

# ANTIMIKNROBNÍ PŘÍPRAVKY

# Mechanismus působení ATB

- 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 léčiv

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

# Rozdělení antimikrobních přípravků podle charakteru účinku

- Primárně -cidní
  - Peniciliny, Cefalosporiny, Monobaktamy, Karbapenemy, Aminoglykosidy, Peptidy, Glykopeptidy, Ansamyciny, Nitroimidazoly, Fluorochinolony, Nitrofurany
- Primárně -statická
  - Chloramfenikol, Tetracykliny, Linkosamidy, Sulfonamidy

# 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, jen některé (např. karbenicilin) jsou při vysokých dávkách nebo snížené funkci ledvin toxické pro ledvinné tubuly
- 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

- Azlocilin
- Piperacilin

# Peniciliny

- Stabilní vůči stafylokokové penicilináze (isoxazolyl-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 poněkud 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, Cefoxitin, Cefprozil
- Cefalosporiny III. generace
  - Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefoperazon
- Cefalosporiny IV. generace
  - Cefepim
- Cefalosporiny kombinované s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz
  - Cefoperazon/sulbactam

- **Monobaktamy**

- Aztreonam

- **Karbapenemy**

- Imipenem, Meropenem, Ertapenem,  
Doripenem

# 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 gram- bakterie (včetně nozokomiálních kmenů).
- Aminoglykosidy jsou potenciálně ototoxické a nefrotoxické.

# AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- Efekt první expozice
- Postantibiotický efekt

- Aminoglykosidová antibiotika jsou v současné době často používána
- Již dlouho představují klasickou skupinu antibakteriálních léčiv, zaměřených především na terapii závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčinkami
- Ačkoliv jsou aminoglykosidy většinou pacientů dobře snášeny, mohou působit nefrotoxicky a ototoxicky

- V současné době je k dispozici řada experimentálních i klinických studií, které ukazují, že možnost výskytu komplikací v souvislosti s aplikací aminoglykosidů lze zredukovat zjednodušením dávkovacího režimu.



- Tradiční aplikační schémata sledovala dosažení terapeutických hladin v infikované tkáni, aniž by překračovaly toxické koncentrace.
- Informace z řady odborných studií však svědčí o tom, že celodenní dávka aminoglykosidu podaná jednorázově může dosáhnout stejného léčebného efektu jako její rozdělení na několik dávek dílčích během 24 hodin a zároveň redukuje výskyt toxických účinků.
- Aminoglykosidy, na rozdíl od beta-laktamových antibiotik, usmrcují bakterie v závislosti na koncentraci.

- Rezistence bakterií k aminoglykosidům je podmíněna produkcí enzymů modifikujících aminoglykosidy
  - tyto enzymy jsou široce rozšířeny jak u grampozitivních, tak u gramnegativních bakterií a většinou jsou přenášeny plasmidy.
- Dalším mechanismem rezistence je snížená permeabilita vnější membrány bakteriální stěny
- Mimo to se uplatňuje i snížený průnik antibiotika metabolicky aktivní cytoplasmatickou membránou
- Posledním mechanismem rezistence může být změna ribosomové bílkoviny, kterou se snižuje vazba aminoglykosidu na 30S ribosom

# AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- Streptomycin (použití v terapii TBC v kombinaci s INH a PAS)
- Neomycin (lokální nebo perorální aplikace)
- Spektinomycin
- Gentamicin
- Netilmicin
- Tobramycin
- Amikacin
- Isepamicin
  
- **Léčba enterokokových sepsí:**
  - Kombinace aminoglykosidu a ampicilinu
  - Nutné stanovení antibiogramu, potvrzujícího citlivost patogenní bakterie na zvolené aminoglykosidové antibiotikum

# 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 mykoplasmata.
- Spektrum účinku je široké, zahrnující gram+ i gram- bakterie. Jeho použití by však mělo být podloženo stanovením citlivosti vyvolávající bakterie k tomuto antibiotiku.
- Dobře se vstřebává po perorální aplikaci.
- Velmi dobře proniká do tkání a likvoru.

