

SYSTEMATIKA ANTIBIOTÍK

charakteristika a hlavní predstavitelia

MUDr. Zuzana Kónyová
klinický mikrobiológ, NsP Brezno, n.o.

Seminár

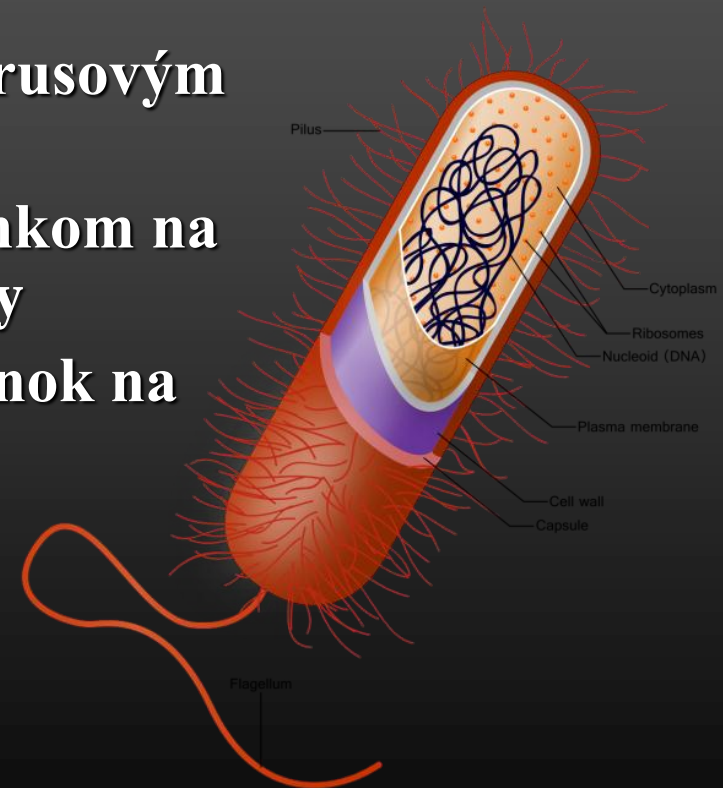
19. september 2019 RÚVZ Banská Bystrica

3. október 2019 RÚVZ Trenčín



Antimikrobiálne látky

- lieky selektívne zastavujúce rast alebo množenie mikroorganizmov
 - **antimykotiká** – selektívny účinok na mykotické organizmy (kvasinky, vláknité huby)
 - **antivirotiká** – lieky s antivírusovým účinkom
 - **antiparazitiká** – lieky s účinkom na ektoparazity a endoparazity
 - **antibiotiká** – selektívny účinok na baktérie



Antibiotiká

- **antibiotiká** – lieky určené na **liečbu** a **profylaxiu** (chirurgická profylaxia, profylaxia endokarditídy, novorodeneckých SBB infekcií) infekcií vyvolaných baktériami
 - ✓ **kauzálne lieky** s jedinečným postavením → ovplyvnenie mikrobiómu nielen pacienta (narušenie fyziologickej mikroflóry) ale aj mikrobiómu celej populácie (šírenie rezistencie)
 - ✓ **účinnok na baktérie** – baktericídny/bakteriostatický
 - ✓ **účinnok na pacienta** – nežiaduce a toxické účinky, liekové interakcie

selektívny
účinnok



Antibiotiká – nežiaduce účinky

- nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas podávania liekov
→ ATB liečba vždy prináša so sebou určité riziko
- ✓ **alergické prejavy**
- ✓ **biologické účinky** – najmä širokospektrálne ATB narušia mikrobióm → dysmikrória:
 - črevná dysmikrória – nedostatok vitamínu K, hnačky, infekcie *Cl. difficile*
 - vaginálna dysmikrória, vaginóza, kandidová vaginitída
 - soor
 - bakteriálna superinfekcia rezistentnými kmeňmi
- ✓ **toxické účinky** – bývajú často závislé na dávke, kumulatívne, napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, hepatotoxicita, fototoxicita, poškodenie rastových chrupaviek ...

Antibiotiká



- 30-roky – sulfónamidy
 - **penicilín** v roku 1928 (Fleming), v klinickej praxi sa začal používať od roku 1940
 - 1944 – zachytená **rezistencia na penicilín**
 - 40-te roky – aminoglykozidy
 - 50-te roky – tetracyklíny, makrolidy, chloramfenikol, glykopeptidy (vankomycín), kolistín
- Do roku 1960 vyvinutých 8 samostatných skupín ATB**
- 60-te roky – aminopenicilíny, linkosamidy (klindamycín)
 - 70-te roky – cefalosporíny I-III, teikoplanín
 - 80-te roky – ciprofloxacín
 - 90-te roky – meropeném, linezolid
-
- 2002-2005 – lipopeptidy, tigecyklín
 - 2010 – ceftarolín
 - 2015 – makrocyclické ATB (teixobaktín)

