

# ANTIMIKNROBNÍ PŘÍPRAVKY

# Vlastní primární mechanismus působení antibiotik

- Inhibice syntézy bakteriální stěny: peniciliny, cefalosporiny, glykopeptidy
- Poškození syntézy cytoplasmatické membrány: peptidy, antimykotika (amfotericin B a nystatin)
- Inhibice proteosyntézy: aminoglykosidy, makrolidy, tetracykliny, chloramfenikol, linkosamidy
- Porucha syntézy nukleových kyselin: rifampicin, chinolony
- Kompetitivní inhibice: sulfonamidy (PAB, metabolismus kys. listové)

# Možnosti klasifikace antimikrobních přípravků

- Podle typu účinku
  - baktericidní antibiotika
  - bakteriostatická antibiotika
- Podle spektra účinku
  - Spektrum účinku: výčet bakteriálních druhů, na něž má daný antimikrobní preparát teoreticky působit
    - antibiotika s úzkým spektrem účinku
    - antibiotika se širokým spektrem účinku
- Podle chemické struktury

# ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA PENICILINOVÝCH ANTIBIOTIK

- Všechny penicilinové přípravky mají jako základ své molekuly kyselinu 6-aminopenicilanovou.
- Spektrum účinku je u různých derivátů rozdílné.
- Od inhibice grampozitivních bakterií, neisserií a spirochet u základních penicilinů, přes širší účinek na některé gramnegativní bakterie u aminopenicilinů, až ke značně širokému spektru, zahrnujícímu i nozokomiální kmeny (např. *Pseudomonas aeruginosa*) u karboxypenicilinů a ureidopenicilinů.

# ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA PENICILINOVÝCH ANTIBIOTIK

- Peniciliny působí při dostatečné koncentraci na množící se bakterie baktericidně.
- Mají nízkou toxicitu.
- Mechanismus účinku penicilinů spočívá v zásahu do stavby buněčné stěny vazbou na PBPs.
- Vylučují se převážně ledvinami.
- Snadno k nim vzniká přecitlivělost, která má zkřížený charakter.

# Peniciliny

- Základní (přirozené)
  - Benzylpenicilin (Penicilin G)
  - Fenoxymethylpenicilin (Penicilin V)
- Aminopeniciliny
  - Ampicilin
  - Amoxicilin
- Karboxypeniciliny (antipseudomonádové)
  - Tikarcilin
- Ureidopeniciliny (antipseudomonádové)
  - Piperacilin

# Peniciliny

- Stabilní vůči stafylokokové penicilináze (isoxazoly-peniciliny):
  - Oxacilin
  - Methicilin
- Kombinované s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz
  - Ampicilin/sulbactam
  - Amoxicilin/kys.klavulanová
  - Piperacilin/tazobactam

# ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA CEFALOSPORINOVÝCH ANTIBIOTIK

- Všechny cefalosporiny mají jako základ své molekuly kyselinu 7-aminocefalosporanovou (má podobnou strukturu jako kyselina 6-aminopenicilanová - beta-laktamový kruh)
- Spektrum účinku je značně rozdílné:
  - Cefalosporiny I. generace mají účinek na stafylokoky a některé gramnegativní bakterie.
  - Přípravky patřící do druhé generace mají širší účinek na gramnegativní bakterie a jsou odolnější vůči bakteriálním  $\beta$ -laktamázám.
  - Cefalosporiny, patřící do III. generace, mají výrazný účinek na gramnegativní bakterie a značnou odolnost vůči bakteriálním  $\beta$ -laktamázám. Účinek na grampozitivní bakterie je však nižší.
  - Cefalosporiny IV. generace opět zesilují účinek na gramnegativní bakterie, ale současně i na grampozitivní bakterie.



# ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA CEFALOSPORINOVÝCH ANTIBIOTIK

- Cefalosporiny obecně nepůsobí na enterokoky.
- Toxicita cefalosporinových antibiotik je nízká.
- Mechanismus účinku spočívá v zásahu do syntézy bakteriální stěny vazbou na PBPs.
- Účinek je baktericidní.

