrum rozšířeno o některé **G-** tyčky a hemofily (ne **GNFB** a **pseudomonády**), částečně **anaeroby**

(uplatnění v chir. i v profylaxi, DC inf., UG inf., inf. měkkých tkání)

Injekční - **cefuroxim** (ZINACEF)

Perorální - **cefuroxim-axetil** (ZINNAT)

- **cefprozil** (CEFZIL)

III. generace

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

Základní

- **cefotaxim** (CLAFORAN) spektrum jak cefuroxim, 10x \uparrow úč. na G-, určitá účinnost i na G+ (pneumokoky), borrelie.
Seps, CA pneumonie, IE, UG, dobrý průnik do CNS (při zánětu)
- **ceftriaxon** (ROCEPHIN, LENDACIN)
- **cefpodoxim-proxetil** (FOREXO) p.o.
- **cefixim** p.o.

Protipseudomonádové

- **ceftazidim** (FORTUM) + **avibaktam** (ZAVICEFTA)
více na G- i na Psae (pro těžké NI) méně na G+
- **cefoperazon** (CEFOBID) + **sulbaktam** (SULPERAZON)
působí zejm na G- i Psae. Průnik do jater a žluči
- **ceftolozan/tazobaktam** - \uparrow Psae včetně kmenů s porinovou rezist.

IV. generace

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

Spektrum: široké. 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+** (streptokoky, stafylokoky)

Závažné infekce kde je nutné šs pokrytí (např. při febrilní neutropenii)

- **cefepim** (MAXIPIME)

V. generace

- **ceftarolin** (ZINFORO) - ↑ afinita k PBP2a

jak cef. III.g. + **MRSA** ! a **pneumokoky** rezist. k PNC

Karbapenemy

Odolné k většině β -laktamáz (vč. ESBL a AmpC)

Širokospektré, vč. anaerobů (vyjma intracel. bakterií, MRSA, většiny enterokoků, *S. maltophilia*...).

Rezervní léky pro těžké, nozokomiální, polymikrobilání nebo multirezistentní infekce. Jen injekční formy.

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

Meropenem (MERONEM) - podobné spektrum jako IMI
↓ G+, ↑↑↑ G- a Psae

Ertapenem (INVANZ) - podobné spektrum jako IMI,
ne na Psae a GNFB

↑ biolog. Poločas – 1x denně (i ambulantně)
OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy)

!!! Karbapenemázy

Monobaktamy

Spektrum: G- bakterie včetně pseudomonád

Nepůsobí však na G+ a na anaeroby a producenty ESBL a AmpC

Aztreonam – v ČR jen inhalační forma na pseudomonádové inf. u CF

β-laktamázy G- bakterií

Třídy dle Amblera

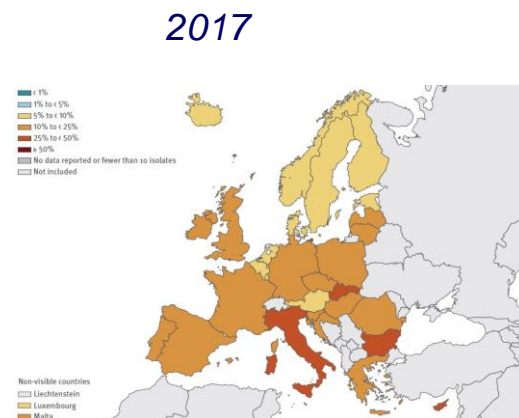
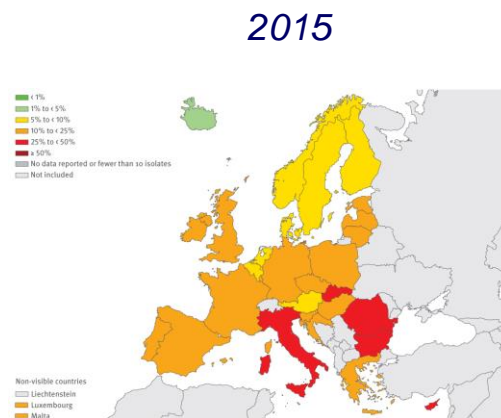
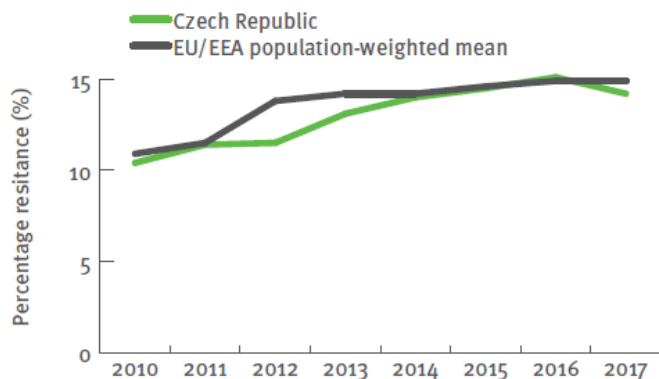
Třída A (serinové proteázy) – inhibovány klavuanovou kyselinou
zejm. stafylokokové penicilinázy, β-laktamázy ESBL (CTX-M,
TEM 24, SHV-12), karbapenemázy (KPC-1)