Antibiotiká – rozdelenie

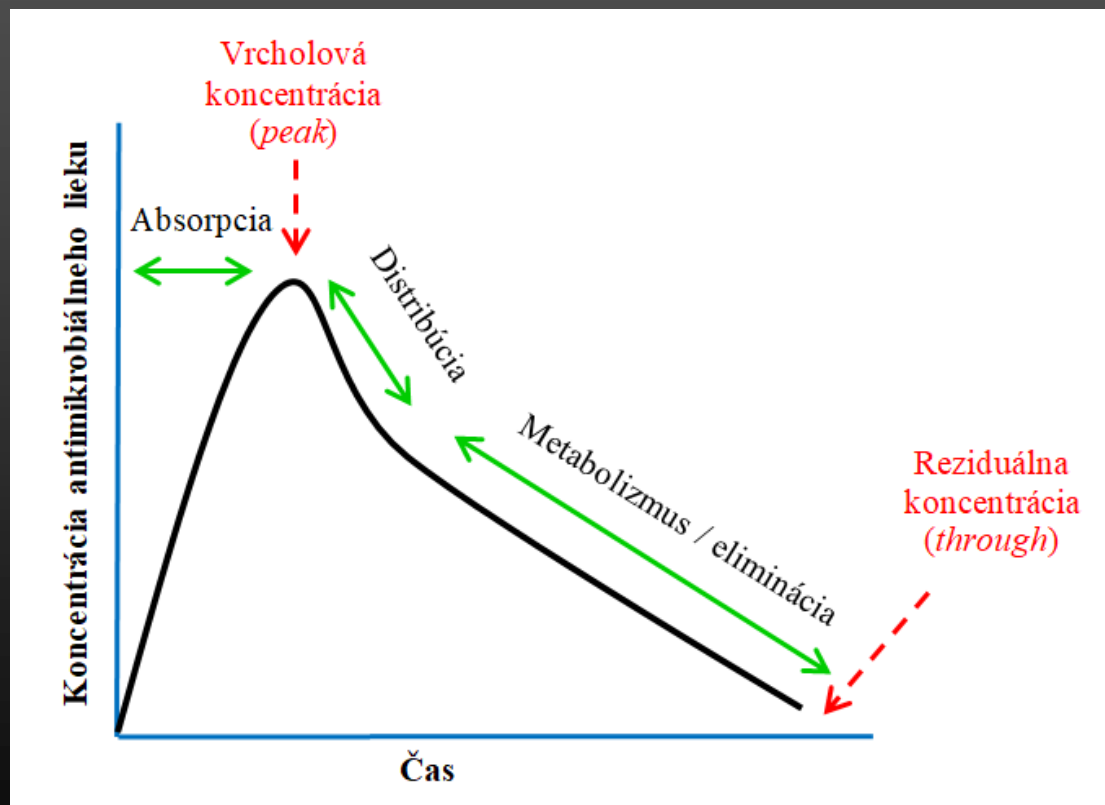


- podľa chemickej štruktúry
- podľa mechanizmu účinku
- podľa spôsobu vzniku – prírodné, semisyntetické, syntetické
- podľa spektra účinku – úzkospektrálne, širokospektrálne
- podľa účinku – bakteriostatické, baktericídne
- podľa cesty podania – perorálne, parenterálne, lokálne
- podľa antibiotickej politiky:
 - ✓ voľné
 - ✓ viazané na súhlas komisie (**oranžová kategória**)
 - ✓ viazané výhradne na súhlas komisie (**červená kategória**)
- podľa fyzikálnych vlastností – **hydrofilné**, **hydrofóbne**
- podľa farmakodynamických parametrov:
 - ✓ **časovo- závislé**
 - ✓ **koncentračne závislé**
 - ✓ **AUIC/MIC 24 závislé**

← **systematika antibiotík**

Farmakokinetika ATB

- ✓ **absorpcia** – i.v. podanie (100%) / p.o. podanie (90% CIP, FLU)
- ✓ **distribúcia** – V_d , rozpustnosť v tukoch, väzba na bielkoviny (len voľné ATB preniká do tkanív) → penetrácia na miesto infekcie
- ✓ **metabolizmus**
- ✓ **eliminácia** – Cl (*clearance*)

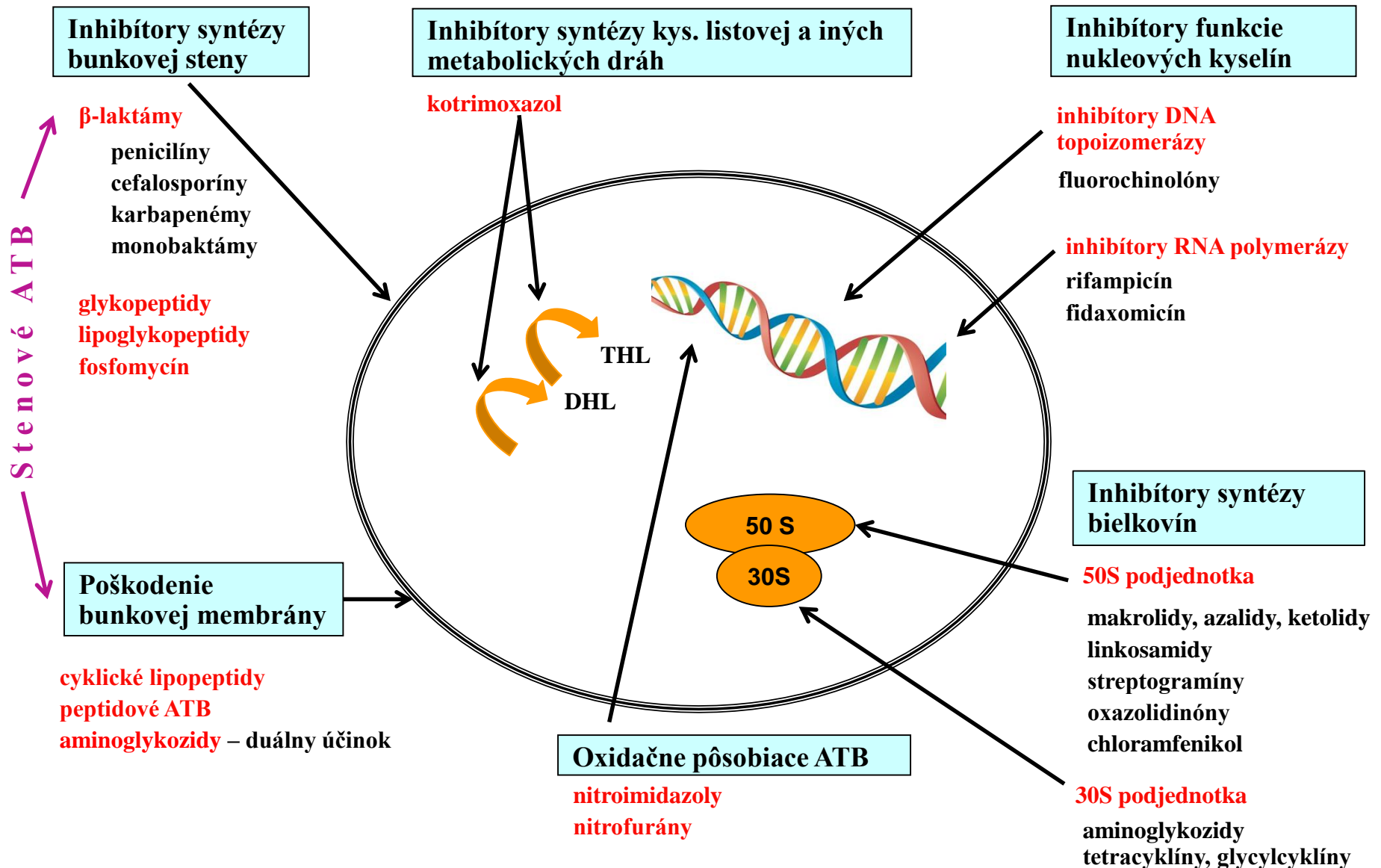


Farmakokinetika ATB

Hydrofilné ATB	Stenové ATB β -laktámy glykopeptidy aminoglykozidy kolistín	<ul style="list-style-type: none">• väčšinou nízka biologická dostupnosť parenterálne podanie• limitovaný distribučný objem – plazma a extracelulárna tekutina (Vd 5 – 20 l)• neprenikajú cez biologické membrány – napr. HEB (okrem meningitídy – VAN, β-laktámy)• neprenikajú i.c.• eliminácia renálne (v nezmenenej forme)• nízka väzba na bielkoviny
Lipofilné ATB	fluorochinolóny makrolidy klindamycín tetracyklíny tigecyklín linezolid	<ul style="list-style-type: none">• po p.o. podaní dobrá biologická dostupnosť• veľký distribučný objem (Vd 100 – 1000 l)• prienik biologickými membránami• prenikajú i.c.• eliminácia pečeňou (metabolizácia)



