

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUČ

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Antibakteriální chemoterapeutika (Antibiotika)



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

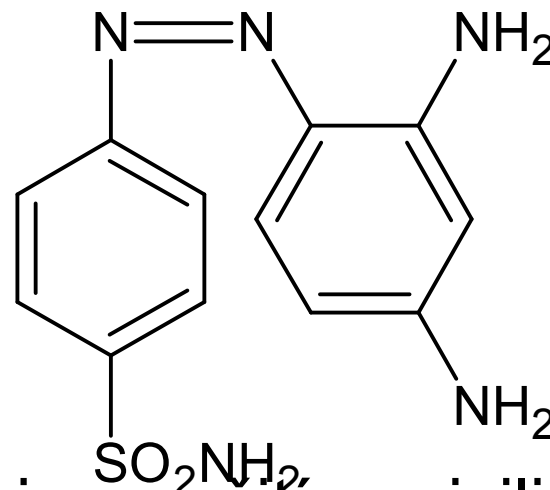
Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

Antibakteriální látky

- Velmi často předepisovány – téměř třetina receptů
- Často předepisovány zbytečně – rozvoj rezistence
- Antibiotika – dříve označení antimikrobně účinných látek produkovaných jinými mikroorganismy, dnes celé skupiny čistě syntetické
- Účinek **bakteriostatický** – zabraňuje dalšímu množení
baktericidní – původce přímo usmrcuje
- Spektrum **úzké** – působí proti omezenému okruhu kmenů
široké – proti více kmenům (nutná rychlá reakce)
- Měření účinnosti pomocí hodnot **MIC** (minimální inhibiční koncentrace)

Vývoj

- Již v egyptských mumiích objeveny stopy tetracyklinů
- Ve středověku empirie – léčení hnisavých ran plesnivým chlebem
- 30. léta 20.stol. – sulfonamidy – úplně první antibiotika
- první: sulfanilamid – redukcí červeného barviva prontosilu



- Začátek 40. let – rozvoj a využití penicilinů (Flemming objev penicilinu již 1928)

Rezistence

- Vzniká na stará i nová antibiotika => nutný vývoj nových účinných látek
- **Primární** – přirozené vlastnosti mikroorganismu
- **Sekundární** – získaná mutací
 - vznikají nevhodným zacházením s antibiotiky (pacient nedobere celou krabičku, předepsány i při nebakteriálních infekcích, stimulace růstu hospodářských zvířat,...)
- **Mechanismus:** enzymatické odbourání (β -laktamáza), snížení příjmu do bakterie či zvýšení transportu z bakterie ven, adaptace, kompenzace defektu (jiné metabolické cesty)
- **Zkřížená** rezistence – rezistence proti celému spektru látek se stejným MÚ

Mechanismus účinku

- 1. Inhibice syntézy BS** – baktericidní účinek, buňka se nemůže dělit, hyne
 - β -laktámová atb., glykopeptidová
- 2. Porušení CM** – ztráta selektivní permeability a integrity buněk, nefrotoxicita
 - polyenová antibiotika
- 3. Inhibice syntézy bílkovin** – zásah na ribozomu
 - tetracykliny, aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidy, linkosamidy
- 4. Inhibice syntézy NK** – při replikaci či transkripci
 - chinolony, rifampicin
- 5. Inhibice metabolismu** – sulfonamidy, trimetoprim

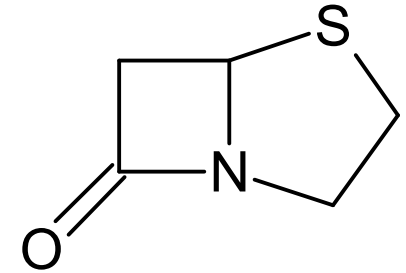
β -LAKTÁMOVÁ ANTIBIOTIKA

- 60 % preskripce
- Patří sem: peniciliny, cefalosporiny, monobaktámy a karbapenemy, inhibitory laktamas
- Baktericidní účinek
- Nízká toxicita – zásah do syntézy peptidoglykanů, které lidská buňka neobsahuje
- Hlavní NÚ jsou alergické reakce
- Problémem je rezistence – štěpení β -laktamasami, proto používány často v kombinaci s inhibitory laktamas (nemají vlastní antibakteriální účinek)

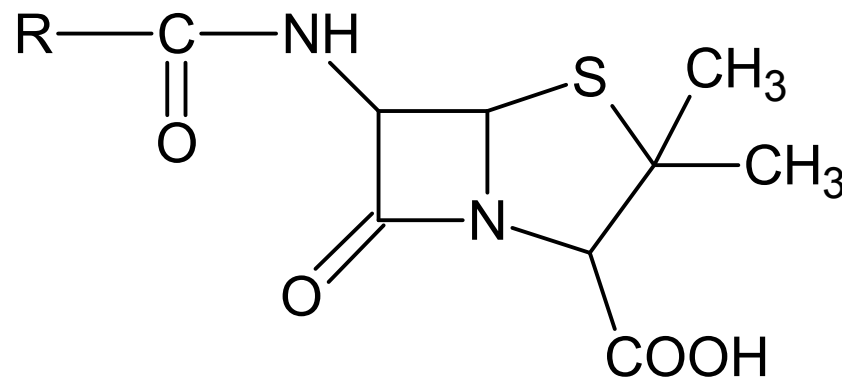
Peniciliny

- 1. experimenty během 1.světové války – izolace látky – Chain a Florey
- Inhibice syntézy buněčné stěny – inhibice spřažování peptidoglykanů vazbou na PBP (penicilin binding proteins)
- Rychle nastupující baktericidní účinek
- Antimikrobní spektrum základních penicilinů velmi úzké – pouze G+ bakterie (převážně stafylokoky)
- Širokospektré peniciliny působí i proti G- bakteriím, ureidopeniciliny i proti *Pseudomonas aeruginosa*
- I: respirační infekce, nozokomiální infekce

Peniciliny

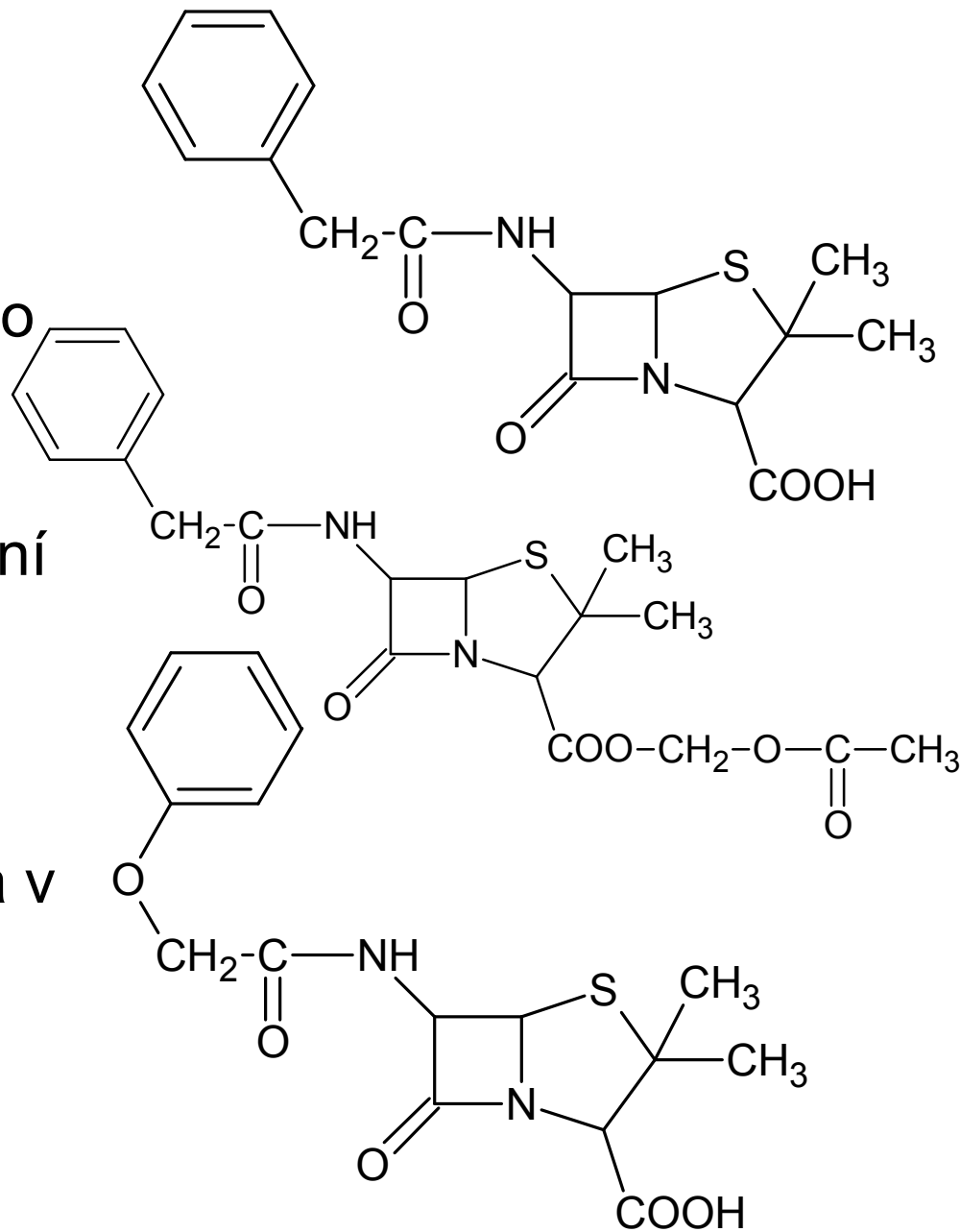


- Základem je β -laktamový kruh – u penicilinů penam
- Peniciliny = **acyl**deriváty kys. 6-aminopenicilánové (vždy zbytek kyseliny)
- Charakter acylu určuje farmakologické vlastnosti



Základní peniciliny

- **Benzylpenicilin** – úzké spektrum, krátkodobý účinek, v kyselém prostředí rozštěpení β -laktámového kruhu, inaktivován β -laktamasou
- Tvorba špatně rozpustných solí s prokainem a benzathinem – depotní přípravky (pendepon)
- **Penamecilin** – ester benzylpenicilinu – acidorezistentní
- **Fenoxymethylpenicilin** – stabilita v kys. prostředí, p.o. lékové formy (Ospen), lék volby pro streptokokovou tonzilofaryngitidu



Širokospektré peniciliny

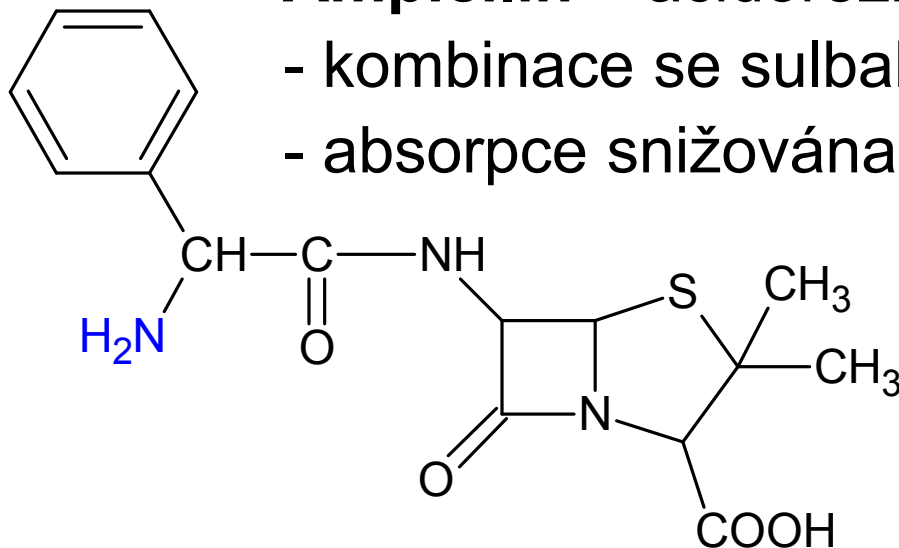
- Zavedení výrazně polární skupiny na α uhlík v acylové části

1. AMINOPENICILINY

- zavedení skupiny $-\text{NH}_2$
- spektrum zahrnuje i G- bakterie (*Haemophilus influenzae*), nižší aktivita proti β -hemolytickému streptokoku, vyšší účinek na enterokoky
- neodolné vůči β -laktamáse, kombinace s inhibitory

Ampicilin – acidorezistentní penicilin – p.o. podání

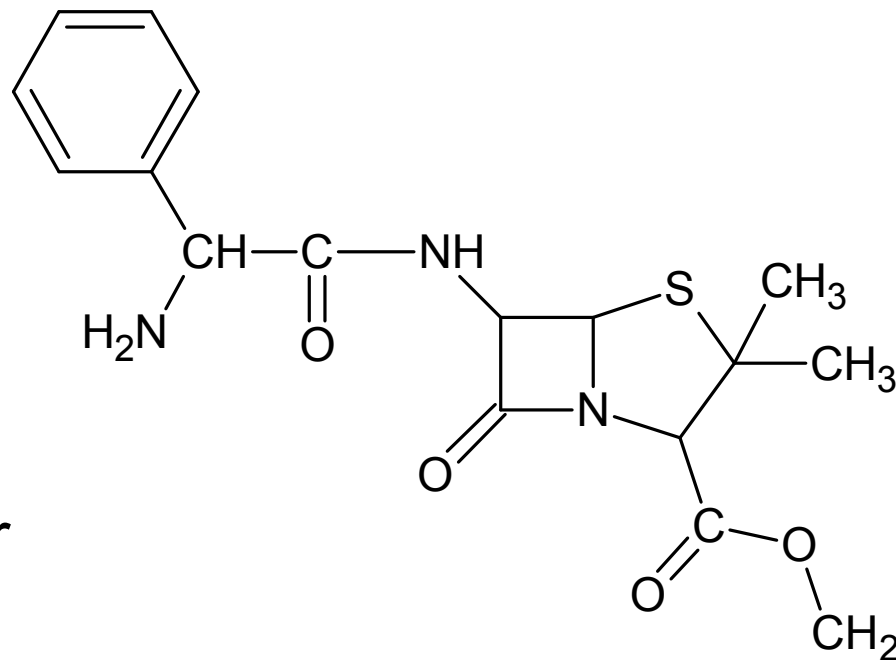
- kombinace se sulbaktamem (Unasyn)
- absorpce snižována potravou – nevýhoda