# Cefalosporiny

- Cefalosporiny I. generace
  - Cefalotin, Cefazolin, Cefalexin, Cefaclor
- Cefalosporiny II. generace
  - Cefuroxim, Cefuroxim/axetil, Cefprozil
- Cefalosporiny III. generace
  - Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefoperazon
- Cefalosporiny IV. generace
  - Cefepim
- Cefalosporiny kombinované s inhibitory bakteriálních  $\beta$ -laktamáz
  - Cefoperazon/sulbactam

# Rozdělení antimikrobiálních přípravků

- Monobaktamy
  - Aztreonam
- Karbapenemy
  - Imipenem
  - Meropenem
  - Ertapenem

# AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- Skupina antibiotik, která byla přirozeně produkována některými druhy *Streptomyces* a *Micromonospora*.
- Mají obdobnou chemickou strukturu a současně i podobný mechanismus účinku. Zasahují do translačních procesů na ribozomech. V nižších koncentracích způsobují chybné kódování, ve vyšších pak inhibují proteosyntézu a porušují permeabilitu cytoplasmatické membrány.
- Klinický význam aminoglykosidů je velký z důvodu jejich širokého spektra účinku, zahrnujícího hlavně gramnegativní bakterie (včetně nozokomiálních kmenů).
- Aminoglykosidy jsou potenciálně ototoxické a nefrotoxické.

# AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- Streptomycin (použití v terapii TBC v kombinaci s INH a PAS)
- Neomycin (lokální nebo perorální aplikace)
- Spektinomycin
- Gentamicin
- Netilmicin
- Tobramycin
- Amikacin
- Isepamicin

# CHLORAMFENIKOL

- Primárně bakteriostatické antibiotikum, získané ze *Streptomyces venezuelae*. Působí bakteriostaticky:
  - inhibuje funkci m-RNA (blokuje spojení s ribozomy)
  - inhibuje proteosyntézu
- Proniká i do buněk a působí i na intracelulárně uložené bakterie (např. chlamydie). Rovněž působí na mykoplazmy.
- Spektrum účinku je široké, zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie.
- Dobře se vstřebává po perorální aplikaci.
- Velmi dobře proniká do tkání a likvoru.
- Vzhledem k toxicitě jsou indikace omezené.

# CHLORAMFENIKOL

- Nežádoucí účinky:
  - Poškození krvetvorby (reverzibilní, ireverzibilní)
  - Gray syndrom
  - Alergické reakce (vzácné 0,5 – 1,5 %)
  - Dyspeptické potíže
  - Superinfekce
  - Herxheimerova reakce

# CHLORAMFENIKOL

- Indikace:
  - Tyf, paratyf, pertusse, parapertusse, meningitidy, mozkové abscesy
- Kontraindikace:
  - Gravidita, novorozenci, těžší jaterní insuficience, některé krevní choroby (např. aplastická anemie)
- Neměl by být kombinován s hematotoxickými látkami (např. pelentanem)



# TETRACYKLINOVÁ ANTIBIOTIKA

- Primárně bakteriostatická antibiotika:
  - Tetracyklin
  - Doxycyklin
- Působí i na intracelulárně uložené bakterie.
- V současné době je řada patogenních bakterií rezistentních na tetracykliny. Hlavní indikační oblast jsou chlamydiové a mykoplasmové infekce, Lymská borelióza.

# TETRACYKLINOVÁ ANTIBIOTIKA

- Nežádoucí účinky:
  - GIT potíže, superinfekce, hepatotoxický účinek, poškození zubů a kostí, syndrom vyklenuté fontanely (benigní likvorová hypertenze), alergické reakce
- Kontraindikace:
  - Gravidita a průběh laktace
  - Děti do věku 8-12 let
  - Insuficience jater a ledvin (s určitými výjimkami)

# MAKROLIDY

- Bakteriostatická antibiotika, velmi dobře tolerovaná s minimem nežádoucích účinků.
- Ve spektru účinku jsou především grampozitivní bakterie.
- Alternativní léčiva u komunitních infekcí dýchacích cest pacientů s alergií na peniciliny.

# MAKROLIDY

- Nepříznivou skutečností je zvyšování rezistence druhu *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu. Tento nárůst může mít explozivní charakter a za hlavní důvod vzniku a šíření této rezistence lze považovat selekční tlak makrolidů, které jsou v řadě případů zbytečně aplikovány.
- Jedním z řešení je mimo jiné i důsledná aplikace penicilinu jako léku I. volby u akutních tonsilofaryngitid.

# Léčba respiračních komunitních infekcí

Typ infekce	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	
		I. volba	II. volba
Akutní tonsilitidy, faryngitidy	Streptococcus pyogenes	penicilin	makrolidy (v případě alergie na penicilin)
Akutní sinusitidy	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol, doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)
Akutní otitidy	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	amoxicilin	makrolidy, kotrimoxazol
Akutní bronchitidy	až 90 % případů je virové etiologie	antimikrobní přípravky nejsou primárně indikovány	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Chlamydophila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae	amoxicilin	makrolidy, doxycyklin (při prokázané nebo pravděpodobné etiologii chlamydií či mykoplasem se jedná o léky I. volby)
Pneumonie	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	amoxicilin	makrolidy
	Chlamydophila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae	doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let), makrolidy	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)