Antibiotiká podľa mechanizmu účinku a chemickej štruktúry



Systematika antibiotík

1. Stenové ATB

duálny účinok

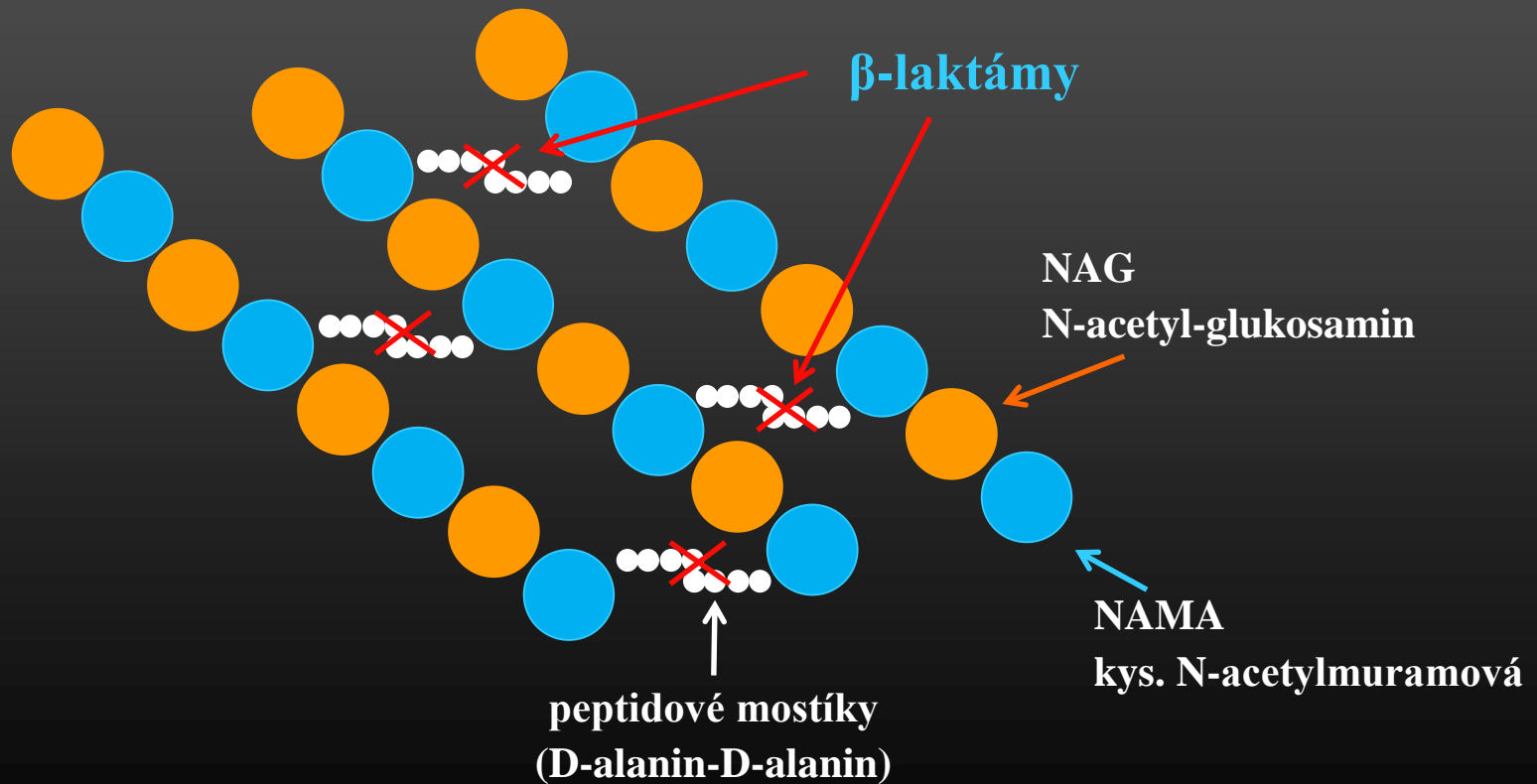
stenové antibiotiká	<ul style="list-style-type: none">• baktericídni účinok• liečba akútnych život ohrožujúcich infekcií (u chronických infekcií je slabý účinok)• infekcie u pacientov s poruchou imunity• nepôsobia na i.c. patogény• vhodné na profylaxiu• hydrofilné	inhibícia syntézy bunkovej steny	β-laktámy glykopeptidy – vankomycín, teikoplanín lipoglykopeptidy – dalbavancín, oritavancín fosfomycín
		poškodenie bunkovej membrány	polymyxíny – kolistín lipopeptidy – daptomycín aminoglykozidy

- **rýchly baktericídny účinok** – proti množiacim sa baktériám (okrem lipoglykopeptidov, ktoré pôsobia aj v stacionárnej fáze)
- **hydrofilné** (okrem lipoglykopeptidov, ktoré majú hydrofilnú aj lipofilnú časť)
- **zlý prienik biologickými bariérami** – dostatočné konc. v dobre prekrvených tkanivách
- **vznik rezistencie rýchly** (β-laktámy, fosfomycín), **pomalý** (glykopeptidy, lipoglykopeptidy)
- **netoxické** okrem glykopeptidov (najmä vankomycín)

Inhibítory syntézy bunkovej steny

β -laktámy

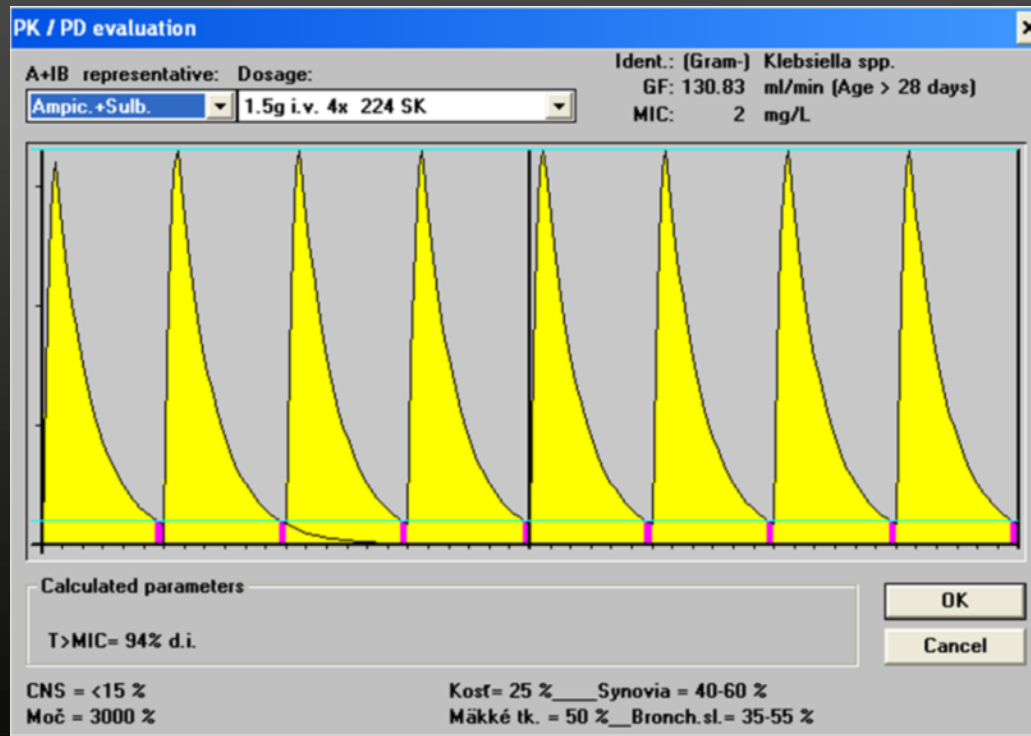
- pôsobia na **transpeptidázy** (PBP = *penicillin binding protein*) – enzýmy pôsobiace pri syntéze bakteriálnej bunkovej steny (ATB pôsobia ako falošné substráty pre enzýmy) → bránia zosieťovaniu
- **baktericídny účinok** – silný a rýchly účinok na množiace sa baktérie → **akútne infekcie** v dobre prekrvených tkanivách



Inhibítory syntézy bunkovej steny

β -laktámy

- najčastejšie predpisované ATB (cca 60%)
- rýchlejší vznik R – inaktivácia ATB (β -laktamázy: ESBL, CPE ...) / zmena cieľového miesta (MRSA, VRE)
- netoxické – všetky vekové kategórie vrátane tehotných, deti
- alergie



Inhibítory syntézy bunkovej steny

β -laktámy

Penicilíny

Základné penicilíny

- penicilín (i.v., p.o.)