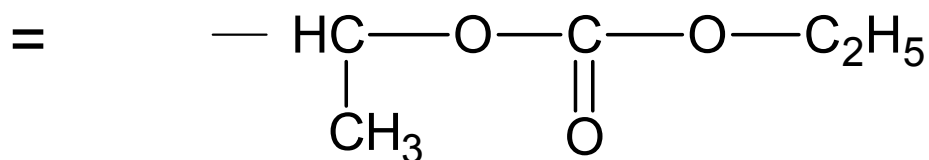
I: meningitida vyvolaná citlivými kmeny, sepse, epiglottitida

AMINOPENICILINY

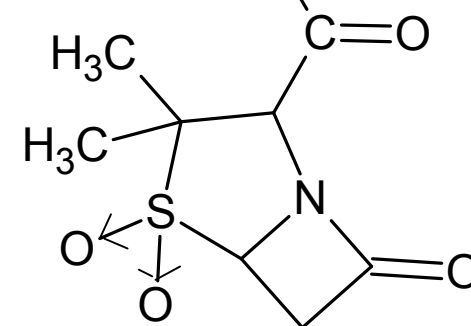
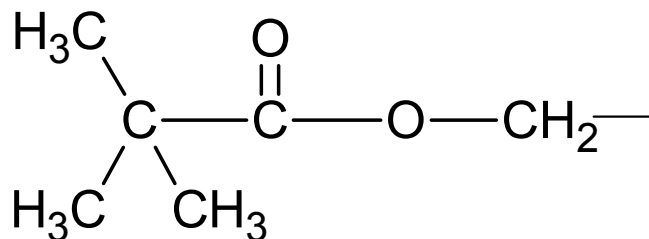
Sultamicilin – prekurzor –
dvojitý ester – kombinace
molekuly ampicilinu a
sulbaktamu



Bakampicilin – lepší
vstřebatelnost – lipofilní ester
- etoxykarbonyloxyethylester



Pivampicilin –
pivaloylmethylester =

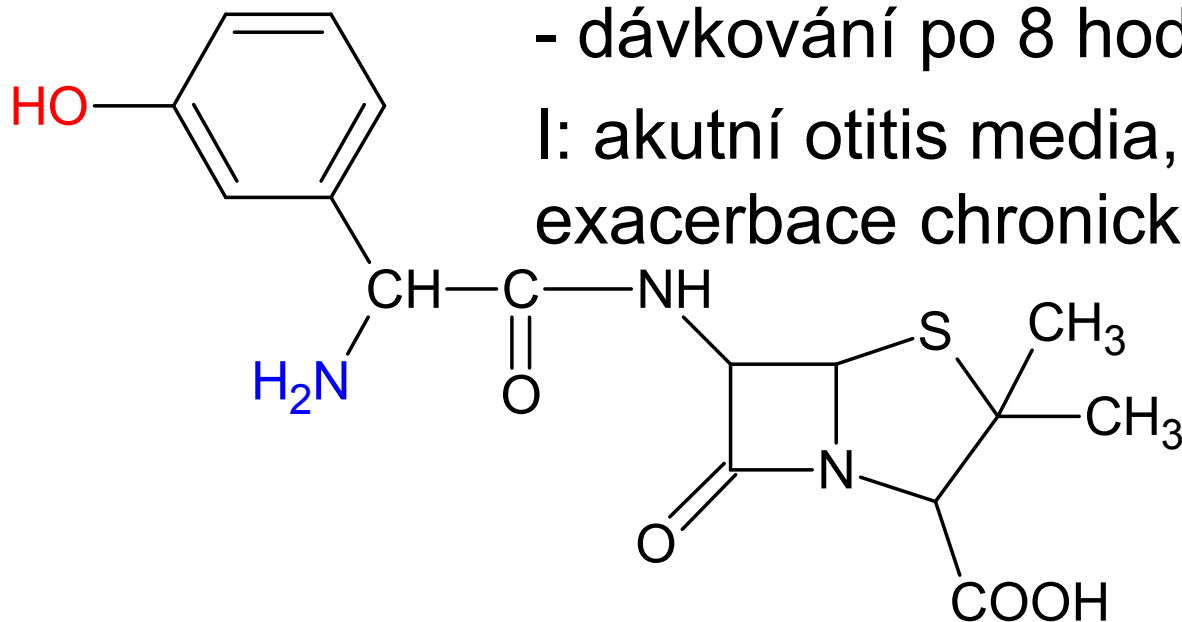


AMINOPENICILINY

Amoxicilin – lepší vstřebatelnost (Amoclen)

- kombinace s kys. klavulanovou (Augmentin, Amoksiklav, Curam)
- p.o. podání
- vytváří vyšší plazmatické koncentrace než ampicilin a jeho absorpce není ovlivněna potravou
- dávkování po 8 hodinách

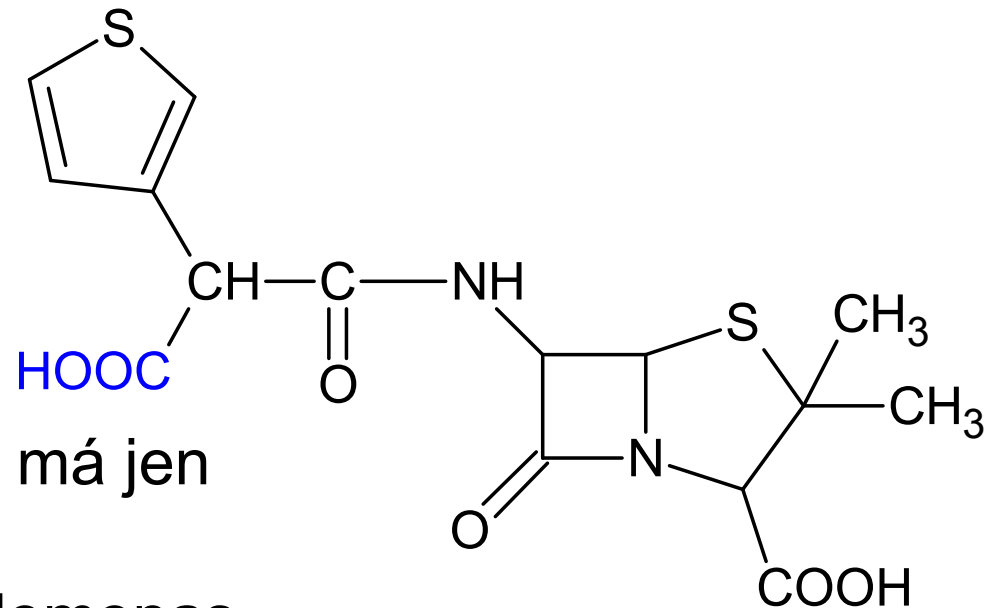
I: akutní otitis media, akutní sinusitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy



Širokospektré peniciliny

2. KARBOXYPENICILINY

- zavedení skupiny $-\text{COOH}$
- širokospektrý účinek i proti *Pseudomonas aeruginosa*
- nejsou odolné vůči β -laktamáse
- v současnosti pouze tikarcilin, karbenicilin (místo thiofenu fenyl) má jen historický význam



Tikarcilin – G+ i G- bakterie, *Pseudomonas*

- v monoterapii vysoké riziko vzniku rezistence, kombinace s aminoglykosidy
 - nestálý v kys. prostředí – i.v. podání
- NÚ: alergie, poruchy krvetvorby,
zhoršení funkce ledvin,
superinfekce

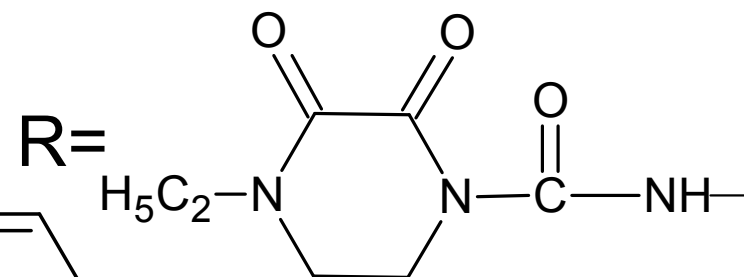
Širokospektré peniciliny

3. UREIDOPENICILINY

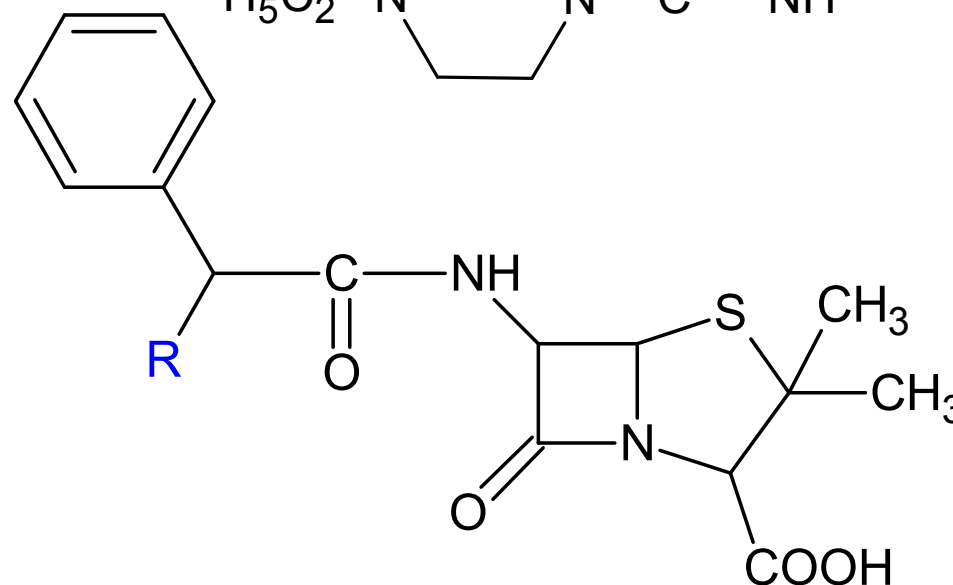
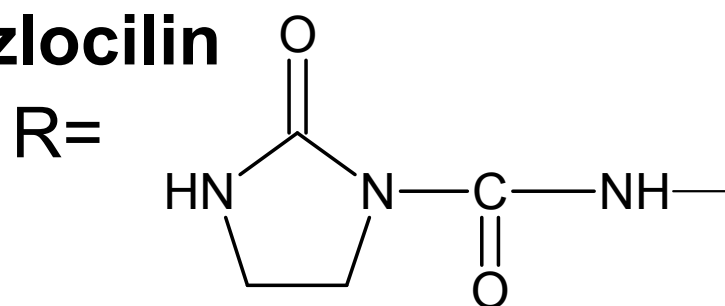
- antimikrobní spektrum ještě širší než u tikarcilinu, posun ke G-
- neodolné vůči β -laktamáse ani kyselému prostředí