# 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

# 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, Lymfská 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

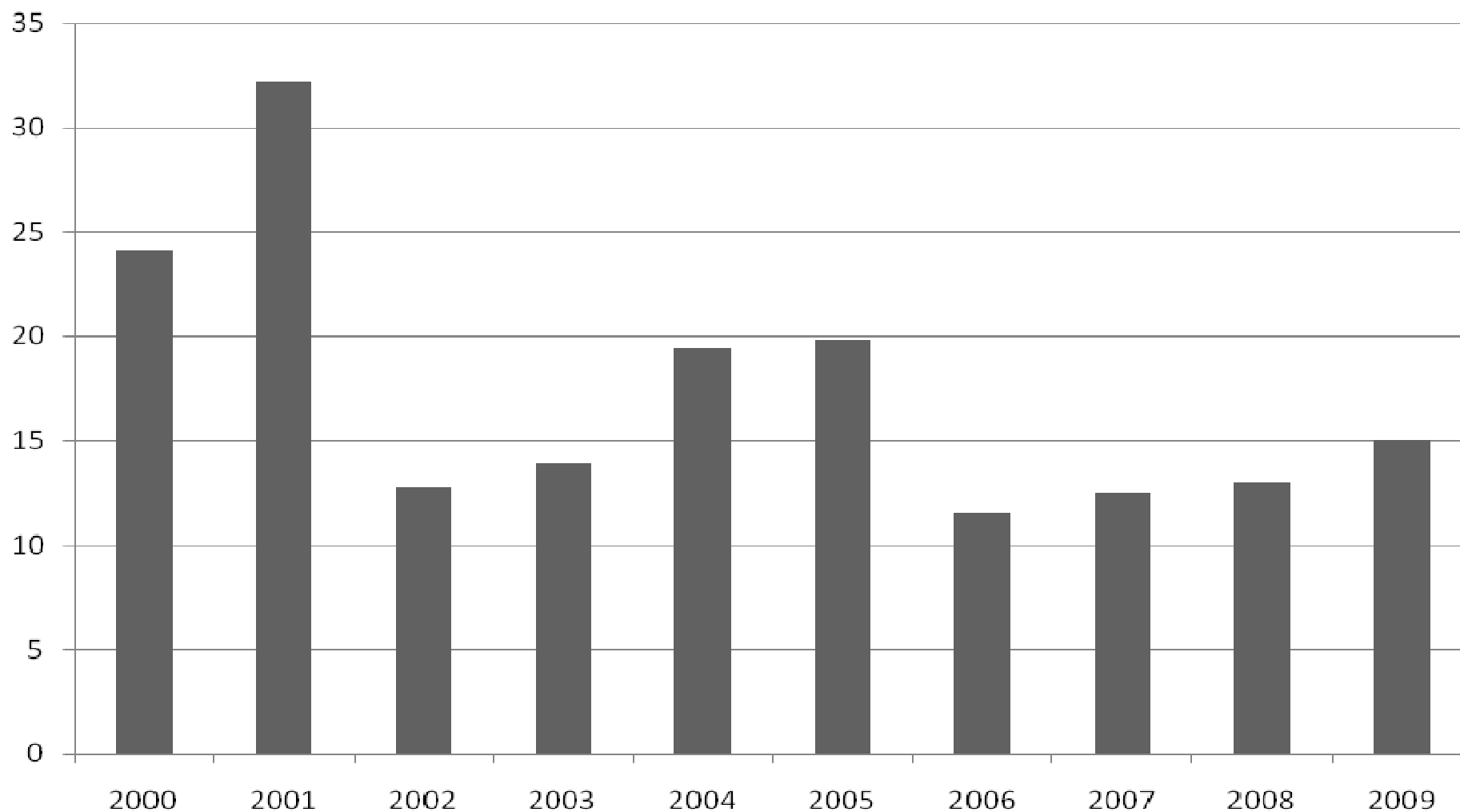
- Bakteriostatická antibiotika, velmi dobře tolerovaná s minimem nežádoucích účinků
- Ve spektru účinku jsou především grampozitivní bakterie
- Alternativní antibiotika u komunitních infekcí dýchacích cest pacientů s alergií na peniciliny

# MAKROLIDY

- Velmi nepříznivou skutečností je možnost 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.

- Důsledek zvyšující se frekvence erytromycin-rezistentních kmenů *Streptococcus pyogenes* pro praktickou antibioterapii je značný, protože právě makrolidy jsou alternativními léky u komunitních infekcí pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny.
- Rezistence k makrolidům je velmi často asociována i s rezistencí k linkosamidům a streptograminu B (MLS<sub>B</sub> fenotyp) a tím je problém perorální antibiotické léčby streptokokových nákaz u pacientů s alergií na beta-laktamová antibiotika ještě výraznější.

## Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k makrolidům v olomouckém regionu (v %)



Čekanová L., Kolář M.: Vývoj rezistence komunitních respiračních patogenů k antimikrobním přípravkům v olomouckém regionu. *Interní medicína pro Praxi*, 2007, 9:405-407.

# MAKROLIDY

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

# Iniciální antibioterapie komunitních bakteriálních pneumonií

## **amoxicilin**

při neefektu je možné s vyšší pravděpodobností předpokládat atypickou etiologii pneumonie

## **makrolidy, tetracykliny**

při prokázané nebo pravděpodobné atypické etiologii pneumonie se jedná o léky I. volby

# 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<br>Haemophilus influenzae  | amoxicilin   | makrolidy, kotrimoxazol, doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let)   |
| Akutní otitidy                          | Streptococcus pneumoniae<br>Haemophilus influenzae  | amoxicilin   | makrolidy, kotrimoxazol   |
| Akutní bronchitidy                      | až 90 % případů je virové etiologie   | antimikrobní přípravky nejsou primárně indikovány            |   |
| Akutní exacerbace chronické bronchitidy | Streptococcus pneumoniae<br>Haemophilus influenzae<br>Chlamydophila pneumoniae<br>Mycoplasma pneumoniae | amoxicilin   | makrolidy, doxycyklin (při prokázané nebo pravděpodobné etiologii chlamydií či mykoplasem se jedná o léky I. volby) |
| Pneumonie                               | Streptococcus pneumoniae<br>Haemophilus influenzae  | amoxicilin   | makrolidy   |
|   | Chlamydophila pneumoniae<br>Mycoplasma pneumoniae   | doxycyklin (u dospělých a dětí starších 8 let),<br>makrolidy | makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)   |

# LINKOSAMIDY

- Často používaná antibiotika s účinkem na gram+ a anaerobní bakterie. Mají výborný průnik do kostí:
  - Linkomycin
  - Klindamycin
- Hlavní indikace:
  - stafylokokové infekce (především osteomyelitidy)
  - infekce s etiologickou spoluúčastí anaerobních bakterií
  - aktinomykóza
- 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 měly 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
  - Vankomycin
  - Teikoplanin

- **Peptidy**

- Polymyxin, Kolistin, Bacitracin

- **Ansamyciny**

- Rifampicin, Rifabutin, Rifaximin

# 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 vstřebávají z GIT (sulfamethoxazol, sulfamethoxydin, sulfisoxazol)
  - špatně se vstřebávají z GIT, jsou vhodné pro léčbu infekcí trávicího traktu (sulfaguanidin, ftalazol)
- **Sulfonamidy vhodné jen pro místní aplikaci**
  - sulfathiazol, ftalazol
- **Nežádoucí účinky:**
  - alergické projevy
  - poruchy GIT
  - poškození ledvin a jater
  - poruchy krevetvorby

# NITROFURANY

- Z této skupiny chemoterapeutik se používají nitrofurantoin a nifuratel
- Aplikují 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 aplikace antibiotik je riziková z následujících důvodů:
  - možnost zvyšování bakteriální rezistence
  - toxické účinky
  - dráždivé a senzibilizační účinky

# Lokální antibiotika

- K lokální aplikaci jsou vhodné 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.**

**Antimykotika lze rozdělit do následujících skupin:**

- Polyenová antimykotika
  - amfotericin B, nystatin, pimaricin
- Azolová antimykotika (imidazoly, triazoly)
  - ketokonazol, klotrimazol, ekonazol,
  - flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- Diamidiny
  - 5-fluorocytosin
- Allylaminy
  - terbinafin
- Griseofulvin
- Echinokandiny
  - kaspofungin, mikafungin, anidulafungin

# Polyenová antimykotika

## - základní charakteristika

- Spektrum polyenů zahrnuje kvasinky a plísně (ne dermatofyty)
- Aplikují se buď lokálně (nystatin, pimaricin) nebo celkově (amfotericin B)
- Polyenová antimykotika jsou značně toxická - dominuje nefrotoxicita a ototoxicita
- V klinické praxi se používají především:
  - nystatin (fungicidin)
  - pimaricin
  - amfotericin B na lipidovém nosiči s redukcí nežádoucích projevů

# Azolová antimykotika

- Ketokonazol Dobře se vstřebává z trávicího traktu  
Podává se perorálně
- Klotrimazol 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
- Posakonazol