Aminopenicilíny

- ampicilín (i.v.)

- amoxicilín (p.o.)

Protistafylokokové

- oxacilín (i.v., p.o.)

Protipseudomonádové

- piperacilín

Cefalosporíny

1. generácia

- cefazolín

- cefadroxil (p.o.)

- cefalexín (p.o.)

2. generácia

- cefuroxím (i.v., p.o.)

- cefprozil (p.o.)

3. generácia

- cefotaxím

- ceftazidím

- cefoperazon

4. generácia

- cefepim

5. generácia

- ceftolozán

Monobaktámy

~~aztreonam~~



↑ rezistencia

Karbapenémy

ertapeném

imipeném

meropeném

doripeném

Inhibítory β -laktamáz

sulbaktám

kys. klavulanová

tazobaktám

avibaktám

Inhibítory syntézy bunkovej steny

Penicilíny

penicilíny			Spektrum	Použitie
základné	parenterálne	penicilín G (benzylpenicilín)	G + koky: streptokoky, pneumokoky G –koky: gonokoky, meningokoky G + paličky – <i>Corynebacterium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Erysipelotrix</i> G – paličky : <i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Spirillum minus</i> , <i>Pasteurella</i> anaeróby spirochéty, aktinomycéty	voči citlivým je účinnejší než väčšina ostatných ATB <ul style="list-style-type: none"> • Str. pyogens – tonsilitída, fayryngitída, impetigo, erysipel ... • Str. pneumoniae – len citlivé kmene (stúpa PRP) • spirochéty – syfilis, leptospiróza, borelióza • aktinomykóza, <i>Erysipelotrix</i> • antídutum – otrava muchotrávkou
	depotné	prokain-penicilín benzatin-penicilín		
	perorálne	penicilín V		
protistafylokokové		oxacilín i.v.	G+ koky (okrem enterokokov) stafylokoky	akútne stafylokokové infekcie – endokarditída, sepsa, osteomyelitída, artritída, mastitída, infekcie mäkkých tkanív ...
aminopenicilíny		ampicilín i..v.	ako PNC + <i>E. faecalis</i> , silnejšie na <i>Listeria</i> G- paličky – <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pr. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Helicobacter pylori</i> (ak netvorí β -laktamázy)	ako základné PNC, ale aminopenicilíny majú lepšiu farmakokinetiku (lepšie vstrebávanie z GIT, dlhší polčas), navyše: <ul style="list-style-type: none"> • enterokokové infekcie • listerióza • salmonelóza, shigelóza
		amoxycilín p.o.		
chránené aminopenicilíny		ampicilín/ sulbaktám p.o., i.v.	ako aminopenicilíny, vrátane kmeňov s produkciou β -laktamáz + <i>Klebsiella</i> spp.	Gram-negatívne infekcie s produkciou β-laktamáz: <ul style="list-style-type: none"> • infekcie močových a žľazových ciest • infekcie HCD, DDC, sinusitída, otitída, aspiračná pneumónia • akútne zmiešané infekcie kože a podkožia, IAI, PID, okolie ústnej dutiny • infekcie po pohryznutí zvierat'om
		amoxycilín/ klavulanát p.o., i.v.	ampicilín/sulbaktám + <i>Acinetobacter</i> ¹	
protipseudomonádové		piperacilín/ tazobaktám i.v.	G + ako aminopenicilíny G-, anaeróby silnejší účinok + <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • rezervné ATB • ťažké zmiešané infekcie – ranné, diabetická noha, febrilná neutropénia, IAI, PID, UTI, pneumónie ...

Inhibítory syntézy bunkovej steny

Cefalosporíny

Cefalosporíny			Spektrum	Použitie
1. generácia	perorálne	cefadroxil cefalexín cefaclor	G+ koky (okrem enterokokov) streptokoky, pneumokoky, stafylokoky (okrem CEC) G – koky <i>Neisseria meningitidis</i> G + paličky <i>Corynebacterium</i> , <i>Bacillus</i> G – paličky väčšinou rezistentné spirochéty, aktinomycéty	<ul style="list-style-type: none"> • infekcie kože a mäkkých tkanív (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky) • ranné infekcie (nie po uhryznutí) • ľahké a smrdene ťažké streptokokové infekcie (pri alergii na PNC) • chirurgická profylaxia (cefazolín) nie endokarditídy, osteomyelitídy, sepsa (efekt inokula, slabší účinok než penicilíny)
	parenterálne	cefazolín		
2. generácia	perorálne	cefuroxím cefprozil	ako cef. 1. generácie + navyše: G – paličky: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pr. mirabilis</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • respiračné a ORL infekcie • infekcie kože a mäkkých tkanív • ľahké a stredne ťažké IMC
	parenterálne	cefuroxím		

Inhibítory syntézy bunkovej steny

Cefalosporíny

Cefalosporíny		Spektrum	Použitie	
3. generácia	základné perorálne	cefixím ceftibutén cefpodoxím	<ul style="list-style-type: none"> nie sú ATB 1. voľby → liečba infekcií G-kmeňmi rezistentnými na iné ATB, sekvenčná liečba ťažké infekcie vrátane sepsy (vhodná kombinácia + aminoglykozidy): urosepsa, pneumónia, endokarditída, osteomyelitída, IAI (+ metronidazol), biliárne infekcie hnisavá meningitída neuroborelióza 	
	základné parenterálne	cefotaxím ceftriaxon		<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB hepatobiliárne infekcie, pečňové abscesy infekcie <i>Acinetobacter</i> spp.
	proti-pseudo-monádové	cefoperazon/ sulbaktám	G – paličky nižšia účinnosť ale stále dobrá, silnejšia než cefuroxím, <i>Acinetobacter</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB febrilná neutropénia (ceftazidím) ťažké G- infekcie s predpokladanou prítomnosťou <i>Ps. aeruginosa</i> a rezervné ATB pre liečba závažných pseudomonádových infekcií vyvolaných rezistentnými kmeňmi
		ceftazidím	G+ neúčinné	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB febrilná neutropénia (ceftazidím) ťažké G- infekcie s predpokladanou prítomnosťou <i>Ps. aeruginosa</i> a rezervné ATB pre liečba závažných pseudomonádových infekcií vyvolaných rezistentnými kmeňmi
ceftazidím/ avibaktám		G – paličky + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
4. generácia	cefepim	G+ podobne ako cefalosporíny 1. gen. G – paličky rovnako alebo silnejšie ako cefalosporíny 3. gen + <i>Ps. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB febrilná neutropénia 	
5. generácia	ceftarolín ceftobiprol	G+ vyššia účinnosť vrátane MRSA G – paličky rovnako ako cefalosporíny 3. gen	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB ťažké G+ infekcie kože a mäkkých tkanív, CAP vyvolané MRSA 	