Třída B (metalob-β-laktamázy s Zn^{2+}) – vč. karbapenemáz inhib. EDTA

Třída C (serinové proteázy) – AmpC

Třída D (serinové proteázy) – širokospektré OXA a karbapenemázy

Rezistence *E. coli* k cefalosporinům III. generace



Některé klinicky významné β -laktamázy G- bakterií

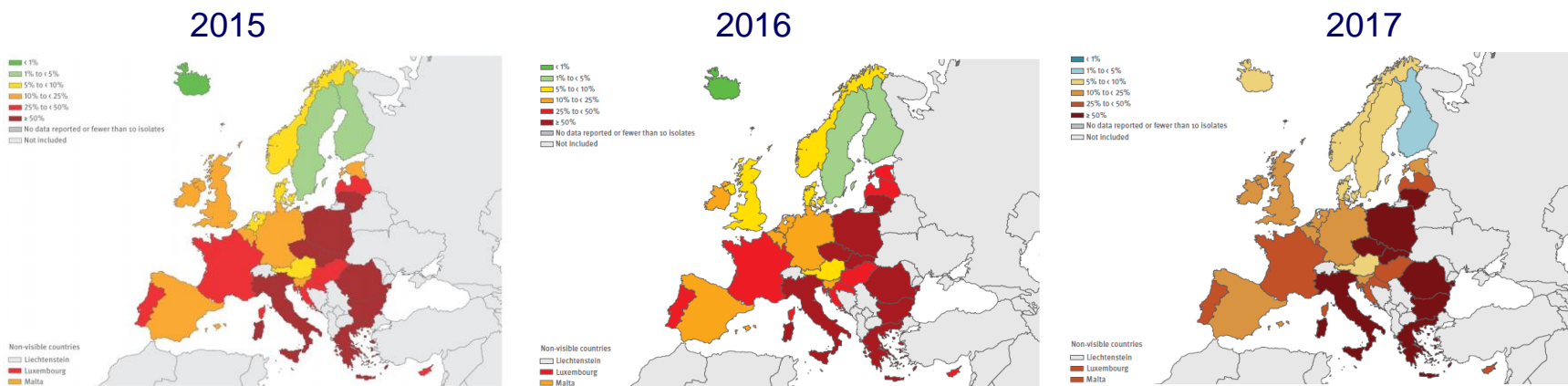
Širokospektré β -laktamázy (ESBL=Extended Spektrum β – lactamases)

- plazmidově kódované betalaktamázy enterobakterií.
- Inhibovatelné k. klavulanovou.
- Hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací.

Amp C cefalosporinázy

- Chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií.
- Neinhibovatelné k. klavulanovou.
- Hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny (mimo 4.g.)

Rezistence *K. pneumoniae* k cefalosporinům III. generace

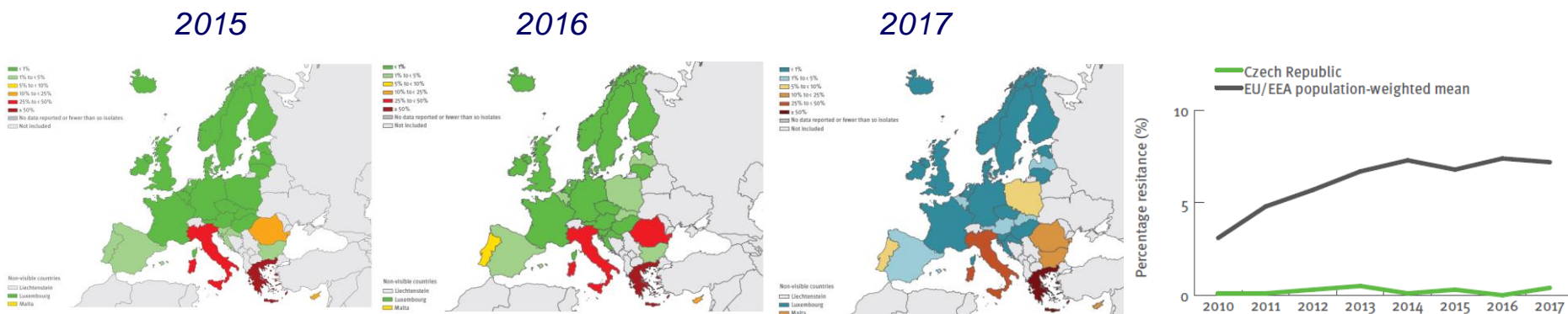


Karbapenemázy – MBL, KPC aj rezistence ke všem beta-laktamovým ATB

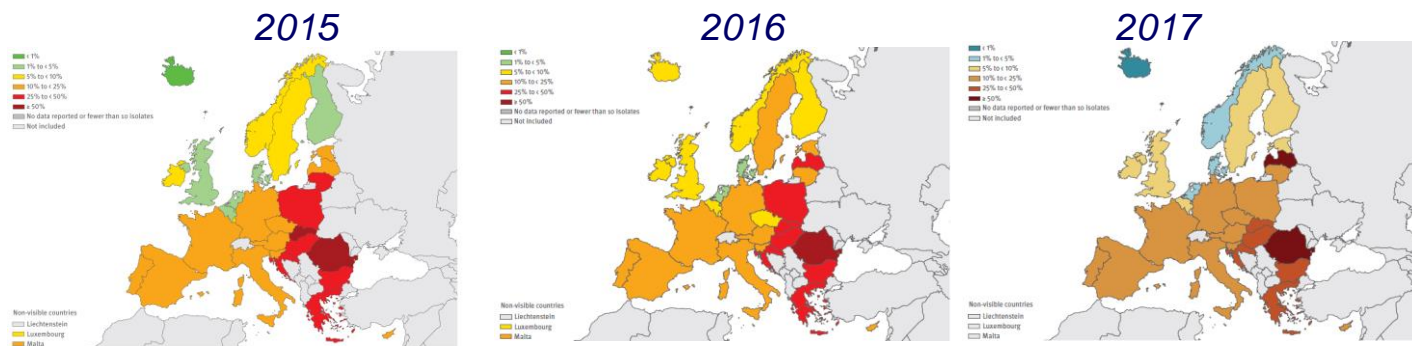
MBL (metalo- β -laktamázy) - hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)
- hydrolyzují všechny β -laktamy

Rezistence *K. pneumoniae* ke karbapenemům



Rezistence *P. aeruginosa* ke karbapenemům



Inhibitory β -laktamáz - β -laktamové

Kompetitivní inhibice některých typů β -laktamáz (ze třídy A) → rozšíření spektra i na mikroorganismy produkující β -laktamázy

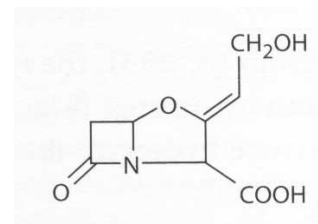
Hlavní indikace: smíšené G+ a G- inf. s možnou účastí anerobů