# MAKROLIDY

- K primární indikaci makrolidů jsou vhodné chlamydiové, mykoplasmové, legionelové a kampylobakterové infekce. Další vhodnou indikací je Lymeská borelióza.
  - Erytromycin
  - Spiramycin
  - Roxitromycin
  - Klaritromycin
  - Azitromycin

# LINKOSAMIDY

- Často používaná antibiotika s účinkem na grampozitivní bakterie a anaerobní bakterie. Mají výborný průnik do kostí.
  - Linkomycin
  - Klindamycin
- Hlavní indikace:
  - Stafylokokové infekce (především osteomyelitidy)
  - Infekce s etiologickou spoluúčastí anaerobních bakterií
  - Aktinomykóza

# LINKOSAMIDY

- Při podávání linkosamidů byl popsán vznik pseudomembranózní enterokolitidy (etiologická role *Clostridium difficile*).



# GLYKOPEPTIDY

- Antimikrobní přípravky s účinkem na grampozitivní bakterie. Jsou to antibiotika, která by měla být používána při infekcích s etiologickou rolí multirezistentních grampozitivních bakterií (např. MRSA, MRSCN, enterokoky s rezistencí k ampicilinu).
- Nebezpečí vzniku vankomycin-rezistentních enterokoků.
- Působí nefrotoxicky.
- Používají se v léčbě pseudomembranózní enterokolitidy.

# GLYKOPEPTIDY

- Vankomycin
- Teikoplanin

# Rozdělení antimikrobních přípravků - antibakteriální chemoterapeutika

- Chinolony nefluorované
  - Kys. oxolinová
- Chinolony fluorované (fluorochinolony)
  - Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin,  
Pefloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin a  
další

# SULFONAMIDY

- Sulfonamidy vhodné pro celkovou léčbu:
  - Dobře se vstřebávající z GIT (sulfamethoxazol, sulfamethoxydin, sulfisoxazol)
  - Špatně se vstřebávající z GIT - vhodné pro léčbu infekcí trávicího traktu (sulfaguanidin, ftalazol)
- Sulfonamidy vhodné jen pro místní aplikaci
  - Sulfathiazol, ftalazol

# SULFONAMIDY

- Nežádoucí účinky:
  - Alergické projevy
  - Poruchy GIT
  - Poškození ledvin a jater
  - Poruchy krvetvorby

# NITROFURANY

- Z této skupiny chemoterapeutik se používá nitrofurantoin.
- Aplikuje se p.os.
- Indikace:
  - močové infekce grampozitivní i gramnegativní etiologie

# NITROIMIDAZOLY

- Chemoterapeutika s účinkem na anaerobní bakterie a současně i některá protozoa.
- Používají se v léčbě pseudomembranózní enterokolitidy.
  - Metronidazol
  - Ornidazol

# LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA

- Jako lokální antibiotika se označují antimikrobní přípravky, používané pro místní aplikaci (např. na kůži, sliznice), event. perorálně aplikovaná antibiotika, která se nevstřebávají z GIT.



# LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA

- K lokální aplikaci jsou vhodná antibiotika, která musí splňovat následující požadavky:
  - primárně baktericidní,
  - nesmí mít toxické, dráždivé a senzibilizační účinky,
  - nesmějí se vstřebávat do organismu,
  - v místě infekce musí vytvořit baktericidní koncentraci.
- Antibiotika, vhodná pro lokální aplikaci se většinou nepoužívají pro celkové podání pro jejich toxicitu.

# LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA

- K lokální aplikaci se v současné době nejčastěji používají tyto přípravky:

- bacitracin

spektrum účinku zahrnuje především grampozitivní bakterie, obvykle se kombinuje s neomycinem, který působí na gramnegativní bakterie (přípravek Framykoin)

- neomycin

k lokální aplikaci se používá v kombinaci s bacitracinem nebo polymyxinem B

- mupirocin

# Antimykotika jsou látky, tlumící na různém stupni životní projevy kvasinek a plísní

- Polyenová antimykotika:
  - amfotericin B, amfotericin B na tukovém nosiči, nystatin, pimaricin
- Azolová antimykotika (imidazoly, triazoly):
  - ketokonazol, ekonazol, clotrimazol,
  - flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- Echinokandiny:
  - kaspofungin, anidulafungin, mikafungin

# Azolová antimykotika

- Ketokonazol: Dobře se vstřebává z trávicího traktu. Podává se perorálně.
- Clotrimazol: Používá se převážně k léčbě lokálních mykóz.
- Flukonazol: Patří k novějším azolovým antimykotikům. Má výrazný účinek, nižší dávkování a nižší výskyt nežádoucích účinků.
- Itrakonazol: Má podobné vlastnosti jako flukonazol, ale působí i na aspergily.
- Vorikonazol: Patří k nejnovějším a nejúčinnějším antimykotikům.