Inhibítory syntézy bunkovej steny

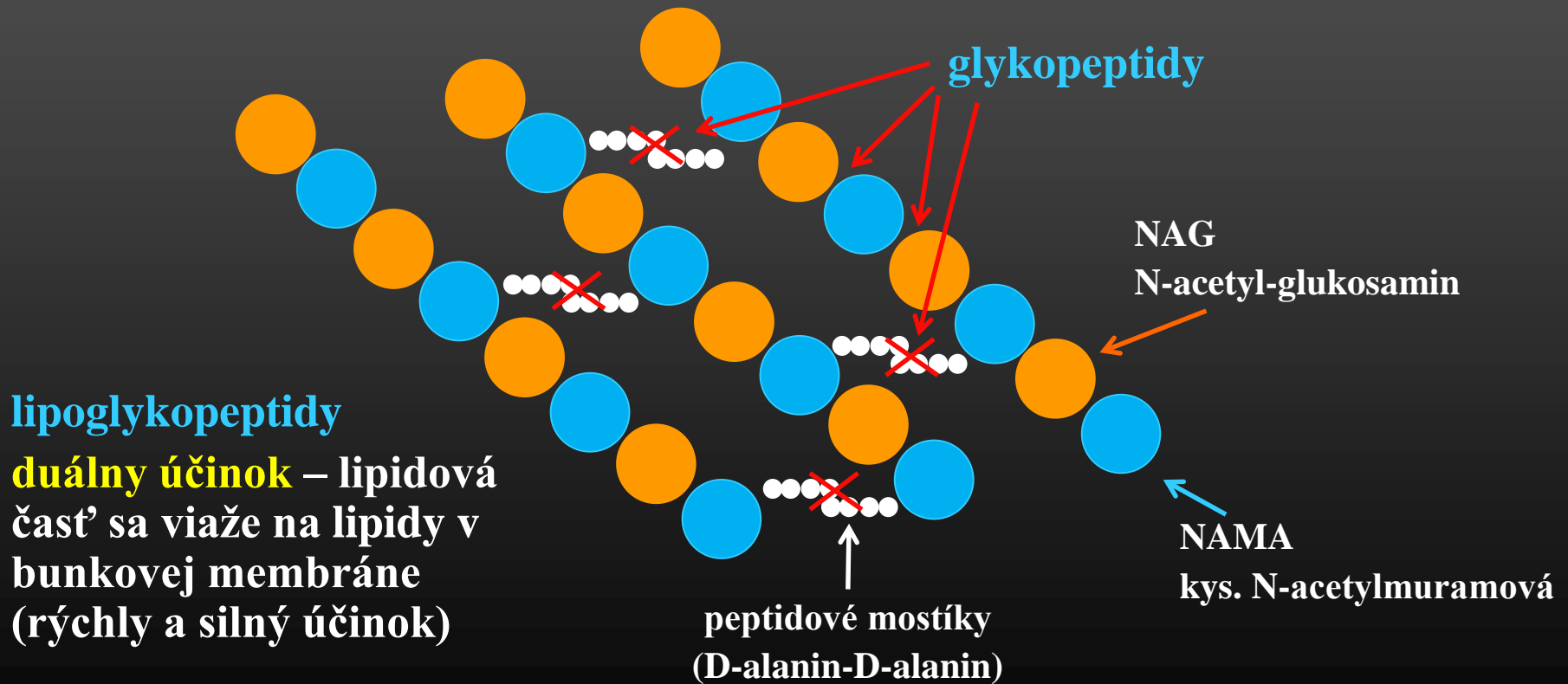
Karbapenémy

ATB	Spektrum:	Použitie
imipeném/ cilastatín	rovnaké spektrum ako meropeném, na G+ silnejší účinok (enterokoky), na G- slabšie	<ul style="list-style-type: none"> • Imipeném sa rýchlo rozkladá dehydropeptidázou v obličkách → podáva sa s cilastatínom v pomere 1:1 (inhibícia enzýmu) • nevhodný v liečbe ťažkej sepsy s MOF a rozvojom acidózy
ertapeném	účinok na G- a anaeróby je slabší než meropenému, nepôsobí na GNNFP (<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Burkholderia cepacia</i>)	OPAT (podávanie 1x denne) – CAP, IAI, infekcie kože a mäkkých tkanív (diabetická noha, dekubitálne) infekcie, infekcie ESBL, AmpC
meropeném	G+ vrátane stafylokokov, PRP, enterokokov, <i>Listeria</i> spp. G- anaeróby (okrem <i>Cl. difficile</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rezervné ATB • sepsa, febrilná neutropénia • liečba ťažkých infekcií vyvolaných MDR, • nevhodný na liečbu pseudomonádových infekcií – rýchla sekcia rezistentných kmeňov
doripeném	silný účinok na G+ aj G-, na GNNFP je účinnejší než meropeném, okrem <i>Acinetobacter</i>	v EÚ zrušená registrácia

Inhibítory syntézy bunkovej steny

Glykopeptidy, lipoglykopeptidy

- viažu sa na voľné konce peptidových reťazcov (veľká molekula ich doslova obalí) v prekurzoroch peptidoglykánu → bránia zosieťovaniu
- zároveň priestorovo bránia predlžovaniu reťazcov NAG a NAMA
- **baktericídny účinok** – pomalší účinok na množiace sa baktérie → **akútne infekcie** v dobre prekrvených tkanivách



Inhibítory syntézy bunkovej steny

Glykopeptidy, lipoglykopeptidy

ATB		Spektrum	Použitie
1. generácia glykopeptidy	vankomycín	G+ aeróbne a anaeróbne (vrátane <i>Cl. difficile</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB empirická liečba závažných infekcií v kombinačnej liečbe s cieľom pokryť všetky predpokladané patogény (sepsa, endokarditída, febrilná neutropénia ...) liečba ťažkých infekcií vyvolaných MRSA, PRP, <i>Enterococcus faecium</i> p.o. infekcie <i>Cl. difficile</i>
	teikoplanín		<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB → dlhodobá liečba rezistentných G+ infekcií u pacientov v stabilizovanom stave OPAT
2. generácia lipo- glykopeptidy	dalbavancín		<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB → liečba rezistentných G+ infekcií kože a mäkkých tkanív OPAT
	oritavancín		<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB → liečba HAP, VAP vyvolaných MRSA (najúčinnější glykopeptid porovnateľný s lipopeptidmi)

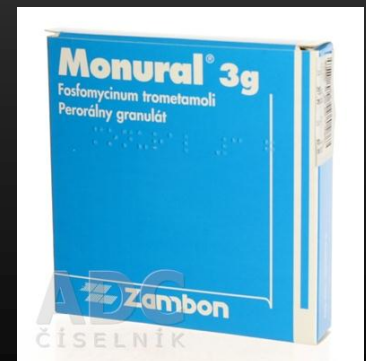
- **lipoglykopeptidy** – majú hydrofilnú aj lipofilnú časť, nemožno ich zaradiť, majú odlišnú farmakokinetiku
- **pomalší vznik R** → **rezervné ATB na liečbu multirezistentných G+ infekcií** (MRSA, *E. faecium*, PRP)
- **toxické** (najmä vankomycín) – nefrotoxicita, ototoxicita, hematotoxicita

Inhibítory syntézy bunkovej steny

Fosfomycín

- fosfomycín pôsobí ako falošný substrát enzýmu MurA katalyzujúceho vznik NAMA (prekurzor peptidoglykánu) → baktericídny účinok
- **hydrofilné** – dostatočné koncentrácie v moči
- **ľahký vznik rezistencie**

ATB	Spektrum	Použitie
fosfomycín	G ⁺ koky – <i>stafylokoky</i> , <i>enterokoky</i> G ⁻ kmene – <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.	<ul style="list-style-type: none">• p.o. liečba infekcií dolných močových ciest (2. línia), najmä ak sú vyvolané multirezistentnými kmeňmi