Ne u mikrobů bez β -laktamáz (např. streptokoky, enterokoky, borrelie, aktinomycety)

Nejistý účinek na ESBL ?, Amp C, karbapenemázy

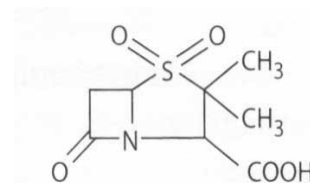
Kyselina klavulanová

(+ amoxicilin /2-16:1/ → AUGMENTIN)



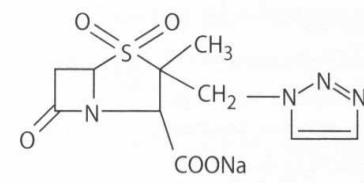
Sulbaktam (+ ampicilin /1:1/ → UNASYN)

(+ cefoperazon /1:1/ →)



Tazobaktam (+ piperacilin → TAZOCIN)

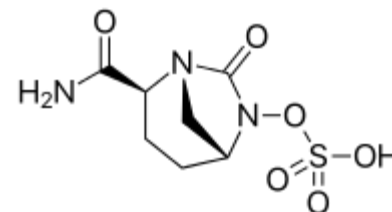
(+ ceftolozan →)



Non- β -laktamové inhibitory β -laktamáz

Avibaktam (+ ceftazidim \rightarrow ZAVICEFTA)

registrován v ČR od r. 2016

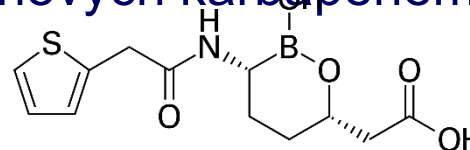


10-100x účinnější než dosud užívané β -laktamové inhibitory

Spektrum: G- bakterie produkující β -laktamázy třídy A (včetně KPC, ESBL), třídy C (AMP C) a některé ze třídy D (např. OXA-48)

Vaborbaktam = boronová kyselina (+ meropenem)

Spektrum: G- (včetně producentů serinových karbapenemáz – KPC)

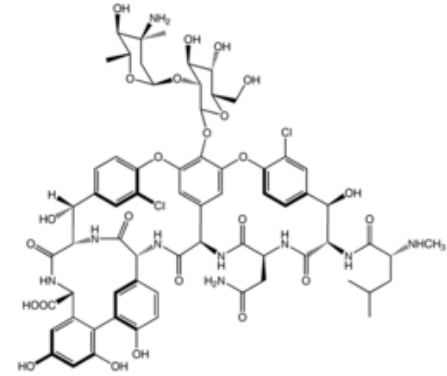


Glykopepetidy (*Streptomyces orientalis*)

+ Lipoglykopeptidy (podobné glykopeptidům)

Inhib. syntézy buněčné stěny (vazba na pentapeptid)
blok syntézy PG → baktericidní

Lipidové řetězce → ukotvení do membrány (↑ úč.) + detegentní efekt



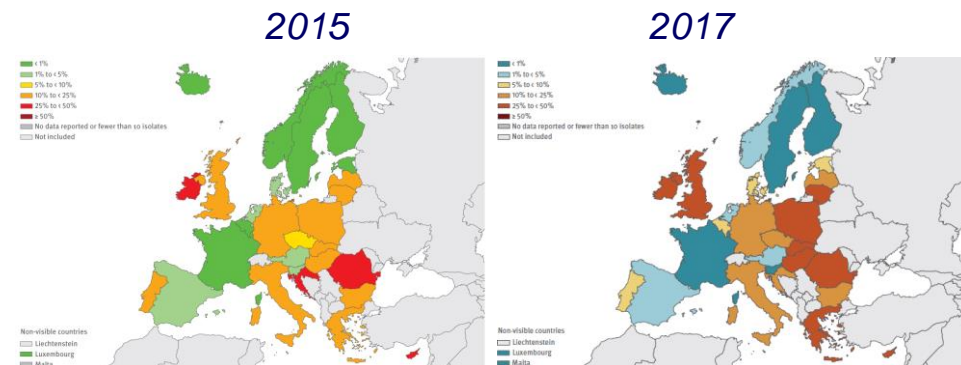
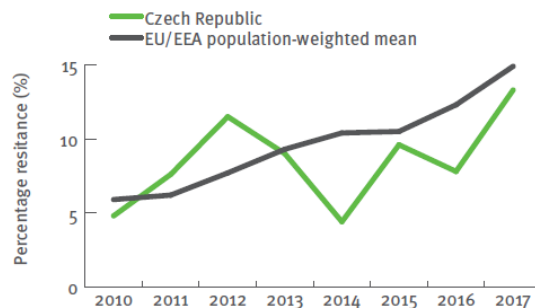
Spektrum: rezervní atb; **G+** - stafylokoky (i MRSA), streptokoky, enterokoky, *C. difficile* (**G-** primárně rezist. - ↓ průnik)

Nežádoucí účinky: nefrotox., ototox., syndrom „rudého muže“
→ monitoring plazm. hladiny

Rezistence typu VRE – vankomycin-rezistentní enterokoky změna koncového D-ala za D-laktát či D-ser

U enterokoků kódována VanA-N (? přenos VanA na *S. aureus* → VRSA)

VRE
(*E. faecium*)



Vankomycin (VANCOGIN) – rychlejší úč.