Piperacilin – kombinace s tazobaktamem – velmi široké antimikrobní spektrum

- kombinace s aminoglykosidy
- podání i.v. v intervalu 4-6 h



Azlocilin

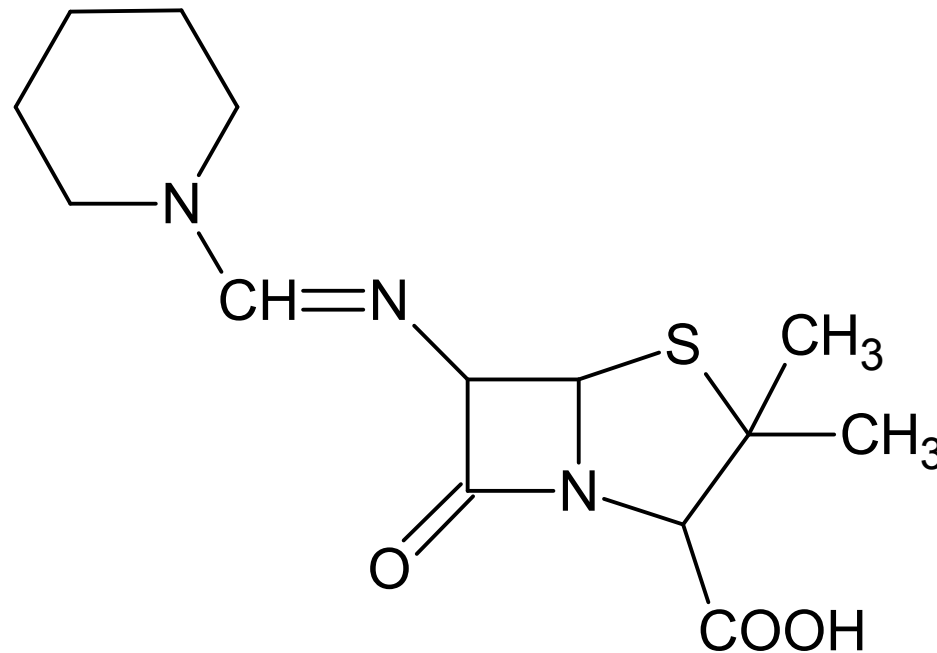


Širokospektré peniciliny

4. AMIDINOPENICILINY

- stálé i vůči β -laktamáse, ale závažnější NÚ
- účinek hlavně na G-

Mecilinam – iminoamidová skupina

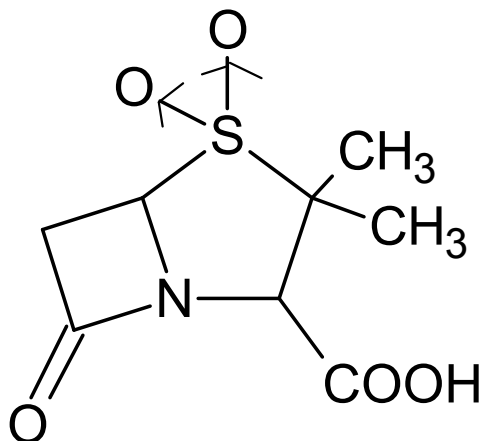


Inhibitory β -laktamás

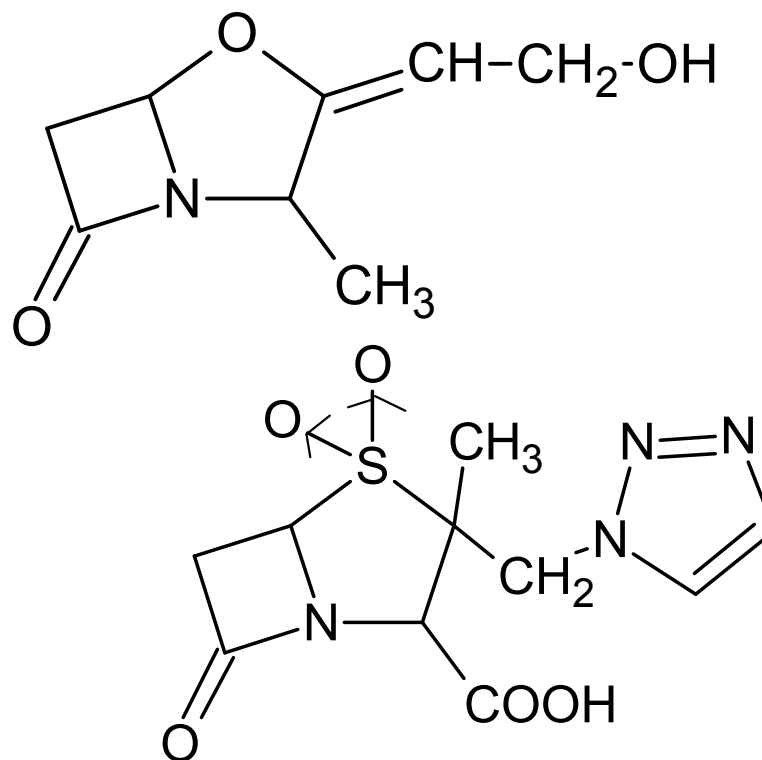
- Podobná struktura jako penicilin (obsahují modifikovaný β -laktamový kruh)
- Nemají vlastní antibiotický účinek
- Blokují aktivní centrum bakteriální β -laktamásy, čímž zvyšují účinnost antibiotika

Kys. klavulánová – p.o.

Sulbaktam



Tazobaktam



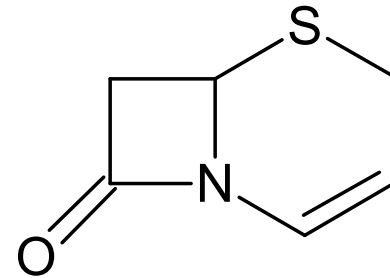
Cefalosporiny

- Základ struktury – β -laktámový kruh
- MÚ: zásah do syntézy peptidoglykanů BS
- Rychle nastupující baktericidní účinek
- Příznivý bezpečnostní profil
- Široké využití v klinické praxi
- Antibakteriální spektrum: široké, ve vyšších generacích posun od G+ ke G-, neúčinné např. na Legionella, chlamydie, Listeria
- Účinek nezávislý na koncentraci – nutné dlouhodobě udržet účinnou koncentraci nad MIC aspoň po dobu 50% dávkovacího intervalu
- NÚ: alergie, bolesti kloubů, eosinofilie, změny krevního obrazu
- Rezistence – převážně tvorba β -laktamas

Cefalosporiny

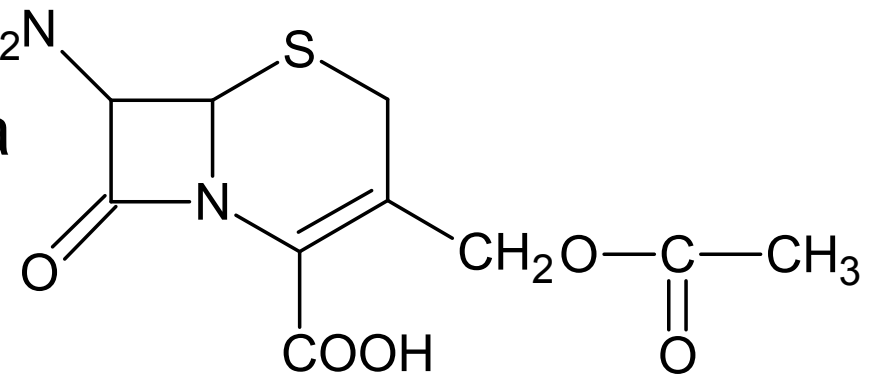
- Od roku 1948 - izolovány jako metabolity hub rodu *Cefalosporium*

- Základ struktury cef-3-en



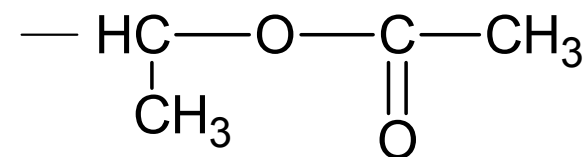
- Dnes výlučně polosyntetické – surovina pro výrobu – kys. 7-aminocefalosporanová

- NH₂ skupina opět substituována acylem



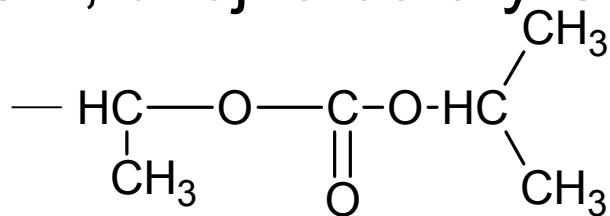
- Na spektrum vliv substituce na acylovém zbytku, ostatní substituce ovlivňují farmakokinetiku

Cefalosporiny



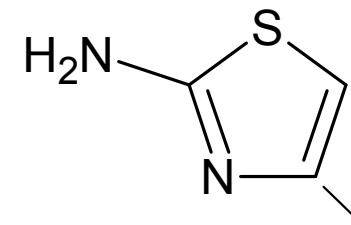
Substituence

Na C₄: COOH, dvojité estery COOH skupiny (axetil, proxetil) - složitější p.o. podání

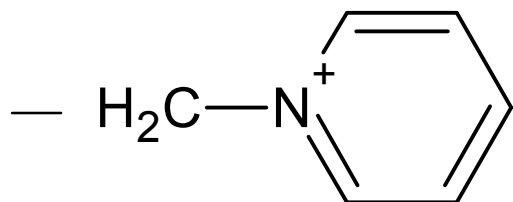
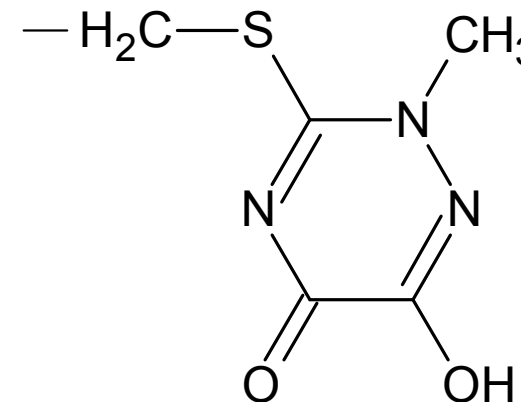
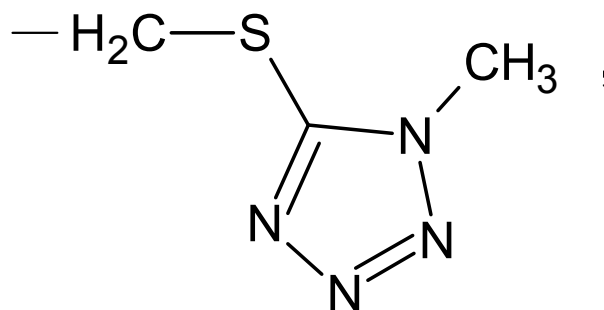
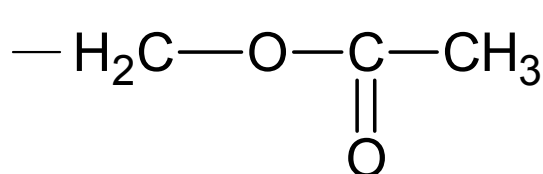
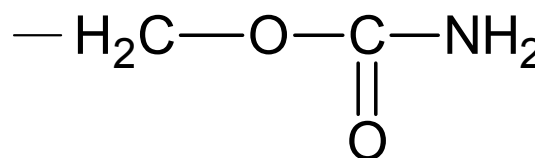


α-uhlík acylového zbytku: fenylyl, furan, thiofen,

NH₂, OH, SO₃H, COOH,



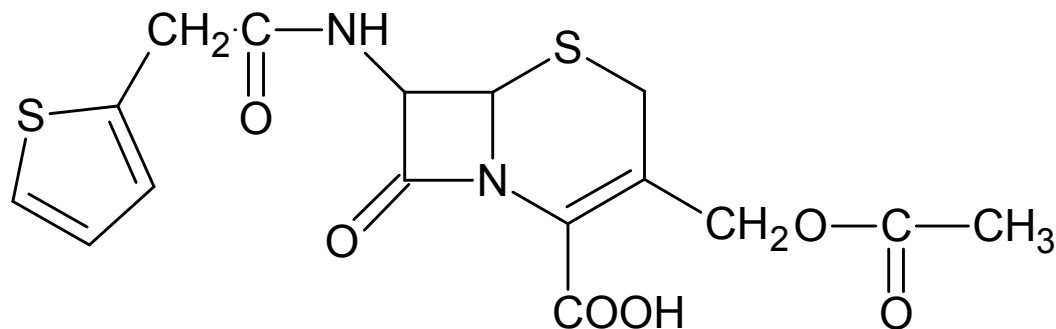
Na C₃: Cl, CH₃ – pro p.o. podání,



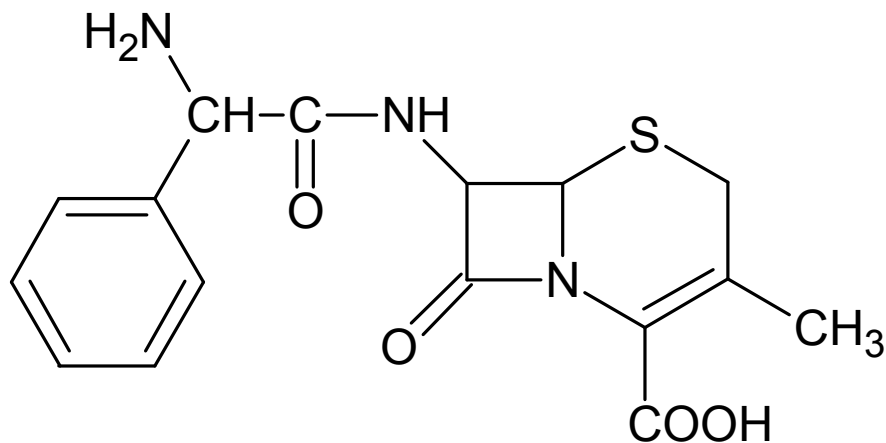
I. generace cefalosporinů

- Vyšší účinek proti G⁺ (streptokoky, stafylokoky), ale nižší na G⁻ (Escherichia coli, Klebsiella, Proteus)
- Odolné vůči peniciláze, rozkládány jinými β-laktamasami

- **Cefalotin** (i.v.)