Systematika antibiotík

1. Stenové ATB

stenové antibiotiká	<ul style="list-style-type: none">• baktericídni účinok• proti množiacim sa baktériám• liečba akútnych život ohrozujúcich infekcií (u chronických infekcií je slabý účinok)	inhibícia syntézy bunkovej steny	β-laktámy glykopeptidy – vankomycín, teikoplanín lipoglykopeptidy – dalbavancín, oritavancín fosfomycín
	<ul style="list-style-type: none">• infekcie u pacientov s poruchou imunity• nepôsobia na i.c. patogény• vhodné na profylaxiu	poškodenie bunkovej membrány	polymyxíny – kolistín lipopeptidy – daptomycín aminoglykozidy

- **rýchly baktericídny účinok** – rýchlejší než inhibítory syntézy bunkovej steny, pôsobia aj na baktérie v stacionárnej fáze
- **spektrum** – len aeróbne mikroorganizmy (*okrem daptomycínu*)
- **zlý prienik do tkanív**
- **vznik rezistencie pomalý**
- **toxické** – pôsobenie na membrány eukaryotických buniek (nižšia selektivita)

Poškodenie bunkovej membrány

Cyklické lipopetidy

- **hydrofilné** – z GIT sa nevstrebávajú (i.v.), zlý prienik biologickými bariérami, vylučovanie obličkami
- **toxické** – nefrotoxicita, neurotoxicita, myotoxická

ATB		Spektrum	Použitie
polymyxíny	polymyxín	G- aeróbne: (okrem prirodzene rezistentných)	<ul style="list-style-type: none">• lokálne ATB
	kolistín		<ul style="list-style-type: none">• lokálne – inhalačne, intratekálne, SDD• rezervné i.v.• život ohrozujúce infekcie vyvolané XDR v kombinácii s inými ATB (napr. s tigecyklínom, meropenémom)
lipopeptidy	daptomycín	G+ vrátane anaeróbov (okrem <i>Enterococcus</i> , <i>Listeria</i>)	<ul style="list-style-type: none">• rezervné i.v.• infekcie vyvolané MRSA, VRSA (endokarditída, komplikované SSTI, bakteriémie, sepsy ...) nie pri pneumónií (deaktivácia surfaktantom), CNS

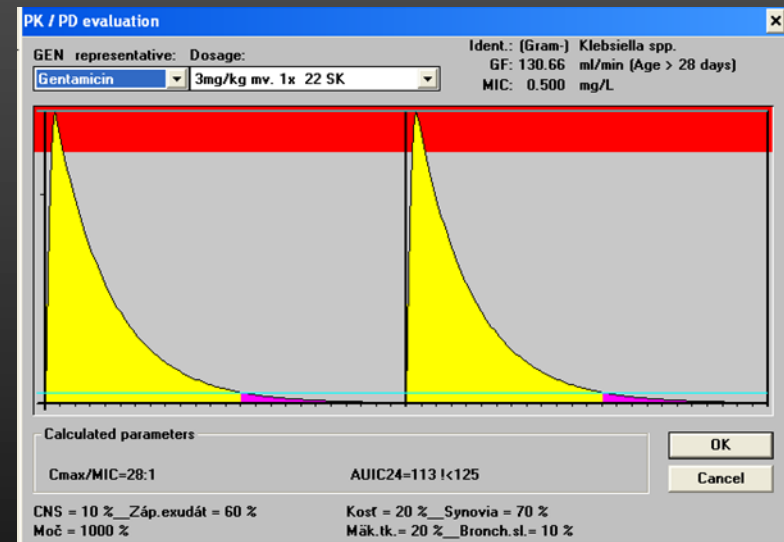
Prirodzene rezistentné na kolistín a polymyxín:

G+, anaeróby, *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Yersinia* spp., *Burkholderia cepacia*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Chryseobacterium* spp., *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae*

Poškodenie bunkovej membrány

Aminoglykozidy

- duálny mechanizmus účinku (aj na baktérie v stacionárnej fáze):
 - ✓ **poškodenie bunkovej membrány** → rýchly baktericídny účinok (rýchlejší než β -laktámy)
 - ✓ **inhibícia syntézy bielkovín** (väzba na 30S podj. ribozómu)
- **hydrofilné** – z GIT sa nevstrebávajú (i.v.), zlý prienik biologickými bariérami, vylučovanie obličkami
- **koncentračne závislé** → podávame 1x denne
- **toxické** (pôsobenie na membrány eukaryotických buniek) – nefrotoxicita, ototoxicita → **terapeutický monitoring**
- **rezistencia** – pomalý vznik, nemusí byť skrížená



Poškodenie bunkovej membrány

Aminoglykozidy

ATB		Spektrum	Použitie
1. generácia	streptomycín kanamycín	mykobaktérie	<ul style="list-style-type: none"> • liečba tuberkulózy a mykobakteriéz
	neomycín	G+ aeróbne: stafylokoky len v kombinácii (synergia): enterokoky <i>Str. viridans</i> G- aeróbne: (okrem <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Burkholderia</i> <i>cepacia</i> , <i>Stenotropomonas</i> <i>maltophilia</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne ATB (je najtoxickejší), najčastejšie v kombinácii s bacitracínom
2. generácia	gentamicín		<ul style="list-style-type: none"> • lokálne, inhalačne, intratekálne podanie • infekcie močových ciest (aj v monoterapii) • septické stavy (v kombinácii) – neznáma etiológia, G+ aj G- sepsy, IAI, endokarditídy
	tobramycín	<ul style="list-style-type: none"> • podobný GEN, má silnejší účinok na pseudomonády • inhalačná liečba pneumónie <i>Ps. aeruginosa</i> 	
3. generácia	amikacín	<ul style="list-style-type: none"> • má slabší antibakteriálny účinok ale nižšiu toxicitu (vyššie dávkovanie), a vyššiu odolnosť voči modifikujúcim enzýmom • lokálne – liečba ventilátorovej pneumónie • rezervné i.v. – indikácie ako GEN, na liečbu infekcií vyvolaných rezistentnými kmeňmi 	

Streptokoky a enterokoky

sú prirodzene rezistentné na nízke koncentrácie aminoglykozidov. Na liečbu kmeňov, ktoré sú citlivé na vysoké koncentrácie aminoglykozidov, sa používajú **v kombinácii s β -laktámovými ATB a glykopeptidmi** (synergia) – po narušení integrity bunkovej steny sa umožní prienik aminoglykozidov do bunky a účinok sa niekoľkonásobne zvýši. Napr. liečba streptokokovej endokarditídy – po pridaní gentamicínu k aminopenicilínu sa skrúti liečba zo 4 týždňov na 2 týždne. Dokonca účinok ampicilínu je len bakteriostatický, po pridaní GEN je baktericídny (to platí aj pre kombináciu s vankomycínom).