↓ vstřebávání z GIT (inj. forma, p.o. – inf. GIT *C. difficile*)

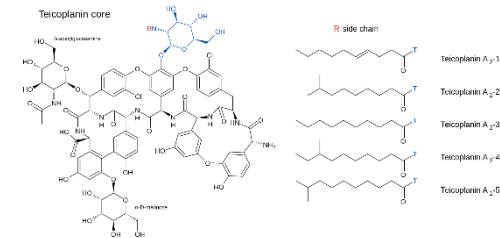
Rezervní ATB - léčba závažných G+ infekcí
relativně ↑ tox. – monitorování hladin

Teikoplanin (TARGOCID) – lipidový řetězec - ↑ 1/2t

Spektrum: ↑ na streptokoky a enterokoky,
≅ na *S. aureus*, ↓ CoNS

Pomalý nástup účinku – ne perakuční infekce

Relativně ↓ toxicita (oproti VAN), více typů - nelze monitorovat hladiny



Dalbavancin (XYDALBA) - 2 lipidové řetězce - ↑ 1/2t (14 d)

Spektrum: G+ 10x než VAN a TEC ↑

kožní infekce, IE, osteomyelitidy aj. – 1 x 7 d – OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy) - závažné inf. s dlouhodobou inj. ATB terapií)

Telavancin – inhibitor buň. stěny + detergent → rychlý a silný cidní účinek

EU registrace, ↑ NÚ

Ornitavancin (ORBACTIV) – inhibitor buň. stěny < detergent

nejúčinnější ATB této skupiny

Fosfonová ATB

Fosfomycin - širokospektré ATB známé od 70. let → ČR reg. 2014

Blok syntézy buněčné stěny - baktericidní

p.o. - močové infekce (dlouho v moči – 1x, 3x po 48 hod)

Spektrum: G- bakterie (*E. coli* vč. ESBL, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* aj.), streptokoky, stafylokoky, enterokoky.

Cyklické lipopeptidy - baktericidní

vazba na cytoplazm. membránu (narušení dých. řetězce, Δ iontů)

↑ toxicita

Polymyxiny (*Bacillus polymyxa*)

Colistin (polymyxin E) – I.V., lokálně (0 resorbce z GIT)

Spektrum: pouze na G- tyčinky vč. pseudomonád.

NE intracel. patogeny, opouzdřené kmeny, G-koky, spirochety,
Proteus, *Serratia*, *Providentia*, *Morganella*, *Burkholderia* aj.

Indikace: rezervní - polyrezist entrobakterie a pseudomonády

↑ toxicita – zejm. nefrotoxicita

Polymyxin B - ↑ toxicita → jen lokální použití

Bacitracin (*Bacillus subtilis*)

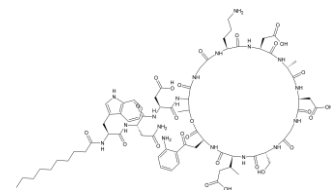
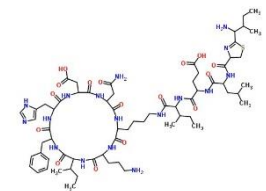
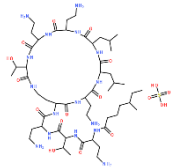
Spektrum: G+ bakterie včetně MRSA

↑ toxicita → jen lokální použití

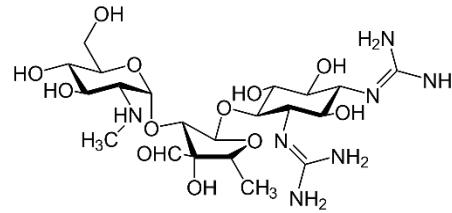
→ kombinace s neomycinem (FRAMYKOIN, PAMYCON)

Daptomycin – i.v. 1xd - OPTA

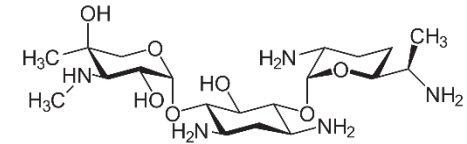
Spektrum: pouze G+ mikroby (vč. MRSA a VRE), biofilm



Aminoglykosidy



streptomycin



gentamicin

Blok **proteosyntézy** (vazba na 30S → blok iniciačního komplexu + chybné čtení mRNA)

Dezintegr. zevní membr. BS u G- (vazba na fosfolipidy⁻ → vytěsní Ca²⁺ a Mg²⁺)

Rychlý **baktericidní** při vyšší dávce

Účinek závislý na koncentraci (c_{max}/MIC)

↑ **PAE** (PostAntibiotický Efekt) u G- bakterií – výhodná aplikace 1x denně

Nevstřebávají se z GIT – jen parenterální aplikace

Spektrum: aerobní G- (**entrobakterie, pseudomonády**; včetně kmenů produkujících beta-laktamázy), **stafylokoky** (vč. **MRSA**), **mykobakteria**. NE **streptokoky** (!), **entrokoky** (!), **intracel. patogeny**, **anaeroby** (vstup do buňky aktivní transport přes vnitřní část membrány, závislém na O₂).
↓ efekt na biofilm a opouzdřené mikroby.

Hlavní indikace: septické stavy, infekce DCD (v kombinaci), těžké uroinfekce (pyelonefritidy), IE, ortopedické a chirurg. inf. Vyjma UG inf. používat v kombinaci

Synergické kombinace: PNC ,CEF, aj. (s β -laktamy aplikovat odděleně) např. kombinace s β -laktamy zvyšuje úč na **streptokoky** či **entrokoky**

Značná **toxická: nefrotoxická** (renální tubuly) - kumulativní - závislá na t **ototoxická** (vláskové bb.), neuromuskulární blokáda aj.

Vhodné **monitorování hladin** (účinek i toxická – korelace s plazm. konc.)