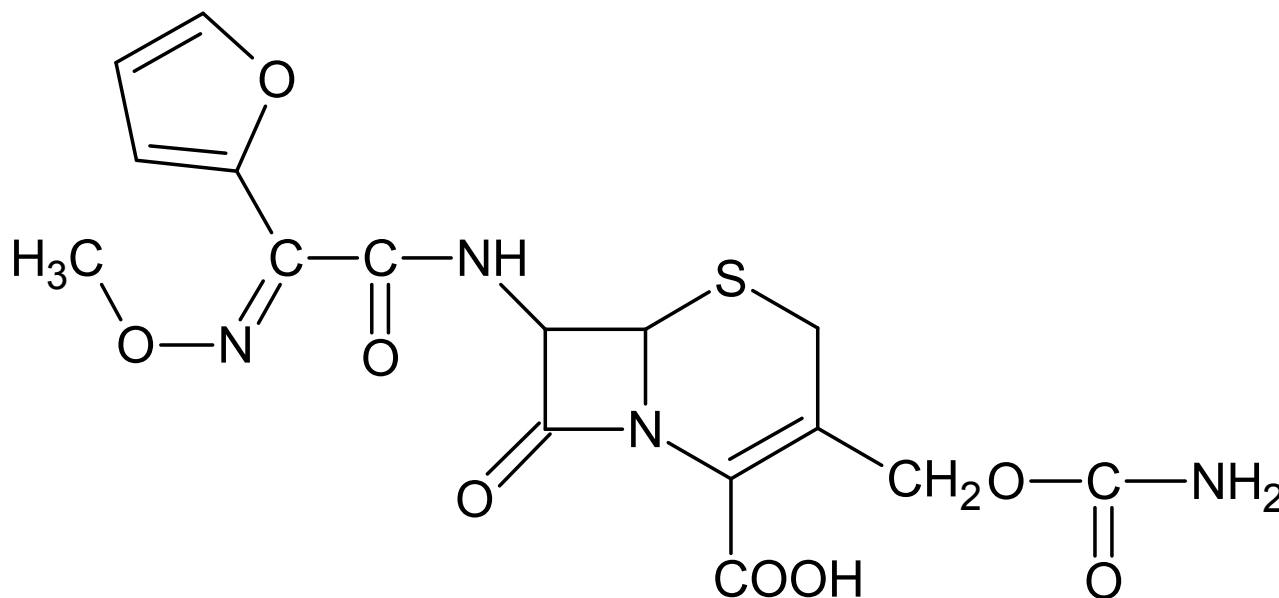


- **Cefalexin** (p.o.) – dobrá absorpce i v přítomnosti potravy
analogie s ampicilinem



II. generace cefalosporinů

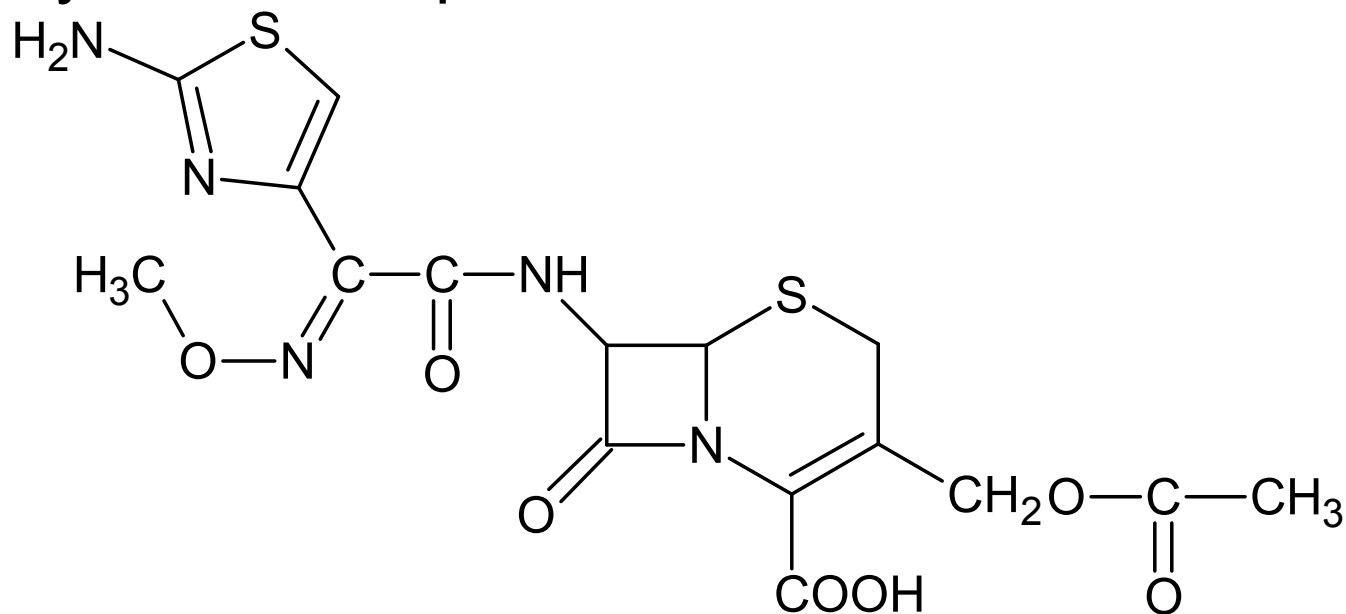
- Na G+ stejně dobrý účinek jako I.generace, vyšší a rozšířená účinnost na G- (Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Salmonella, Shigella)
- **Cefuroxim (i.v.) a cefuroxim axetil (p.o.)** – otitis media, sinusitida, epiglottitida, akutní bronchitida nereagující na peniciliny
- Cefaklor, cefprozil (p.o.)



III. generace cefalosporinů

- Nižší účinnost proti stafylokokům oproti I. a II. generaci
- Nejvyšší účinnost ze všech cefalosporinů na G- koky (i *Pseudomonas aeruginosa*)
- Vyšší odolnost vůči β -laktamasám
- Použití při infekcích G- odolných vůči I. a II. Generaci, meningitidy vyvolané G-, pseudomonádové infekce

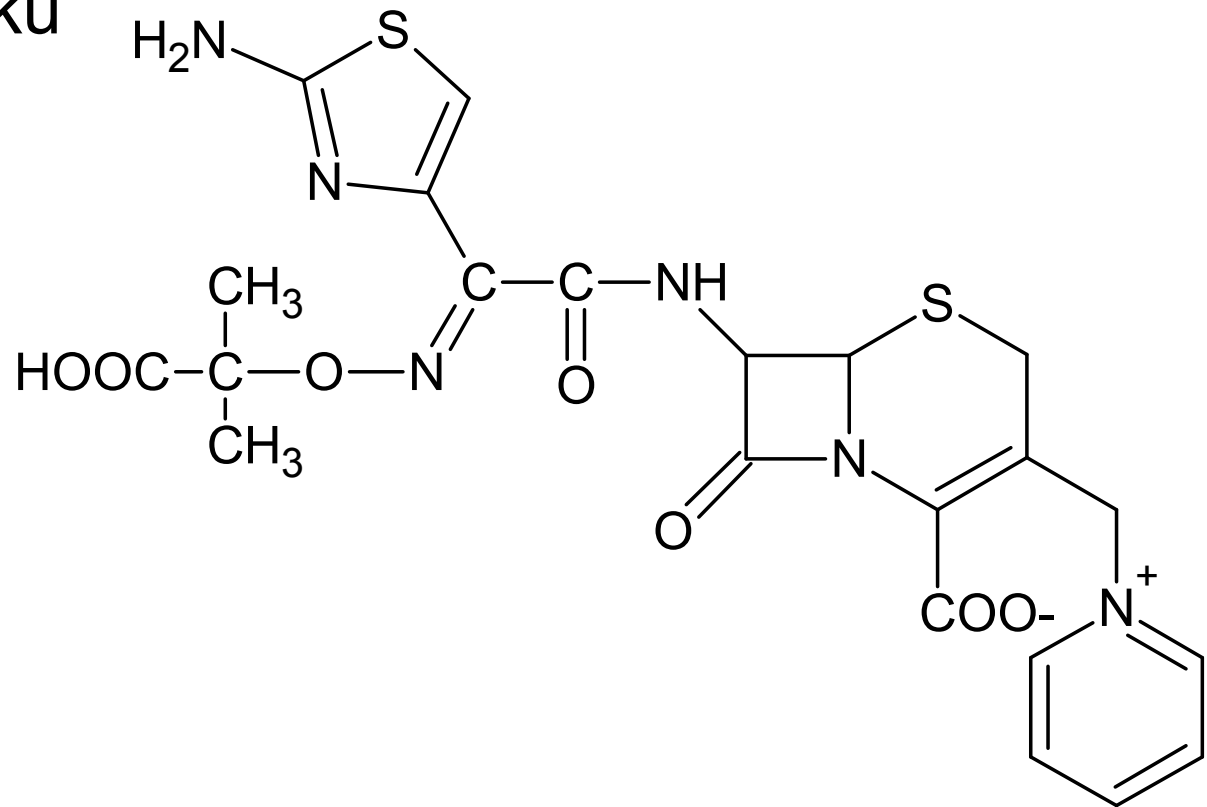
Cefotaxim



III. generace cefalosporinů

Ceftazidim – vyšší účinnost na pseudomonády

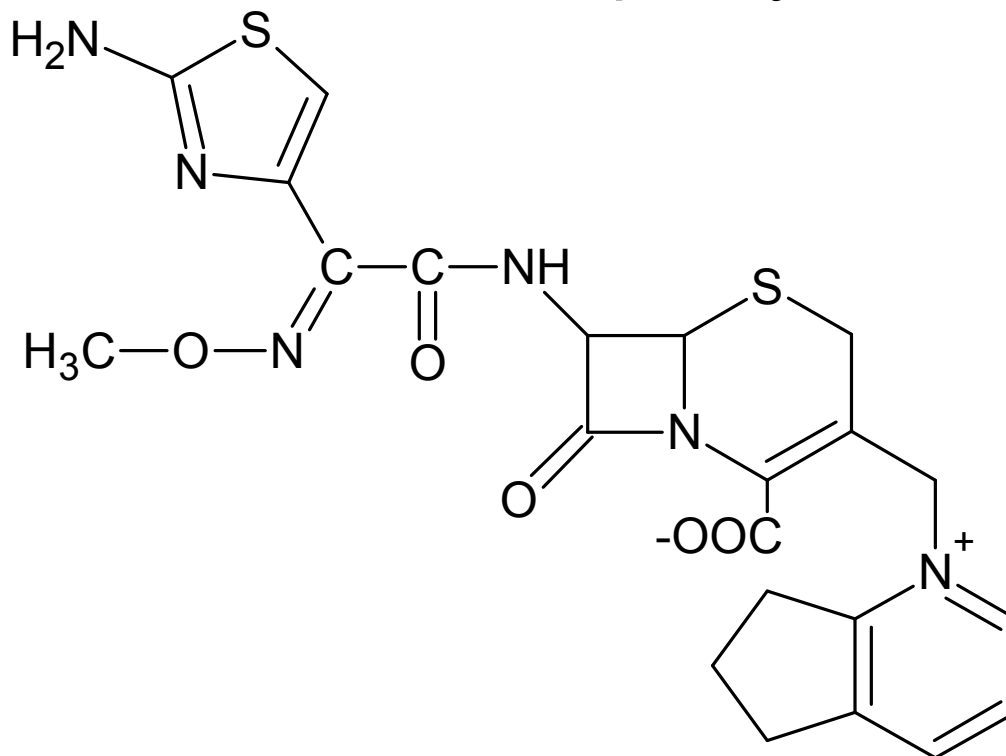
- dobře proniká do všech tělních tekutin včetně mozkomíšního moku



IV. generace cefalosporinů

- Pouze pro parenterální aplikaci
- Vysoká účinnost proti G⁺ i G⁻ bakteriím včetně *Pseudomonas aeruginosa*
- Účinnost i na kmeny rezistentní na cefalosporiny III. generace

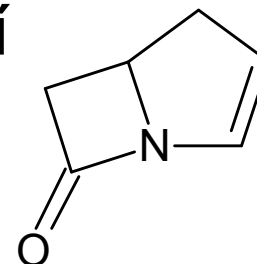
Cefpirom – stabilní vůči všem β -laktamázám



Cefepim

Karbapenemy

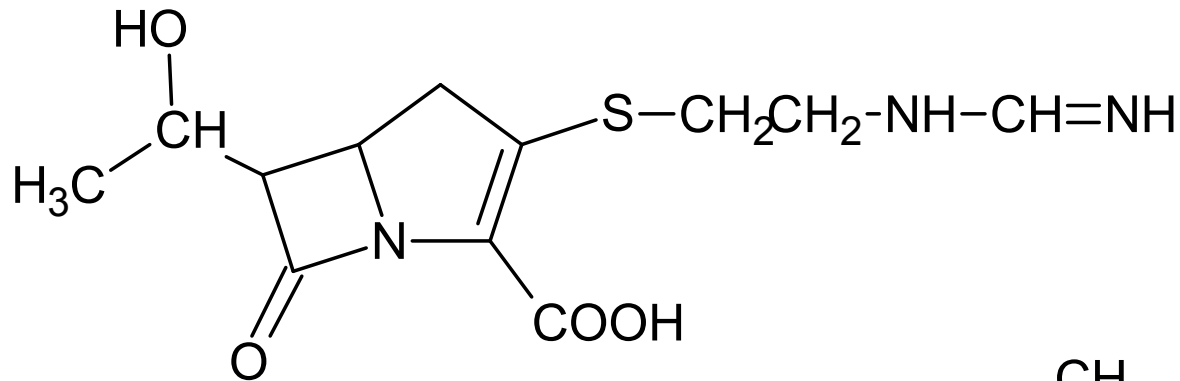
- Neklasická β -laktámová antibiotika – mladší
- Základní struktura karbapenem
- Výhradně parenterální podání
- Dobrý průnik do tělních tkání i tekutin s výjimkou cerebrospinálního moku
- Vylučují se převážně ledvinami
- NÚ: alergie, GIT potíže
- Spektrum nejširší ze všech β -laktámových antibiotik (G+ i G-), odolné vůči β -laktamázám
- I: infekce vyvolané Acinetobacter, Enterobacter a multirezistentními kmeny s výj. Pseudomonas



Karbapenemy

Imipenem – vyčleněno jako rezervní antibiotikum

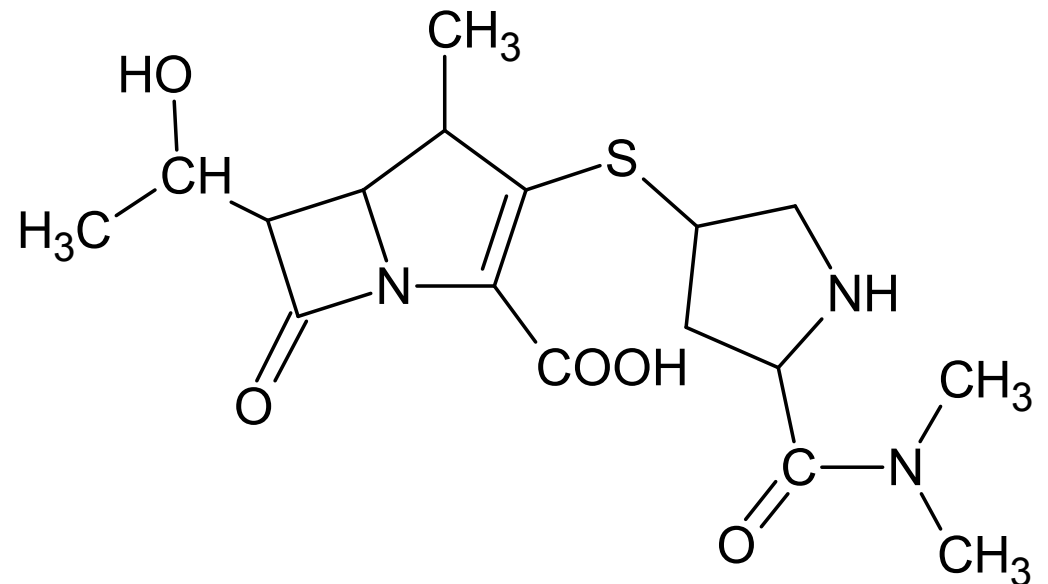
- nevýhoda: v ledvinách inaktivován dehydropeptidázou, proto podáván spolu s cilostatinem (inhibitor dehydropeptidázy)