Systematika antibiotík

2. Inhibítory funkcie nukleových kyselín

inhibítory funkcie nukleových kyselín	<ul style="list-style-type: none">• pomalší baktericídny účinok• Ľahký vznik rezistencie• dobrý prienik do tkanív, i.c. a na povrch slizníc (liečba infekcií zle prístupných pre iné ATB)	inhibítory DNA polymerázy	Fluorochinolóny
		inhibítory RNA polymerázy	Rifamicíny – rifampicín (antituberkulotikum) Fidaxomicín – liečba infekcie <i>Cl. difficile</i>

- **pomalší baktericídny** účinok aj na baktérie v stacionárnej fáze – inhibítory topoizomerázy II. typu → molekula DNA zostane rozstrihnutá na viacerých miestach → aktivácia SOS systému → smrť bunky
- **lipofilné** – dobré vstrebávanie z GIT, dobrý prienik biologickými bariérami, i.c., na povrch slizníc → **liečba infekcií na zle dostupných miestach** (biofilmy, infekcie kostí, povrchové a slizničné infekcie, i.c. patogény)
- **rýchly vznik rezistencie**
- **toxická** – neurotoxická, fototoxická, kardiotoxická, hepatotoxická, hematotoxická, zápal a ruptúry šliach ...
- **liekové interakcie** časté

2. Inhibítory funkcie nukleových kyselín

Flurochinolóny

ATB		Spektrum	Použitie
1. generácia	kyselina nalidixová	G- aeróbne (okrem <i>Pseudomonas</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> • nekomplikované infekcie močových ciest • už nie je registrovaná
2. generácia základné fluorochinolóny	norfloxacin	G- aeróbne G+ slabo (stafylokoky)	<ul style="list-style-type: none"> • nekomplikované IMC (z hľadiska <i>antimicrobial stewardship</i> jeho použitie nie je vhodné)
	pefloxacin ciprofloxacin ofloxacin	G- aeróbne G+ aeróbne: stafylokoky atypické patogény: chlamýdie, mykoplazmy, ureaplazmy, legionely ...	<ul style="list-style-type: none"> • nekomplikované a komplikované IMC (2. línia) • STD, prostatitída • infekcie kože a mäkkých tkanív, osteomyelitída, artritída • infekcie dýchacích ciest (2. línia) • IAI, PID
respiračné	3. generácia	navyše G+: <i>Str. pneumoniae</i> β-hemolytické streptokoky	<ul style="list-style-type: none"> • infekcie dýchacích ciest (2. línia)
	4. generácia	okrem <i>Pseudomonas</i> spp. navyše: G+ vrátane <i>Str. pneumoniae</i> atypické patogény niektoré anaeróby	<ul style="list-style-type: none"> • rezervné i.v. • infekcie dýchacích ciest (2. línia) – najmä duálne infekcie (typické + atypické patogény) • PID

Systematika antibiotík

3. Inhibítory syntézy bielkovín

inhibícia syntézy bielkovín	<ul style="list-style-type: none"> • bakteriostatický (pomalý nástup účinku) • dobrý prienik do tkanív, i.c., na povrch slizníc • ľahké infekcie, povrchové a slizničné, subakútne a chronické, i.c. infekcie • rýchly vznik rezistencie • netoxické (okrem LNZ, CHL, FUS) 	pôsobenie na 50S jednotku ribozómu	makrolidy, azalidy a ketolidy linkosamidy – klindamicín oxazolidinóny – linezolid streptogramíny chloramfenikol kyselina fusidová
		pôsobenie na 30S jednotku ribozómu	tetracyklíny a glycylycyklíny aminoglykozidy

- **bakteriostatický účinok**
- **lipofilné** – dobrý prienik biologickými bariérami, i.c., na povrch slizníc → **liečba ľahších, povrchových a chronických infekcií**
- **rýchly vznik rezistencie**
- **netoxické**, ale ovplyvňujú mitochondriálne ribozómy → mitochondriálna dysfunkcia (okrem tetracyklínov, chloramfenikolu, linezolidu)
- **liekové interakcie** časté

3. Inhibítory syntézy bielkovín

Makrolidy, azalidy, ketolidy

ATB		Spektrum	Použitie
1. generácia makrolidov	erytromycín (14-členný) spiramycín (16 členný)	G+ aeróbne (okrem <i>Enterococcus</i> spp.) G+ anaeróbne G- <i>B. catarrhalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> celkové formy erytromycínu už nie sú registrované, používa sa v lokálnych kožných prípravkoch spiramycín – toxoplazmóza (tehotensstvo)
2. generácia makrolidov	roxitromycín klaritromycín (14-členné)	G- kultivačne náročné: <i>Bordetella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pasteurella multocoda</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i>	<ul style="list-style-type: none"> infekcie ORL a respiračné infekcie, infekcie kože a mäkkých tkanív pri alergii na PNC empirická liečba CAP v kombinácii s β-laktámovými ATB (typické + atypické) atypické infekcie i.c. patogénmi – <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Legionella pneumophilla</i>
azalidy	azitromycín (15-členný)	atypické i.c. baktérie chlamýdie, mykoplazmy, ureaplazmy	<ul style="list-style-type: none"> <i>Campylobacter</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i>
ketolidy	telitromycín (14-členný)	spirochéty <i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> borelióza (↓ účinnosť než β-laktámy, tetracyklíny)

- vysoká rezistencia na makrolidy, je potrebné vyšetrenie citlivosti a cieleňá liečba – kompletne skrížená medzi 14-člennými makrolidmi a aztromycínom
- **azitromycín** – unikátna farmakokinetika (kumulácia v leukocytoch, makrofágoch) s veľmi dlhým biologickým polčasom (eliminácia niekoľko týždňov), silnejší induktor rezistencie na makrolidy
- **telitromycín** – rezervné ATB (účinnosť nie je ovplyvnená mechanizmom rezistencie typu MLS_B)

3. Inhibítory syntézy bielkovín

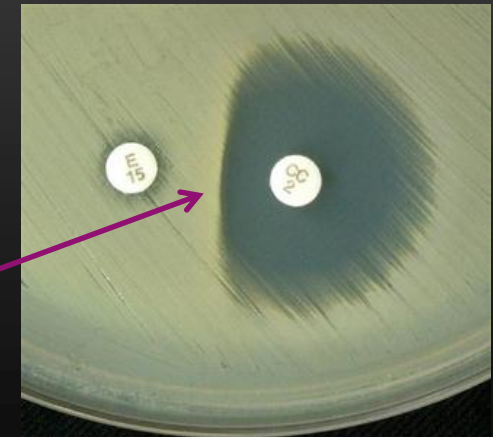
Linkosamidy

ATB	Spektrum	Použitie
linkomycín		<ul style="list-style-type: none"> • už sa nepoužíva, nahradený klindamycínom
klindamycín	<p>G+ aeróbne – (okrem <i>Enterococcus</i> spp., <i>Listeria</i> spp.)</p> <p>anaeróby</p> <p>protozoa <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Babesia</i> spp., <i>Pneumocystis jiroveci</i>, <i>Plasmodium</i> spp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne: kožné prípravky • celkovo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ORL infekcie ✓ infekcie kože a mäkkých tkanív – rany, diabetická noha, dekubity, abscesy ✓ infekcie kostí a kĺbov ✓ kombinácia s inými ATB: <ul style="list-style-type: none"> ➢ inhibícia syntézy bakteriálnych toxínov – plynová gangréna, syndróm toxického šoku, myonekróza ... ➢ zmiešané infekcie (aeróbne + anaeróbne) brucha a malej panvy ✓ protozoárne infekcie – toxoplazmóza, pneumocystóza

- vysoká rezistencia na klindamycín, je potrebné vyšetrenie citlivosti a cieleňá liečba → najmä vysoký výskyt rezistencie typu konštitatívnej a indukibilnej MLS_B (metylácia bakteriálneho ribozómu bráni väzbe na ribozóm)

inducibilná MLS_B

deformácia zóny okolo disku s klindamycínom → CLI sa interpretuje ako rezistentný