Rezistence - inaktivace (acetylace aj.)
- ↓ průnik, eflux
- Δ 30S

Pozn.: ~~Streptomyces~~ sp., ~~Actinomyces~~ sp. X *Micromonospora purpurea* (gentamicin)

Streptomycinová

Streptomycin – ↓ toxicita

Spektrum: ↓ úč. na g- než GEN (ne Psae), **antiTBC 1. řady**,
IE (do kombinace), zoonózy - ? (brucelóza, tularémie, mor)

Neomycinová

Neomycin – ↑ toxické x ↑ účinné – jen lokální podání

Neomycin + bacitracin = FRAMYKOIN

Kanamycinová

Tobramycin – vyšší účinek na pseudomonády než GEN
inhalační léčba **pseudomonádových** infekcí plic

Amikacin - (AMIKIN) – ↓ účinnost, ↓ toxicita a širší spektrum než GEN

Spektrum: jak GEN, vč. rezistentních **G-** (odolné k inaktivaci -
nebývá zkřížená rezist. s GEN), **mykobakteria**

Gentamicinová

Gentamicin – nejužívanější, relativně ↑ tox., ↑ citlivost k inaktivaci

Spektrum: **G-** (Psae, enterobakterie) i **G+** (stafylokoky)

Plazomicin – nové AMG ATB

- širší spektrum, vč. rezist. G- a to i rezistentní k většině AMG
- ↓↓ nefrotoxicita ani ototoxicita

Makrolidy (*Streptomyces erythreus*)

Vazba na 23S rRNA (50S) - blok posunu tRNA →
→ blok elongace bílkovin

Bakteriostatický účinek závislý na čase

Podání P.O.

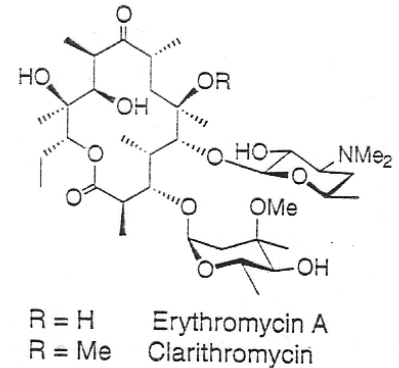
Dobrý průnik do tkání (mimo CNS), v leukocytech (PMN aj.) → zánět

Spektrum - široké : G+ (stafylokoky, streptokoky, korynebakterie, **ne enterokoky**), G- (gonokoky, brucely, bordately, kampylobaktery a helikobaktery, **ne enterobakterie** a **GNFB**), treponemata, intracel. parazité (legionelly, mykoplasmata, chlamydie, ricketsie), prvoci (*Plasmodium sp.*, *Toxoplasma gondii*)

Indikace: lehčí infekce - intracelulární infekce (mykoplasmata, chlamydie, ricketsie), inf. DC a ORL (staf., streptokoky, pertusse, difterie, legionelóza, hemofily), náhrada za penicilin u SRBH, STD infekce (NGU, *H. ducreyi*, aj.), spirochety, brucelóza, listerióza, borelióza, kampylobaktery a helikobakter, některá mykobakteria aj.

Nežádoucí účinky: ↓ toxicita (nauzea a zvracení, hepatotox.), ↓ alergie
Lékové interakce – inhibice jaterních enzymů

Rezistence: Δ cílového místa (**MLSB**), eflux, chem. inaktivace ATB



Erythromycin - ↓ 1/2t (3-4 x d), ↓ biologická dostupnost,
↑ GIT problémy, není registrován v ČR

Spiramycin (ROVAMYCIN) - ↓↓ toxicita
↓ úč. (lehčí inf. DC) x ↑ úč. *T. gondii*

Klarithromycin (KLACID) 2x/den - univerzální makrolid, ↓ tox. (↓ GIT)

Roxithromycin (RULID) 3x/den - dobrá snášenlivost, ↓ toxicita

Azalidy – příbuzné makrolidům

Azithromycin (SUMAMED, AZITHROX) ↑ 1/2t - 1x/den (3 dny)

Spektrum: podobné erytromycinu

Rezistence – zkřížená s erytromycinem

Ketolidy – příbuzné makrolidům

Telithromycin (KETEK) – Spektrum: podobné erytromycinu - inf. DC.

Účinnost na patogeny DC: spira < azi < roxi < ery < klari < teli

Streptograminy

dvousložkové (cyklický peptid + makrolakton)

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

→ vazba na peptidyltransferázu + prostorová Δ ribozomu
→ stabilizace Δ ribozomu + uvolnění nedokončeného peptidu

Spektrum: úzké – jen některé **G+** (stafylokoky, pneumokoky, korynebakteria, *S. pneumoniae*)

Indikace: infekce kůže a měkkých tkání (zejm. VRE, VRSA, MRSA) aj.
relativně ↑ toxicita – zánět žil, artralgie aj.

Oxazolidinony

vazba na 50S

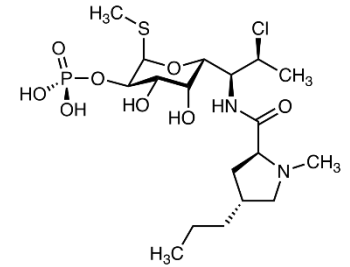
Linezolid (ZYVOXID) – p.o., i.v., dobrý průnik do tkání

Spektrum a indikace: jen G+ (VRE, MRSA, VISA, VRSA, PNC-rezistentní streptokoky) a mykobakteria (MDR-TBC)

Indikace: pneumonie (↓ toxinů - PVL), infekce měkkých tkání i kostí
relativně ↑ toxicita – pošk. mitochondrií, myelotoxicita, neurotoxicita

Linkosamidy (*Streptomyces lincolnensis*) - bakteriostatické

Vazba na 50S (brání syntéze peptidového řetězce)



Klindamycin (DALACIN) - po / i.v.

výhodnější farmakokinetika, ↑ účinek

(Linkomycin – hlavně stafylo- a streptokokové inf.)

Spektrum: G+ (stafylokoky a streptokoky, *Bacillus* aj.), anaeroby x **ne G-**
i na výtrusovce (plasmodia, *T. gondii*, babézie) - poškozují apikoplast

Dobrý průnik do tkání (vč. kostí, šlach a kloubů) i abscesů,

Indikace: smíšené a anaerobní (nitrobřišní, DC), osteomyelitidy, abscesy stafylokokové a streptokokové infekce, akné, plynatá sněť a toxický šok (blok proteosyntézy → ↓ tox.)