Meropenem

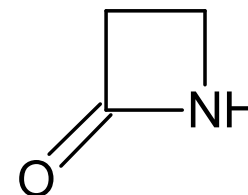
obdobná látka k imipenemu

- stabilní vůči dehydropeptidáze



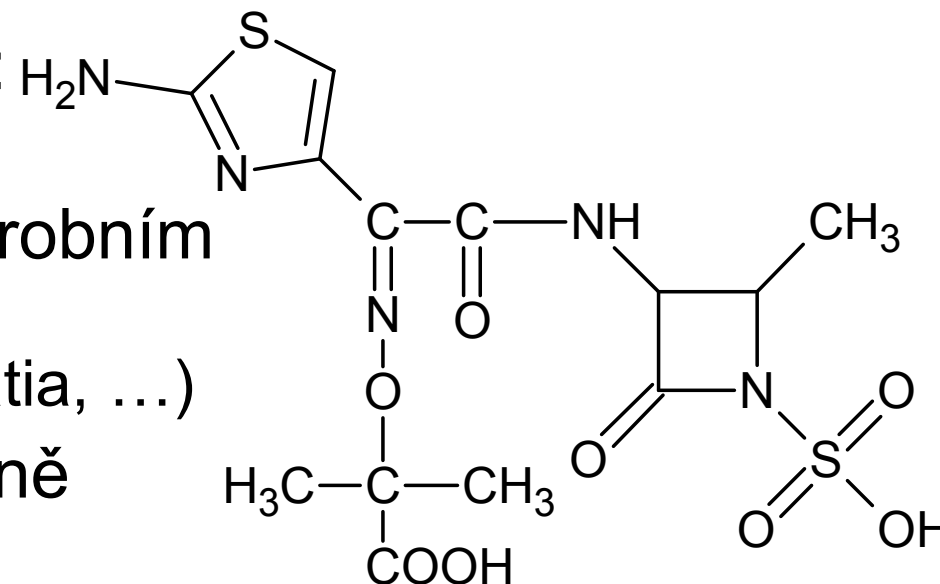
Monobaktamy

- Nejnovější – začátek 80. let, z Aktinomycet
- Základní struktura 1-aza-cyklobutan-4-on
- Odolné vůči většině β -laktamáz
- Jediný zástupce této skupiny: H_2N -



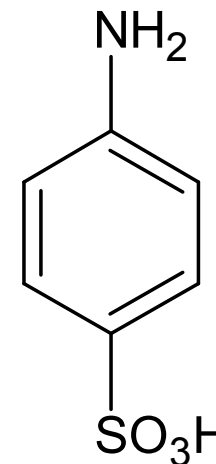
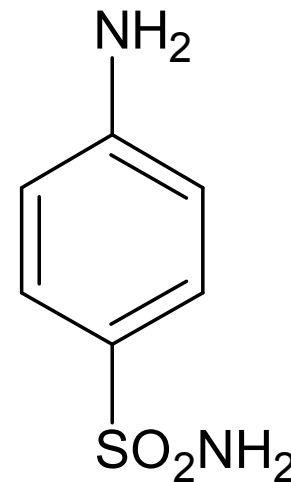
Aztreonam

- účinný pouze proti G-, anaerobním patogenům (Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, ...)
- podání výhradně parenterálně
- NÚ: alergie, GIT potíže, superinfekce G+ mikroby



SULFONAMIDY

- 1.skupina antibiotik (pol. 30.let), infekce dříve smrtelné
- První průmyslově vyráběné – jednoduchá struktura
- Deriváty kys. sulfanilové
- 1. sulfonamid – **sulfanilamid** z prontosilu – předlohová struktura pro další sulfonamidy
- Původně široká skupina látek
dnes omezené využití ve prospěch nových účinnějších a bezpečnějších antibiotik
- I: léčba močových infekcí, širší uplatnění kotrimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim)
- Spektrum: streptokoky, hemofily, nokardie, aktinomycety, chlamydie, Toxoplasma gondii, Neisseria meningitidis



Sulfonamidy

- MÚ: zásah do bakteriální syntézy kys. listové
 - sulfonamidy – strukturní analogy kys.Paraaminobenzoové – esenciální metabolit pro syntézu kys. listové, vznikají její nefunkční analogy, zabránění růstu mikroorganismu → bakteriostatický účinek
 - u člověka syntéza neprobíhá, musí přijímat v potravě
- Vztah struktury a účinku: nutná přítomnost benzenového jádra, nutné zachování p-polohy
 - *aromatická aminoskupina* – může být nahrazena skupinou, která v org. na NH_2 přechází (azo, azid, nitro)
 - *sulfonamidová skupina* – nejbližší podobná COOH
 - nahrazen pouze 1 H, nutné zachování kyselosti – kompetují pouze v ionizované formě

Sulfonamidy

- Podání p.o., metabolizují se v játrech acetylací a glukuronidací
- Vysoká vazba na bílkoviny – IT – vytěsnění jiných LČ a zvýšení jejich volné frakce (metotrexát, p.o. antidiabetika)
- NÚ: kožní projevy, fototoxicita, suprese kostní dřeně – anémie, leukopénie, trombocytopenie
- Nesmí se podávat v těhotenství ani při kojení
- Nevhodné podání novorozencům s nezralou enzymatickou výbavou
- Riziko krystalizace v močových cestách – kyselost moči (vynechání kyselých potravin, vit. C a kys. acetylsalic.)

Sulfonamidy

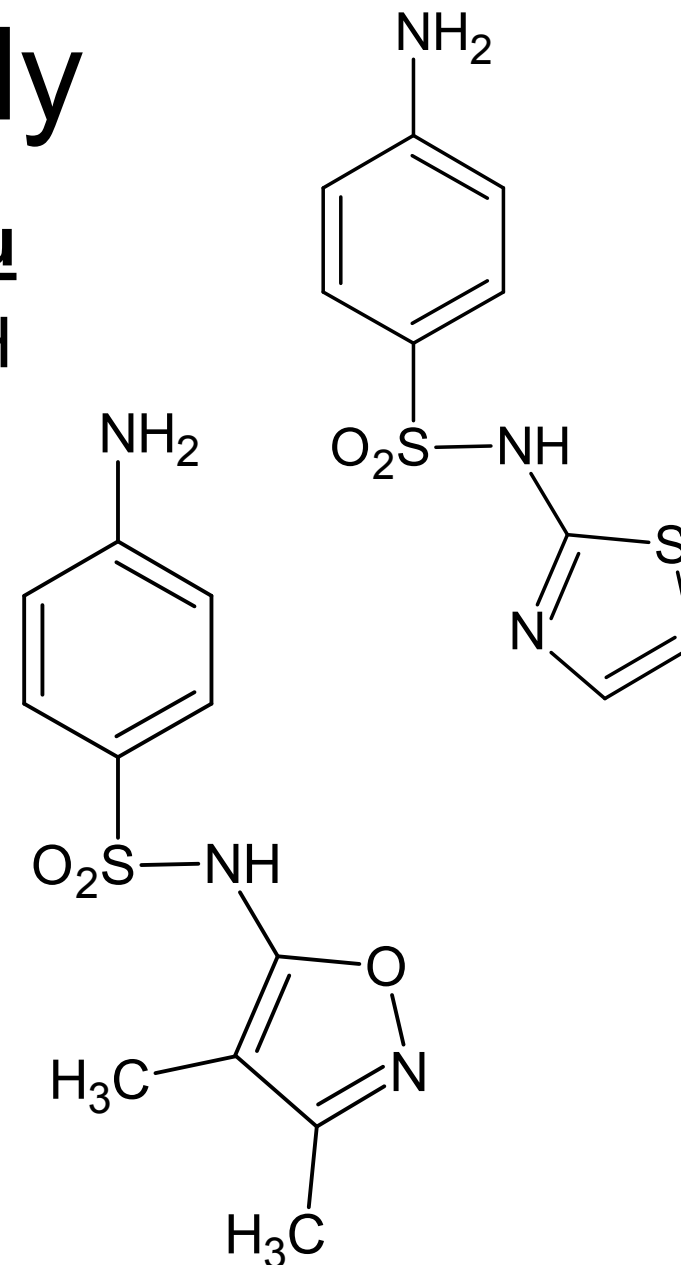
N¹- substituované der. sulfanilamidu

Pro účinek nutné zachování 1 atomu H
v sulfonamidové skupině (účinek v
ionizované formě)

Dosud se používá:

Sulfathiazol – určen k topické léčbě

Sulfisoxazol (sulfafurazol) – terapie
infekcí močových cest, málo se
acetyluje, působí krátkodobě, rychle
se absorbuje i vylučuje

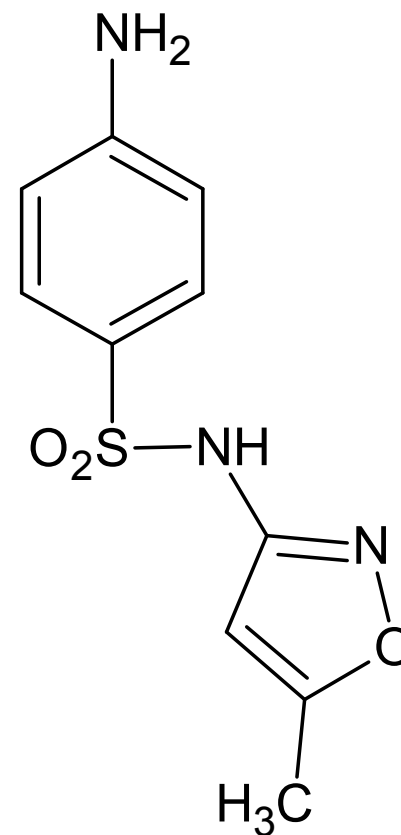


Sulfonamidy

Sulfamethoxazol – nejdůležitější, použití ve fixní kombinaci s trimethoprimem (1:5) = **kotrimoxazol**

- synergický účinek obou látek v inhibici syntézy kyseliny listové, snížení rizika vzniku rezistence, rozšíření antimikrobního spektra

I: infekce močových cest, infekce dýchacích cest, bronchitidy, střevní infekce způsobené salmonelami a shigelami

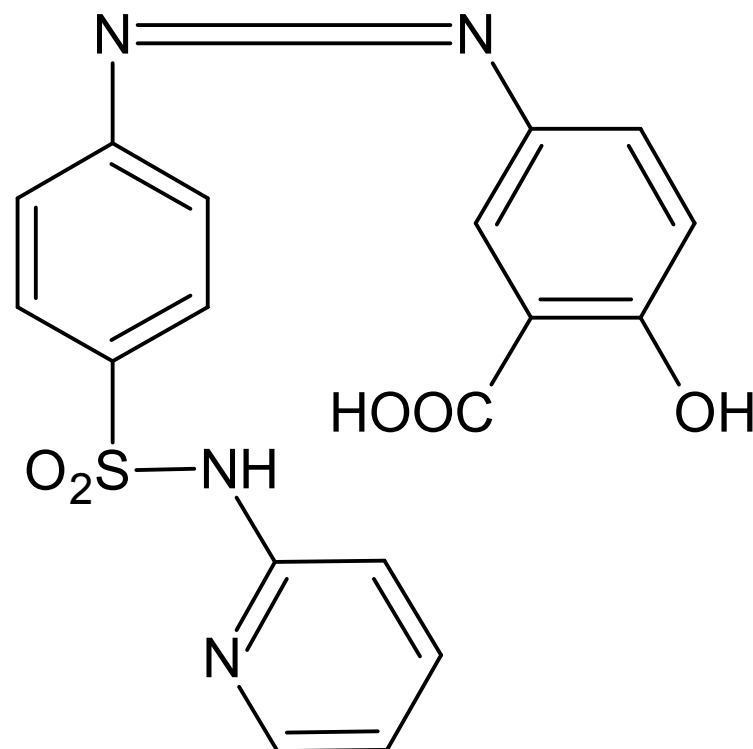


Sulfonamidy

N¹ a N⁴- substituované der. sulfanilamidu

Sulfasalazin – prekurzor

- nerozpustný ve vodě → nevstřebává se z GITu (nosič, chránící aktivní látku před vstřebáním v tenkém střevě)
- léčba ulcerózní kolitidy



CHINOLONY

- Mladší léčiva
- Rozdělení do 4 generací – 1. generace nefluorovaná, často vyčleňována, ostatní generace fluorované → Fluorochinolony
- MÚ: inhibice DNA-gyrázy – zásah do syntézy NK
- Baktericidní účinek
- Spektrum účinku je široké, převážně G- (Neisseria, Enterobacteriaceae, Haemophilus, Legionella, Vibrio cholerae,...), novější léčiva se snaží doplnit účinnost v G+ oblasti (Streptococcus pneumoniae) a na anaeroby
- Účinek závislý na koncentraci, postantibiotický efekt
- I: infekce močových cest, kostí, kloubů, kůže, měkkých tkání, respirační infekce