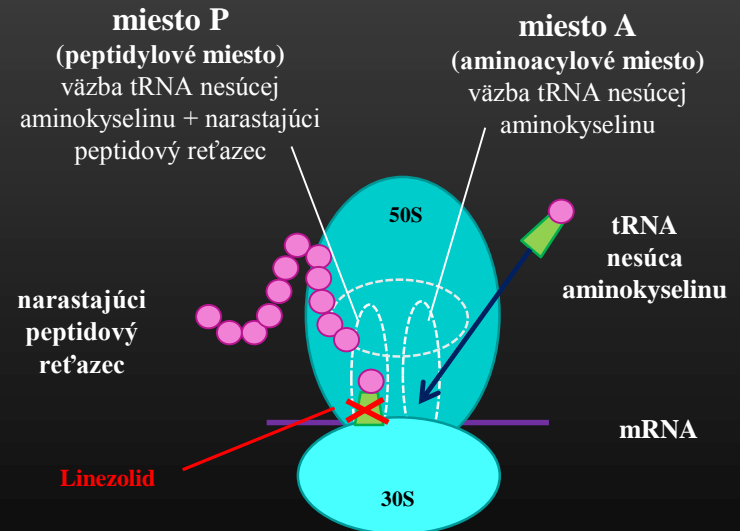


3. Inhibítory syntézy bielkovín

Oxazolidinóny

ATB	Spektrum	Použitie
Linezolid	G+ aeróbne a anaeróbne mykobaktérie nokardie	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB G+ infekcie vyvolané MDR kmeňmi (MRSA, VRE, VISA, VRSA, PRP) – infekcie kože a mäkkých tkanív, hnisavá meningitída, komunitné a nozokomiálne pneumónie, infekcie kostí a kĺbov, popáleniny G+ a anaeróbne infekcie spojené s tvorbou toxínov (+ β-laktámy) – myonekróza, plynová gangréna, syndróm toxického šoku, diftéria, antrax ...)

- **unikátny mechanizmus účinku** (bráni vzniku iniciačného komplexu)
- nie je skrížená rezistencia s ostatnými ATB inhibujúcimi proteosyntézu
- **silnejší účinok** – bakteriostatický až bakteriocídny (streptokoky)
- **p.o. aj i.v. podanie**
- **toxická** (mitochondriálna dysfunkcia) – hematotoxicita, neurotoxická, hepatotoxicita



3. Inhibítory syntézy bielkovín

Tetracyklíny a glycylycyklíny

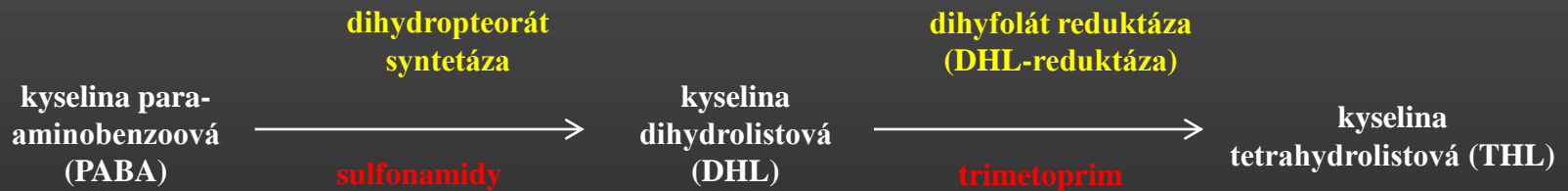
ATB		Spektrum	Použitie
1. generácia	tetracyklín	G+	<ul style="list-style-type: none"> už sa nepoužíva, nahradený účinnejšími a lepšie znášanými prípravkami 2. generácie
2. generácia	doxycyklín	G- (okrem <i>Proteus</i> spp., <i>Providentca</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Morganella morganii</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.) anaeróby atypické baktérie spirochéty	<ul style="list-style-type: none"> liečba atypických infekcií vyvolaných i.c. patogénmi (mykoplazmy, chlamýdie, ureaplazmy, rickettsie ...) – atypické pneumónie, UGT infekcie a STD¹ zoonózy – borelióza, brucelóza, antrax, bartonelóza, rickettsióza, tularémia ...
3. generácia glycylycyklíny	tigecyklín	+ <i>Serratia</i> spp., <i>Morganella morganii</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> rezervné ATB infekcie vyvolané multirezistentnými kmeňmi (MRSA, PRP, VRE, ESBL, CPE ...) – infekcie kože a mäkkých tkanív, pneumónia, zmiešané IAI (kombinačná liečba)

- **vysoká rezistencia na tetracyklíny** (nie je skrížená s tigecyklínom) u bežných „kultivovateľných“ baktérií, a zároveň **slabší účinok v porovnaní s inými ATB**
- na atypické patogény je lepšia účinnosť než makrolidov
- nedostatkom tetracyklínov je **častá neznášanlivosť** (GIT intolerancia) a **kontraindikácie** (deti < 8 rokov, tehotenstvo, laktácia, ťažká pečenná dysfunkcia)

Systematika antibiotík

4. Inhibítory metabolických dráh

inhibítory metabolických dráh	inhibítory syntézy kyseliny listovej	sulfonamidy a sulfóny trimetoprim kotrimoxazol
	inhibítory izoleucyl t-RNA-syntetázy	mupirocín
	antituberkulotiká inhibujúce metabolické dráhy mykobaktérií	kyselina para-aminosalicylová (PAS) pyrazinamid cykloserín diarylchinolíny – bedachilin



KOTRIMOXAZOL
sulfametoxazol + trimetoprim
v pomere 5:1

4. Inhibítory metabolických dráh

Kotrimoxazol

ATB	Spektrum	Použitie
kotrimoxazol p.o., i.v.	G+ stafylokoky, streptokoky, listérie G- enterobaktérie, hemofily, <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotropomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i> Protozoa: <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ATB 1. voľby v liečbe vzácnych bakteriálnych infekcií – <i>Stenotropomonas maltophilia</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Nocardia</i> spp. • pneumocystová pneumónia • bakteriálne gastrointestinálne infekcie – salmonelózy, šigelózy, cestovateľské hnačky (okrem kampylobakteriéz) • akútne infekcie horných a dolných dýchacích ciest, sinusitída, otitída (okrem streptokokovej tonzilitídy) • liečba infekcií močových ciest (len cielene) • stafylokokové infekcie kože mäkkých tkanív, osteomyelitídy (cielene)


- samostatne bakteriostatické → synergia → **bakteriocídny účinok**
- **lipofilné ATB** → výborná biologická dostupnosť, prienik do tkanív vrátane likvoru
- vysoká prevalencia rezistencie → **cielená liečba**
- **nežiaduce účinky** – hepatopatia, nefropatia, fototoxicita, hematotoxicita ...

Systematika antibiotík

5. oxidačne pôsobiace antibiotiká

oxidačne pôsobiace antibiotiká	<ul style="list-style-type: none">• baktericídni účinok• lipofilné (prienik i.c.)• rezistencia je vzácna• minimálne toxické	Nitroimidazoly – metronidazol Nitrofurány – nitrofurantoín, nifuratel
---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

- prodrug (netoxické) → po vstupe do bakteriálnej bunky enzymatická redukcia nitroskupiny → nestabilné radikály → afinita enzýmom a k DNA → **bakteriocídy účinok**
- **nitroimidazoly**: aktivácia prodrug v anaeróbných podmienkach → účinok na **anaeróbne baktérie** (liečba anaeróbných infekcií, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*), **protozoá** (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*)
- **nežiaduce účinky** – GIT ťažkosti, alergie, hepatotoxicita ...



Ďakujem za pozornosť