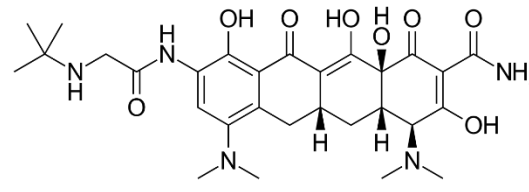
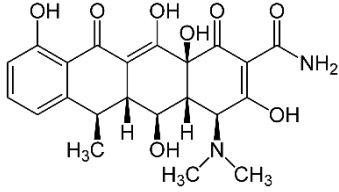
Nežádoucí účinky: pseudomembranosní kolitida (*C. difficile*), ↓ tox. - GIT

Rezistence MLSB

Δ cílového místa (*erythromycin ribosomal methylase - erm geny*) - metylace rRNA konstitutivní x indukibilní makrolidy

→ rezistence k makrolidům, linkosamidům a streptograminům

Tetracykliny (doxycyklin) a glycylycykliny (tigecyklin)



Blok proteosyntézy 30 S (blok vazby aminoacyl-tRNA) – **bakteriostatické**

I. generace - **Tetracyklin** - ↓ 1/2t (4 x denně), ↑ NÚ

II. generace -

Doxycyklin (DEOXYMYKOIN, DOXYBENE) - ↑ 1/2t (2 x denně)

Vstřebatelné z GIT – na lačno, ne mléko a antacida (Ca²⁺, Al³⁺ aj.)

Spektrum: široké - **G+** i **G-**, spirochety (borrelie, treponemy, leptospiry), intracel. patogeny (mykopl., chlamydie, rickettsie, francisely, brucely, bartonely ...), anaeroby (propionibakterium, aktinomyces), některá mykobakteria, někteří prvoci (toxoplazma, plazmodia, babesie, *T. gondii*, leshmanie, entaméby aj.) ...

Indikace: komunitní inf. UG a DC, borelióza, lék volby u IC patogenů (mykopl., ureaplazm., chlamydie, rickettsiemi). Zoonózy (brucelóza, mor, tularémie, leptospiróza aj.), chemoprofylaxe malárie

Nežádoucí účinky: GIT- nauzea, zvracení, hepatotox., fotosensibil., ukládání do kostí a do zubů (KI: do 8 let, grav., koj.)

II. generace -

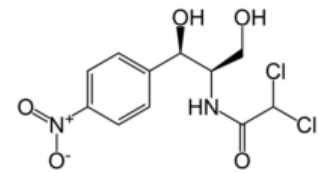
(mechanismus účinku – jak TET, ↑ odolnost)

Spektrum: **G+** (vč. MRSA a VRE), anaeroby i některé **G- bakterie**
vč. multirezist. G- bakterie (ESBL, AmpC, KPC aj.),
↓ účinek na **pseudomonády** a ***Proteus sp.***

Tigecyklin (TYGACIL)

Indikace: alternativa u nezávažných polymikrob.
infekcí s anaeroby a polyrezistent. inf.

Amfenikoly



Chloramfenikol (*Streptomyces venezuelae*)

Inhibice proteosyntézy – vazba na 50S ribozomu → blok peptidyltransferázy

Bakteriostatický

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

Spektrum: ŠS - **G+** i **G-**, anaeroby, spirochety, intracelulární mikroorg.
(mykoplazmata, chlamydie, rickettsie)

Indikace: purulentní meningitida (meningokok, pneumokok),
polymikrobiální infekce s anaeroby (špatně dostupné - abscesy aj.).
Skvrnitý a návratový tyfus, *C. burnetii*, bioterrorismus (antrax, mor aj.)
Alternativa u salmonel (břišní tyfus), hemofilové epiglottitidy, pertusse...

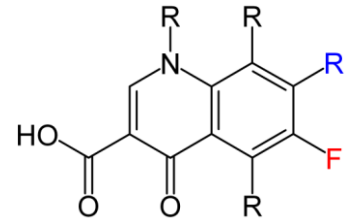
Nežádoucí účinky: ↑↑↑ **toxicita**

- hematotoxicita - reverzibilní útlum dřeně (závislá na dávce a čase)
 - ireverzibilní útlum dřeně - aplastická anémie
(imunotoxický mechanismus, 1 : 25-40 000)
- neurotox., GIT, aj.....
- „Gray baby syndrom“

Chinolony / fluorochinolony

inhibice bakteriální topoisomerasy II a IV → fragmentace DNA

Baktericidní



Spektrum: **G-** (enterobakterie, *H. influenzae*). **II. g.** + pseudomonády, mykobakterie, intracel. parazité (legionelly, mykoplasmata, chlamydie, ricketsie), omezeně proti některým **G+**. **IV g.** - anaeroby.

Podání p.o. i i.v., dobrá biologická dostupnost a průnik do tkání

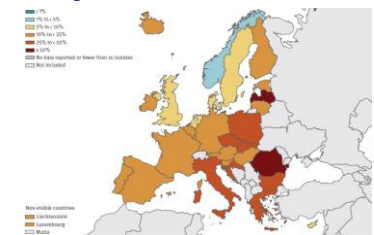
Účinek závislý na koncentraci i na čase, ↑ **PAE**

Nežádoucí účinky: relativně ↓ toxicita (hepatotox., neurotox., aj.), relativní KI v dětském věku - poškození kloubních chrupavek, možnost superinf. GIT; inkompatibilita s β-laktamy

Rezistence:

- nejčastěji mutace (10^{-6} – 10^{-9}) topoisomeras - aditivní charakter; částečně stupni zkřížená s ostatními chinolony
- eflux, ↓ permeability, Δ porinů, enz. modifikace, aj...

P. aeruginosa



K. pneumoniae



I. generace – nepoužívá se - ↓ účinnost, úzké spektrum (enterobakterie)
rozvoj rezistence k FQ

Kyselina nalidixová a oxolinová – jen infekce UG

I./II. generace

Norfloxacin (NOLICIN) - Spektrum: úzké jen G- (enterobakterie) - inf. UG

II. generace - fluorchinolony

Ciprofloxacin (CIPLOX)

Spektrum: **G** - (vč. pseudomonád), intracel. parazité, mykobakteria;
omezeně na **G+** (ne streptokoky, anaeroby, MRSA, burkholderie...)