Chinolony

- Výborné vstřebání po p.o. podání
- Dobře pronikají do všech tkání a tělesných tekutin
- Vylučují se převážně močí (zde dosahují koncentrací až o 2 řády vyšších než v krvi)
- Delší biologický poločas – dávkovací intervaly 12 - 24h

NÚ: jen u 2 – 8 % pacientů

- GIT potíže (zvracení, bolest břicha, nechut' k jídlu), bolesti hlavy, poruchy spánku

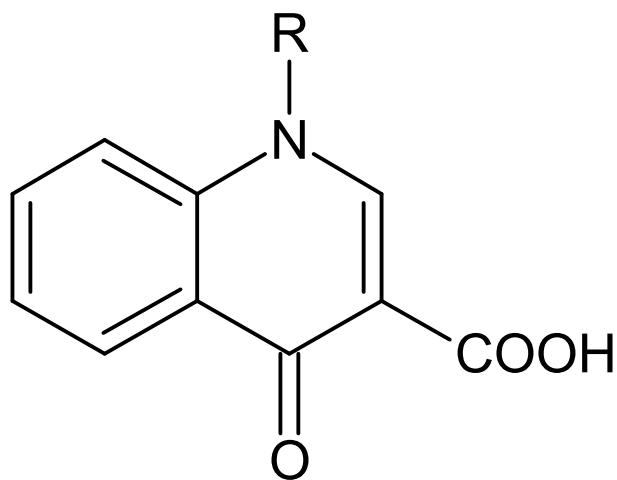
- riziko poškození svalových šlach – zákaz fyzické námahy, fototoxicita – omezení slunění

IT: antacida (Al, Mg) – snížení absorpce, mléčné výrobky

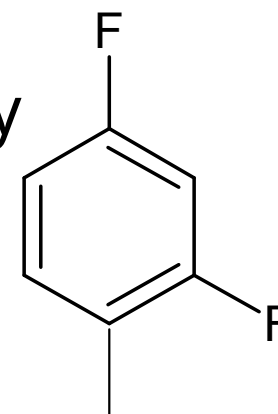
KI: děti – poškození vývoje chrupavek

Chinolony

- Struktura chinolonů vychází ze struktury 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny



R = $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$,



- poloha 8 a 6 – často atom F (převážně u vyšších generací)
- v poloze 7 může být navázán piperazin

- Do praxe zavedeny r. 1962
- Substituent na N udává šířku spektra a účinnost
- Přikondenzovaný kruh – vliv na lipofilitu, farmakokinetiku
- Piperazin – příprava solí rozpustných ve vodě → i.v.

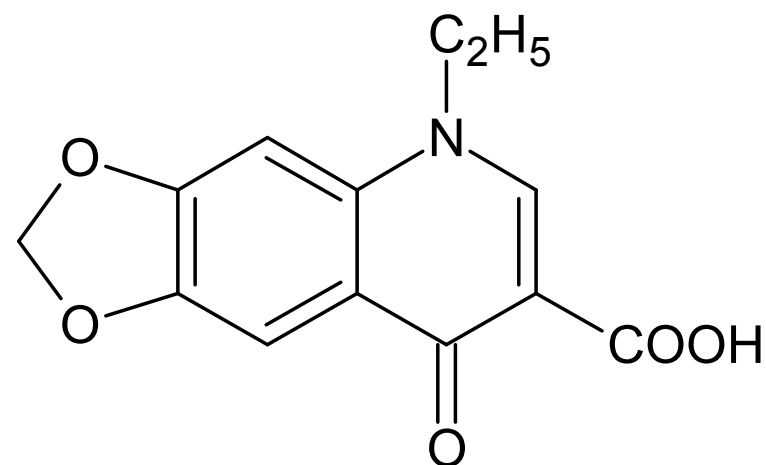
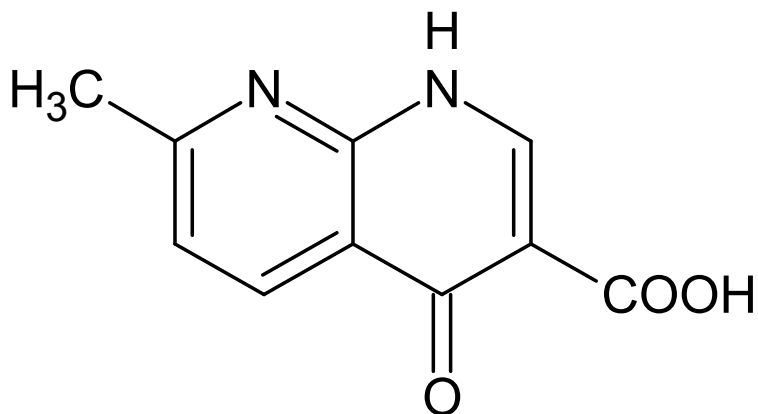
Chinolony

I.generace

- hydrofilní látky
- dostatečné koncentrace pouze v močových cestách => léčba infekcí močových cest
- spektrum účinku převážně G-

Kyselina nalidixová, kys. oxolinová

- dnes bezvýznamné



Chinolony

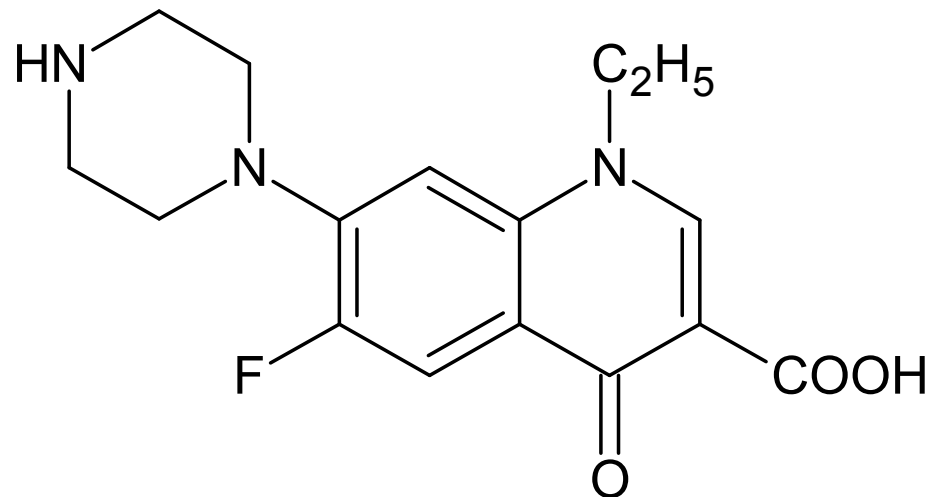
II.generace

- širší spektrum než I.generace, menší hydrofilita
rosoxacin, pipemidová kys.

Norfloxacin – výhradně p.o., systémový účinek

- nekomplikované infekce močových cest a jejich profylaxe, alternativní léčba kapavky a průjmu cestovatelů

- podává se nalačno



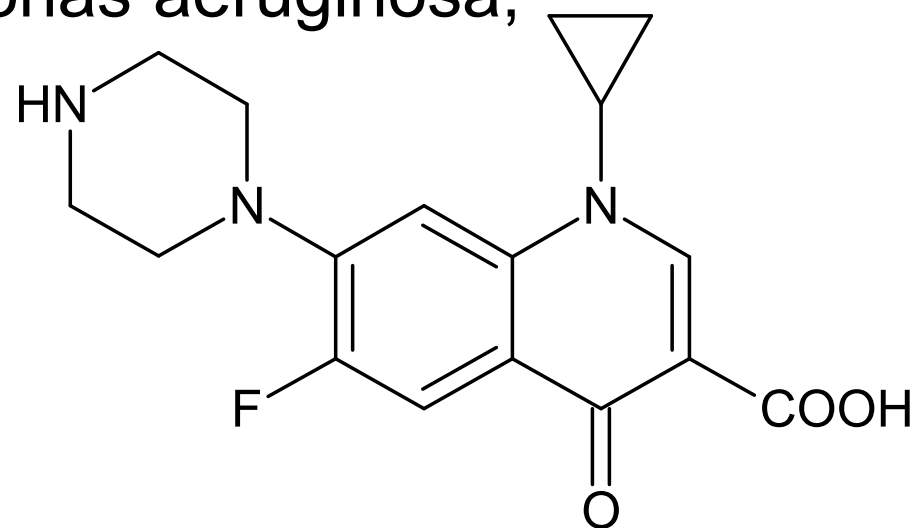
Chinolony

III.generace

- sem patří nejčastěji používané chinolony
- použití při systémových infekcích, spektrum rozšířeno i v oblasti G+ bakterií, dostatečná koncentrace v tkáních

Ciprofloxacin – výborná biologická dostupnost po p.o. podání, vyšší exkrece střevní sliznicí

- infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa*, bakteriální gastroenteritidy



Chinolony

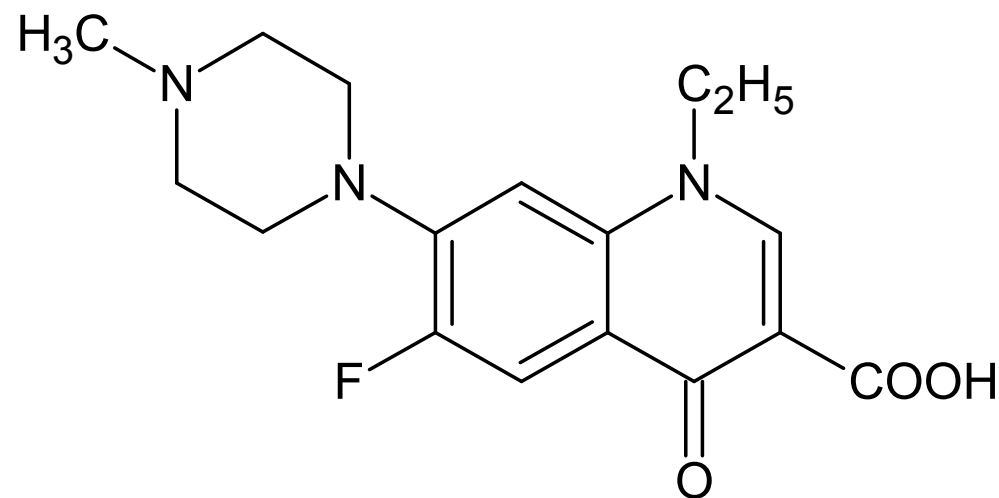
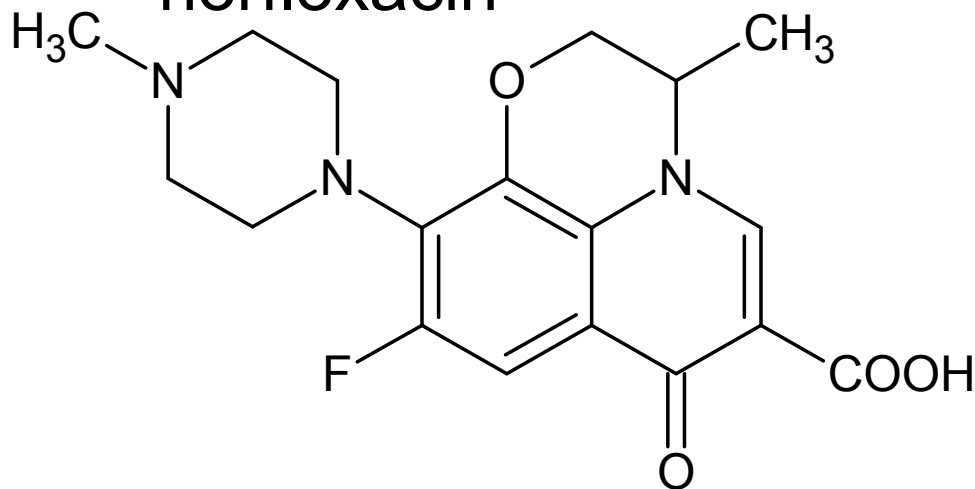
Ofloxacin – racemát je neurotoxický, použití levofloxacinu

I: komplikované i nekomplikované infekce močových cest, G- infekce dolních cest dýchacích, lehčí až středně těžké infekce kostí, kloubů, kůže a měkkých tkání, nekomplikované formy kapavky, chlamydiové infekce