Indikace: středně těžké G- infekce, vč. intracell.; UG a GIT (s./s./camp.),
inf. DC, systémové bakteriální inf., STD, ...

Ofloxacin (OFLOXIN) – lepší vstřebávání, ↓ úč. než CIP

Levofloxacin - podobný OFL - ↑ úč.

III. generace

Moxifloxacin (AVELOX) – „respirační chinolon“

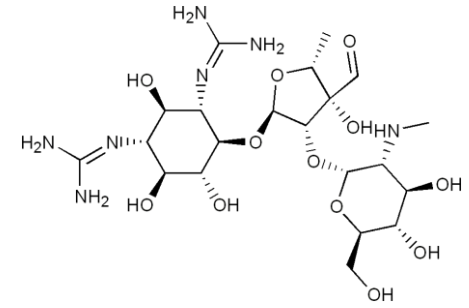
Spektrum: respirační patogeny - chlamydie, mykoplazmata, hemofily,
legionely, stafylokoky, streptokoky (rezist. pne) a anaeroby, TBC

Ne pseudomonády, ↓ úč. na enterobakterie

Indikace: infekce DC (pneumoniae, bronchitidy), inf. kůže a pánve, TBC

Ansamyciny (*Streptomyces mediterranei*)

inhibice transkripce (inhib. bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy) → **baktericidní**



Rifampicin (BENEMICIN) p.o. , i.v.

Lipofilní, průnik do buněk, tkání i CNS, úč. na biofilm, ↑ PAE, ↑ 1/2t

Spektrum: **G+** (zejm. *stafylokoky* a *streptokoky*), *mykobakteria*, intracel.

mikroby (*chlamydie*, *bartonelly*, *brucelly*, *ehrlichie*, *rickettie*,

legionely), některé **G-** *neisserie*, *hemofily*, *helikobakter* aj. (ne

enterobakterie a **GNFB**), některá eukaryota (*Plasmodium falciparum*, *filarie* aj.)

Nízká toxicita - hepatotox., moč a další sekrety oranžové

Rezistence: zejména změna afinity polymerázy (mutace 1:10⁸)

→ riziko selekce rezist. mutant → vždy v kombinaci !

Rifabutin (MYCOBUTIN) - ↑ úč. na *mykobakteria*

Rifamixin (NORMIX) - nevstřebává se z GIT – p.o. lokální tp. GIT infekcí (*enterotox. E. coli*, *C. difficile* aj.)

Nová makrocyclická antibiotika

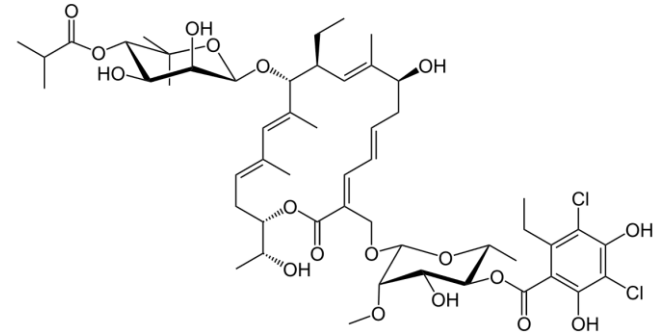
Fidaxomicin (DIFICLIR)

inhibice transkripce (inhib. bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy)

Indikace: léčba kolitid způsobených *C. difficile*

minimální efekt na ostatní mikroflóru

p.o. – lokální efekt (nevstřebává se z GIT)



Nitro-heterocyklická ATB

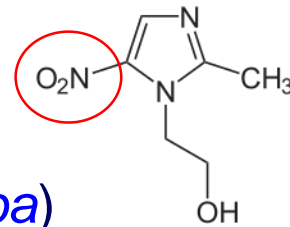
redukce nitroskupiny na tox. metabolity (anerobní prostředí - ↑ úč)
→ tvorba radikálů → vazba na DNA a enzymy - **baktericidní**

Nitroimidazoly

Metronidazol (EFLORAN, ENTIZOL) p.o., i.v.

Spektrum a indikace: léčba anaerobních a smíšených infekcí
(jen anaeroby → kombinace) a *C.difficile*, *H. pylori*,
antiparazitární účinek (*Trichomonas vaginalis* a *Entamoeba*)

NÚ: neurotoxicita, disulfiramový efekt ...



Nitrofurany

Nitrofurantoin (FUROLIN) - účinek spíše bakteriostatický

Spektrum: široké (G+ i G-, zvl enterobakterie), relativně ↓ rezistence

Indikace: inf. močových cest, zvl. komunitních - cystitis

NÚ: ↑ toxicita, GIT, pneumonitis, neurotox, hemolytická anemie, alergie

Nifuratel (MACMIROR) – lokální i p.o.