- průnik do cerebrospinální tekutiny je nedostatečný

Pefloxacin – v játrech se z 55% metabolizuje na

norfloxacin



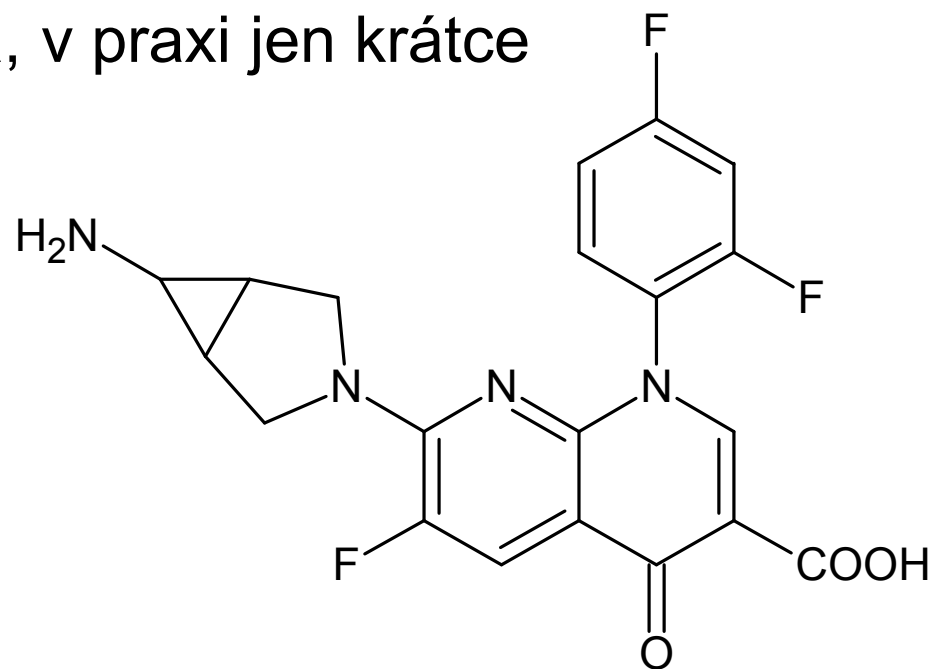
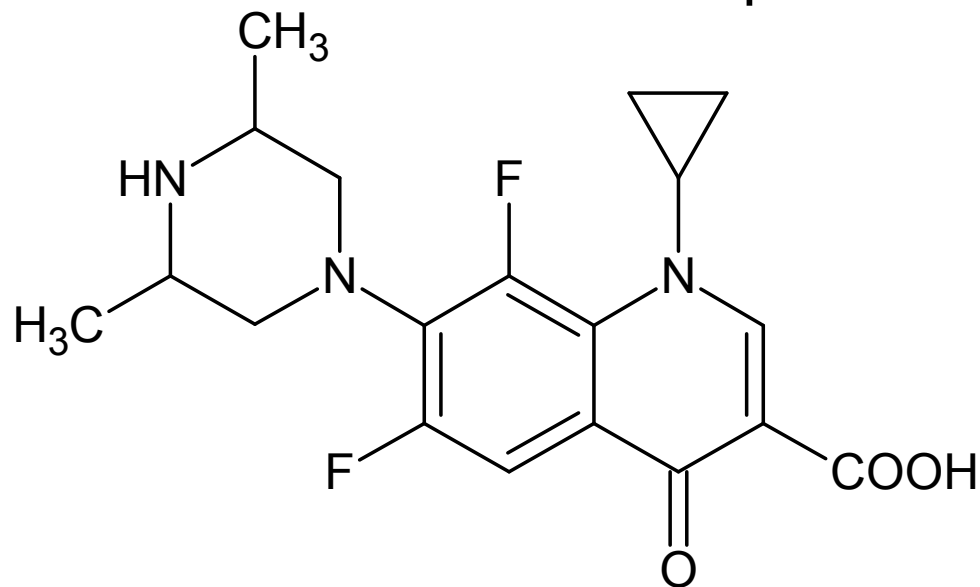
Chinolony

IV. generace

- velmi široké spektrum – i anaeroby (použití jen po kultivaci u infekcí ohrožujících život – rezervní atb.)
- lipofilní látky

Sparfloxacin – účinný i proti atypickým patogenům

Trovafloxacin – NÚ: hepatotoxicita, v praxi jen krátce

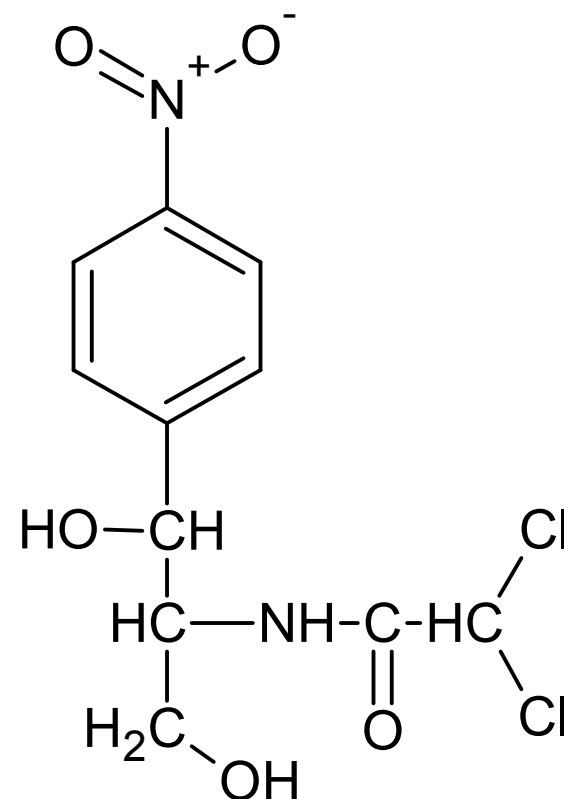


CHLORAMFENIKOL

- 1. širokospektré antibiotikum – působí na G+ i G- bakterie (stafylokoky, streptokoky, meningokoky, ...)
- Desítky let široce používán, v 70. letech omezení – vznik na dávce nezávislé aplastické anémie
- MÚ: inhibice syntézy proteinů bakteriální buňky (bakteriostatické)
- Velmi dobré a rychlé vstřebání per os, možno i i.v.
- Průnik i do cerebrospinální tekutiny, vysoce přestupuje do mateřského mléka
- Inhibuje jaterní metabolismus řady léčiv - IT (warfarin, fenytoin, tolbutamid,...)

Chloramfenikol

- NÚ: vysoké dávky – přechodný útlum kostní dřeně
 - Aplastická anémie – nejasný původ, smrt (1:30 000)
 - Postižení funkce jater a ledvin u nezralých novorozenců - KI
- Účinné, ale nebezpečné antibiotikum – nikdy není lékem 1. volby
- Chutné hořce – potlačení esterifikací prim. –OH skupiny s vyšší MK (palmitát)
- Pro injekční podání - hemisukcinát



POLYPEPTIDOVÁ ATB

- Charakter cyklických peptidů
- Rezistentní vůči hydrolytickému působení peptidas a proteas
- V molekule obsahují neobvyklé komponenty – bazické diaminokyseliny (2,4-diaminomásečná, 2,3-diaminopropionová) a D-aminokyseliny
- Většinou cyklopeptid + postranní peptidový řetězec
- Volné aminoskupiny (nepodílí se na tvorbě peptidové vazby) dávají molekule bazický charakter
- Počet volných $-NH_2$ skupin – vliv na spektrum (čím více, tím vyšší účinnost proti G-)

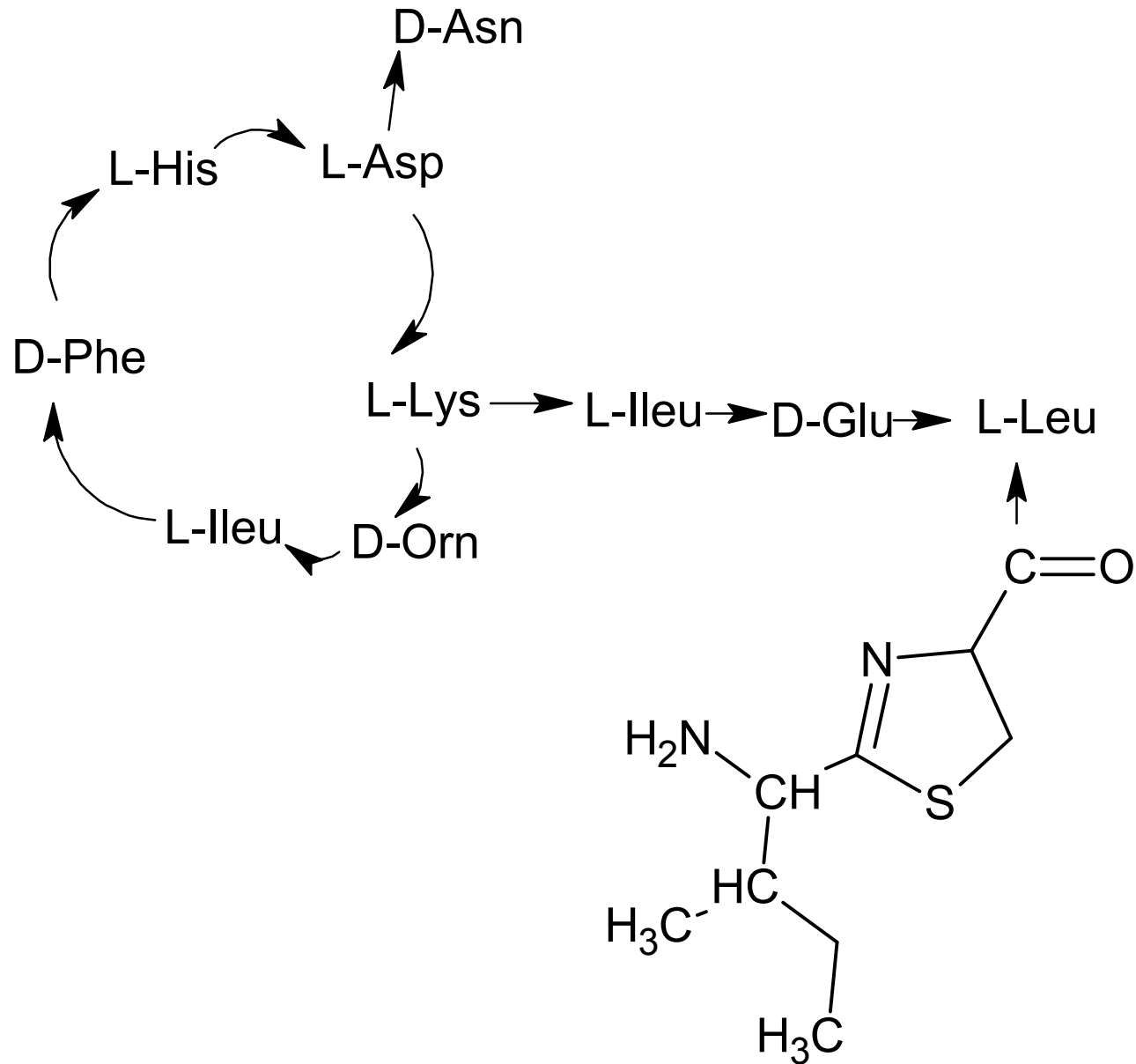
Polypeptidová atb.

- MÚ: zvyšují permeabilitu BS a cytoplazmatické membrány – únik iontů z buňky
 - působí baktericidně
- Polární látky – p.o. se nevstřebávají – injekčně či topicky
- Vysoká toxicita – nefrotoxicita

Bacitracin – 2 volné COOH (Asp a Glu), 3 volné NH₂ (His, Orn a na zbytku kyseliny) – spíše G+

- dnes pouze zevně (nefrotoxicita) – framykoin (mast, zásyp) – nehrozí systémové vstřebání
- volný nestálý, použití soli se Zn
- malý výskyt rezistence i hypersenzitivity

Bacitracin



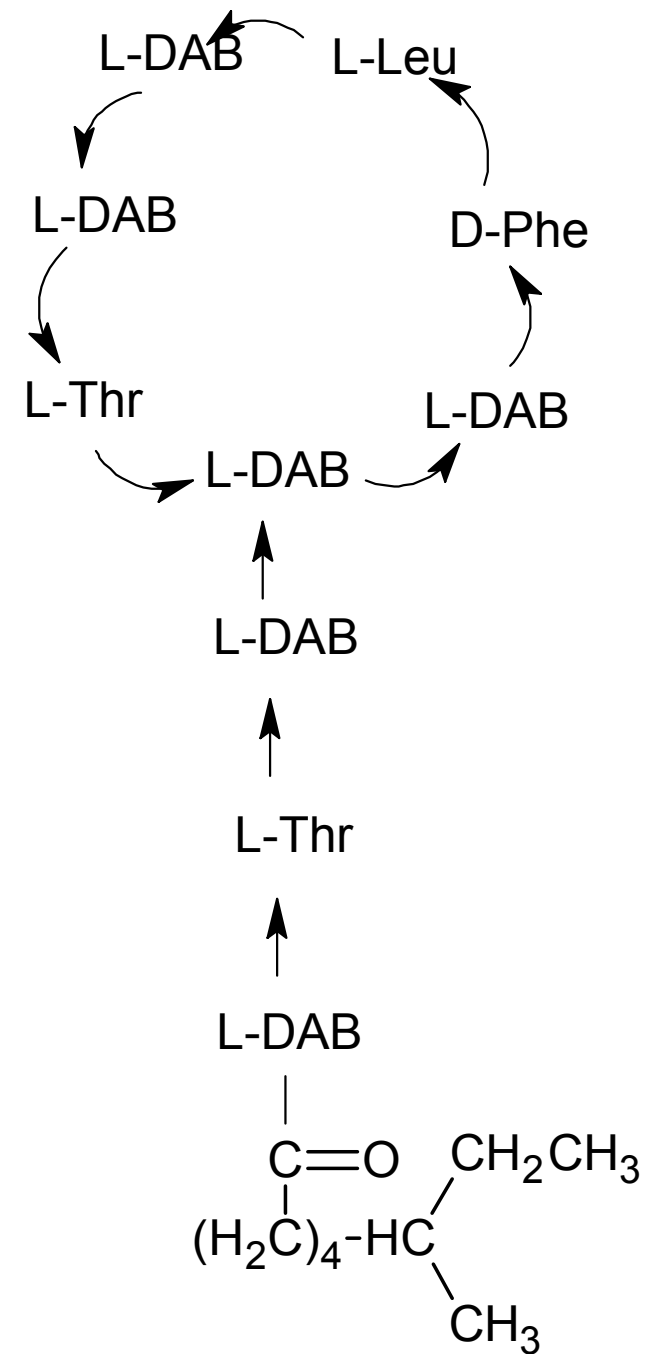
Polypeptidová atb.