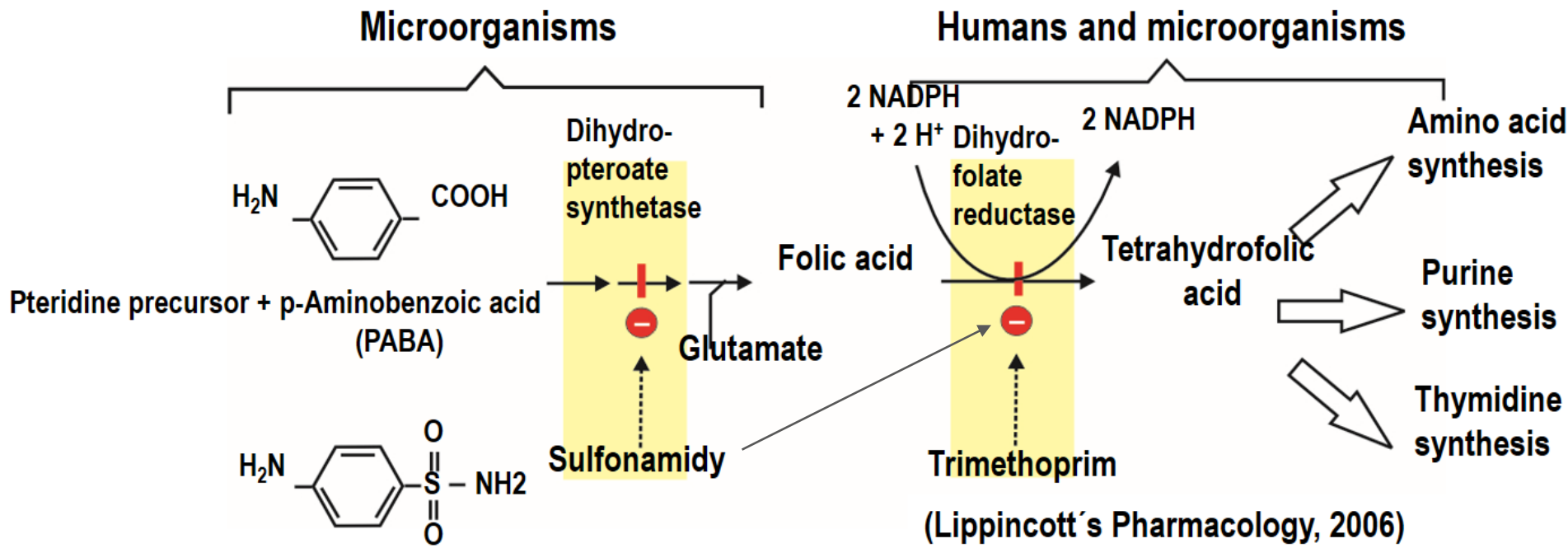
Indikace: vulvovaginální infekce, amébiáza a giardiáza

Nifuroxazid (EERCEFURYL)

Indikace: nevstřebává se z GIT - akutní neinvazivní bakteriální průjmy

Antagonisté kyseliny listové

listová kys.: bakterie syntetizují **X** lidé z potravy



Diaminopyrimidiny - inhibitory dihydrofolát reduktázy

trimetoprim- inhibice bakteriální >>> savčí

pyrimethamin - inhibice protozoální >>> savčí

metothrexát – savčí

Sulfonamidy

podobné kyselině p-aminobenzoové (PABA) – kompetitivní inhibitor

Sulfonamidy

Prontosil (Domgak 1932) prodrug → sulfanylamid

Kompetitivní inhibice PABA → inhibice syntézy kys. listové

→ inhibice syntézy NK → **baktericidní**

Krátce působící (1/2t: 1–8 hod; 3-4xd) -

Střednědobě působící (1/2t: 8–16 hod; 2xd)

Sulfadiazin (+ pyrimethamin) - toxoplazmóza, malárie

Sulfamethoxazol (+ trimetoprim) = **Cotrimoxazol** *

Dlouze působící (1/2t: 17–48 hod, 1xd) - Sulfamethopyrazin

Velmi dlouho působící (1/2t: >48 hod, 1xt) - Sulfadoxin (+ pyrimethamin)

- toxoplazmóza, chemoprolaxe malárie

↓ **absorbce z GIT** - **Sulfasalazin*** (m. Crohn, ulcer. kolitida, revm. artritida)

Lokální - Argent-sulfadiazin*

Spektrum: některé G+ a G- bakterie (inf. UG) vč. burkholderií a Psae, chlam.,
nokardie, některá protozoa, pneumocystis **x ne enterokoky**

Nežádoucí účinky: nefrotoxické (v kyselém pH precipitují - krystalurie),
hepatotox., alergie, hematopoetické poruchy (hemolytická anemie,
granulocyto a trombocytopenie)

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

Diaminopyrimidiny - blok dihydrofolátreduktázy

Trimetoprim - (bakterie >>> savci)

Indikace: inf. UG komunitní (↑↑ úč. na *E. coli*, enterobakterie)

Nežádoucí účinky: deficit folátu (↓ hemopoéza), ↑ rezist. (>25 % *E.coli*)

+ sulfmethoxazol (5:1) = Cotrimoxazol (BISEPTOL)

synergie (možnost užít ↓ dávky → ↓ NÚ) – **baktericidní**

ŠS účinek: G- (enterobakterie, *Burkholderia* a *Stenotrophomonas*), G+, atypická mykobakteria, nokardie, *P. jirovecii*, toxoplazma, aj.

Indikace: inf. UG, GIT (salmonely, průjmy cestovatelů), DC, méně časté infekce (*Brucella*, *Nocardia*, *Coxiella*, *Listeria* aj.), pneumocystová pneumonie, toxoplazmóza

Nežádoucí účinky: nefrotox., alergie, fotosenzibilizace, hepatotox. ↓ hemopoéza, KI v graviditě a kojení, relativně ↑ rezistence (>25 % *E.coli*)

Pyrimethamin - (protozoa >>> savci)

Indikace: *P. jirovecii*, toxoplazmóza, malárie

Sulfony

Dapson - inhibice syntézy NK (jako sulfonamidy) - **bakteriostatický**

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

Antituberkulotika

Pyrazinamid - ? účinek - baktericidní

Působí na pomalu rostoucí *M.tbc.* v ↓pH – v kaseózních nekrózách a IC v makrofázích

Isoniazid - inhibice synt. mykolových kyselin v BS. Výhodný průnik
- statický (cidní na rostoucí buňky ↓ nakažlivosti)

Cykloserin - inhibice synt. BS - statický účinek

Ethambutol - inhibice synt. arabinogalaktanu v BS – statický

Para-aminosalicylová k. (PAS) - blok kys. listové – statický , ↓ efekt
aj...

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

Fusidová kyselina – inhibice elongačního faktoru → blok proteosynt.

Spektrum: prakticky jen stafylokoky (vč. MRSA, VISA)

Indikace: dobrý průnik do tkání, nutno podávat v kombinaci (+ RIF)

Kapreomycin

Pleuromotiliny