Polymyxin B a kolistin – více volných NH_2 skupin – více proti G-

– velmi toxická antibiotika – lokální léčba očních a ORL infekcí

NÚ: nefrotoxicita, neurotoxicita, hypersenzitivita

– p.o. se nevstřebávají (vysoká polarita) - lokální účinek při infekcích GIT



Glykopeptidy

- Peptidy + glykosidickou vazbou připojena sacharidová část
- MÚ: blokáda syntézy BS, baktericidní
- Spektrum: pouze G+ bakterie, především stafylokoky rezistentní k meticilinu/oxacilinu

Vankomycin – cyklický heptapeptid + disacharid

- p.o. i i.v. podání, účinek nezávislý na koncentraci
- NÚ: syndrom rudého muže - zarudnutí obličeje a krku, svědění, hypotenze, ototoxicita, nefrotoxicita (při IT)

Teikoplanin – navázán trisacharid

- příliš polární, p.o. se nevstřebá
- dlouhý biologický poločas (1x denně)
- snášenlivost lepší než u vankomycinu

AMINOGLYKOSIDY

- Patří mezi nejstarší, stále však široce využívaná tzv. nemocniční antibiotika
- Rychlý baktericidní účinek
- Spektrum: prakticky veškeré G- bakterie (Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Listeria,...)
- NÚ: nefrotoxicita – poškození ledvin 1-3% případů, reverzibilní snížení funkce ledvin 10-15%
 - ototoxicita – kumulace atb ve vnitřním uchu (závratě, hučení v uších)
- Postantibiotický účinek, závislost na koncentraci
- MÚ: inhibice syntézy bílkovin zásahem na různých místech ribosomu

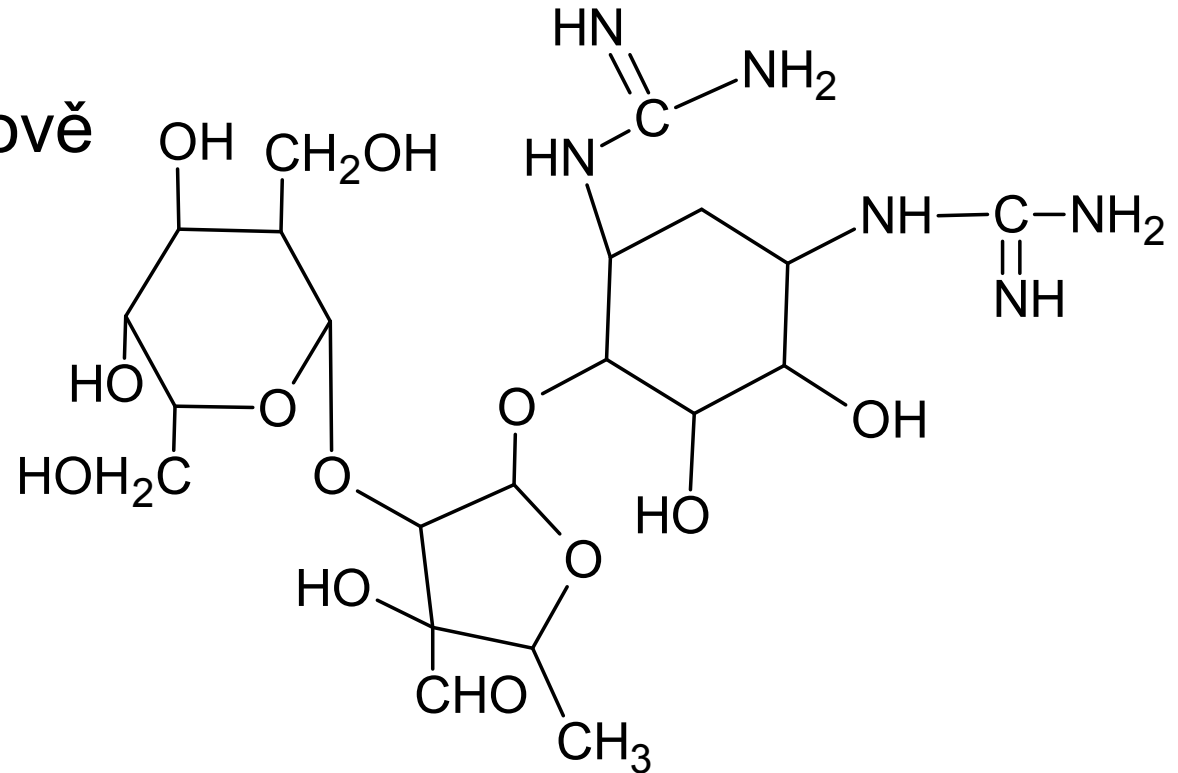
Aminoglykosidy

- Tri- nebo tetrasacharidy
- V molekule obsahují bazické aminocukry, které se jinde nevyskytují (tzv. aminocyklitol)
- Poměrně silný bazický charakter – užití ve formě solí se silnými kyselinami (př. kys. sírová)
- Jednotlivé aminoglykosidy se liší počtem a druhem cukrů
- V názvech 2 koncovky: -mycin (tvořené rodem Streptomyces) a -micin (rod Micromonospora)
- Vysoce polární – p.o. se nevstřebávají, pouze injekční podání
- Kombinace s peniciliny – rozšíření spektra – ale pozor!: peniciliny kyseliny, AG baze – tvorba neúčinných komplexů – nesmí se podat v 1 infúzi či injekci spolu

Aminoglykosidy

Streptomycin

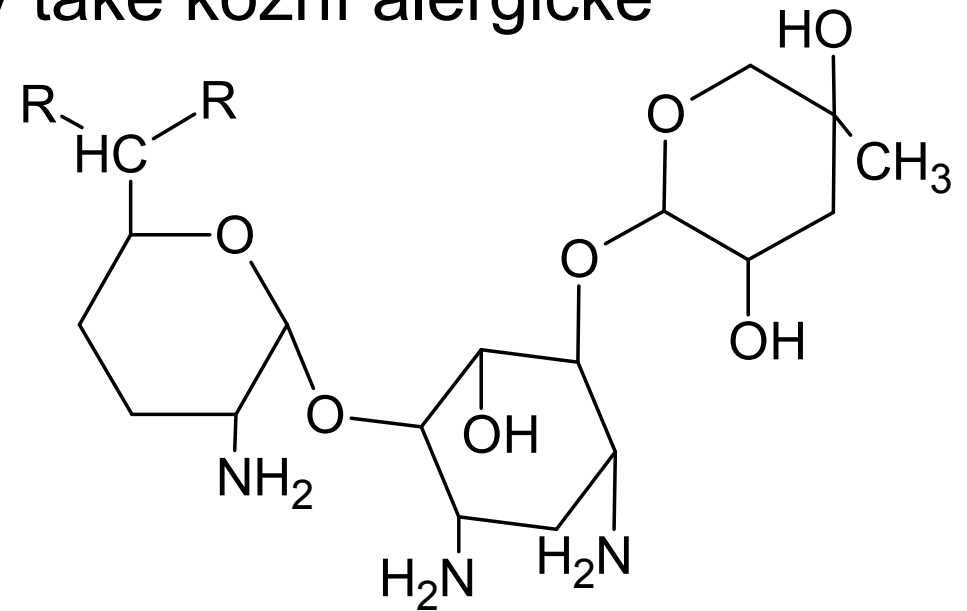
- cyklitolová část – streptidin (substituce zbytky iminomočoviny)
- dnes základní antituberkulotikum, také léčba tularémie, brucelózy
- podává se nitrosvalově



Aminoglykosidy

Gentamicin – gentamiciny C – C₁, C₂, C₃ – liší se R

- základní atb této skupiny stále poučíváné v nemocnici
- malá množství přetrvávají v ledvinách a vnitřním uchu i řadu týdnů po ukončení léčby
- KI: těhotné, novorozenci
- NÚ: kromě oto- a nefrotoxicity také kožní alergické projevy, kurareformní účinky, bolest hlavy, zvracení, ospalost, změny krevního obrazu a tlaku



Aminoglykosidy

Amikacin – vyhrazen pouze pro léčbu při rezistenci na gentamicin

Isepamicin – zatím poslední aminoglykosid uvedený na trh

Tobramycin – trisacharid, vlastnosti velmi podobné gentamicinu

Neomycin – vyšší toxicita, proto jen lokální použití

- podání i p.o., protože se z GITu nevstřebává – lokální léčba střevních infekcí
- tetrasacharid
- kombinace s bacitracinem (polypeptid)

TETRACYKLINY

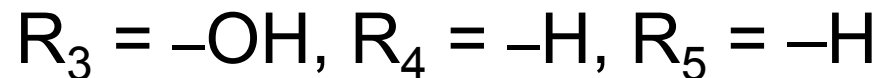
- Z celé rozsáhlé skupiny tetracyklinů se dnes používají pouze semisyntetické deriváty doxycyklin a minocyklin
- Širokospektrá bakteriostatická antibiotika
- Spektrum: G+ i G- bakterie, mykoplazmata, chlamydie a spirochety
 - mnoho kmenů G+ koků (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky), gonokoků a většina G- anaerobních tyček je rezistentní
- MÚ: inhibice syntézy bílkovin – reverzibilní vazba na ribosom
- Přednostní p.o. podání – absorpce je neúplná, lepší při podání nalačno (ale silně dráždí žaludek – zvracení)

Tetracykliny

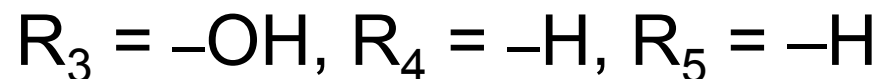
- IT: tvorba neúčinných komplexů s ionty – odstup od antacid, mléka a mléčných výrobků, Mg, Ca
- Průnik do tkání a tělních tekutin velmi dobrý – i do cerebrospinální tekutiny či průchod placentou – riziko ohrožení plodu – KI
- Účinek nezávislý na koncentraci, významný postantibiotický účinek
- NÚ: ukládání do kostí a skloviny zubů (diskolorace), poškození růstových chrupavek (KI děti do 8 let věku), fototoxicita, nauzea, zvracení
- Dávkování po 12 či 24h

Tetracykliny

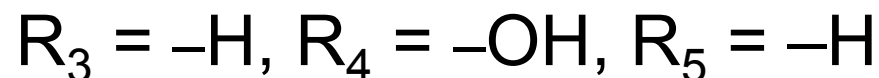
Tetracyklin



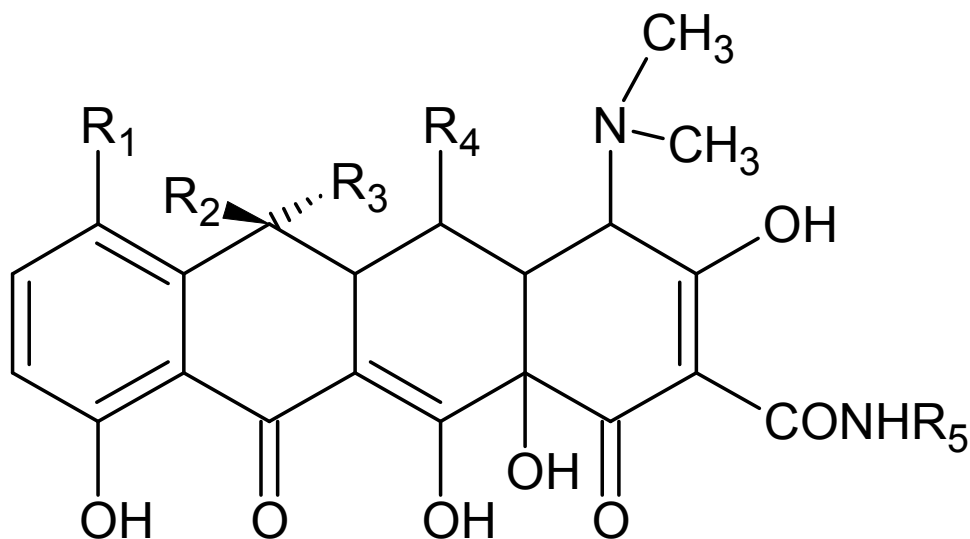
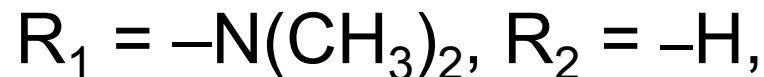
Chlortetracyklin



Doxycyklin



Minocyklin



Tetracykliny

- 1. izolovaný chlortetracyklin ze *Streptomyces aureofaciens* – konec 40. let, použití od 50.let 20.stol.
- Základ struktury - částečně hydrogenovaný tetracen
- Hydroxylové skupiny 3 druhů: fenolické, alkoholické a enolické
- Amfoterní chrakter, v praxi využití spíše solí s kyselinami (hydrochloridy)
- Citlivé na světlo
- V kyselinách epimerizují
- Pokud na C_6 –OH skupina – v silně kys. prostředí odštěpení vody, aromatizace kruhu C – toxické pro retinu

Tetracykliny

- V minulosti široce používány až nadužívány – přísady ke krmivům jatečných zvířat (stimulátory růstu) – rychlý rozvoj rezistence
- Tetracyklin a chlortetracyklin dnes převážně veterinárně
- Širokospektrá – pozor na superinfekce po vybití mikroflóry střev

Doxycyklin – absorpce méně ovlivněna potravou

- vylučování stolicí (rozdíl od ostatních tetracyklinů)
- podání po 24h
- také využíván v terapii akné

Minocyclokin – specifická indikace při akné

MAKROLIDY

- Bakteriostatická antibiotika středně širokého spektra
- Spektrum: G+ (účinnost srovnatelná s peniciliny), G-, chlamydie, mykoplasmata, spirochety (včetně Borrelie)
- MÚ: inhibice syntézy bílkovin – brání posunu ribozomu po mRNA
- Rezistence v důsledku neúčelného užívání narůstá, většinou úplná zkřížená rezistence (pokud je patogen rezistentní, tak ke všem makrolidům)
- Rychlé, ale nespolehlivé vstřebávání, dobrý průnik do všech tělních tekutin s výjimkou cerebrospinální
- Účinek nezávislý na koncentraci

Makrolidy

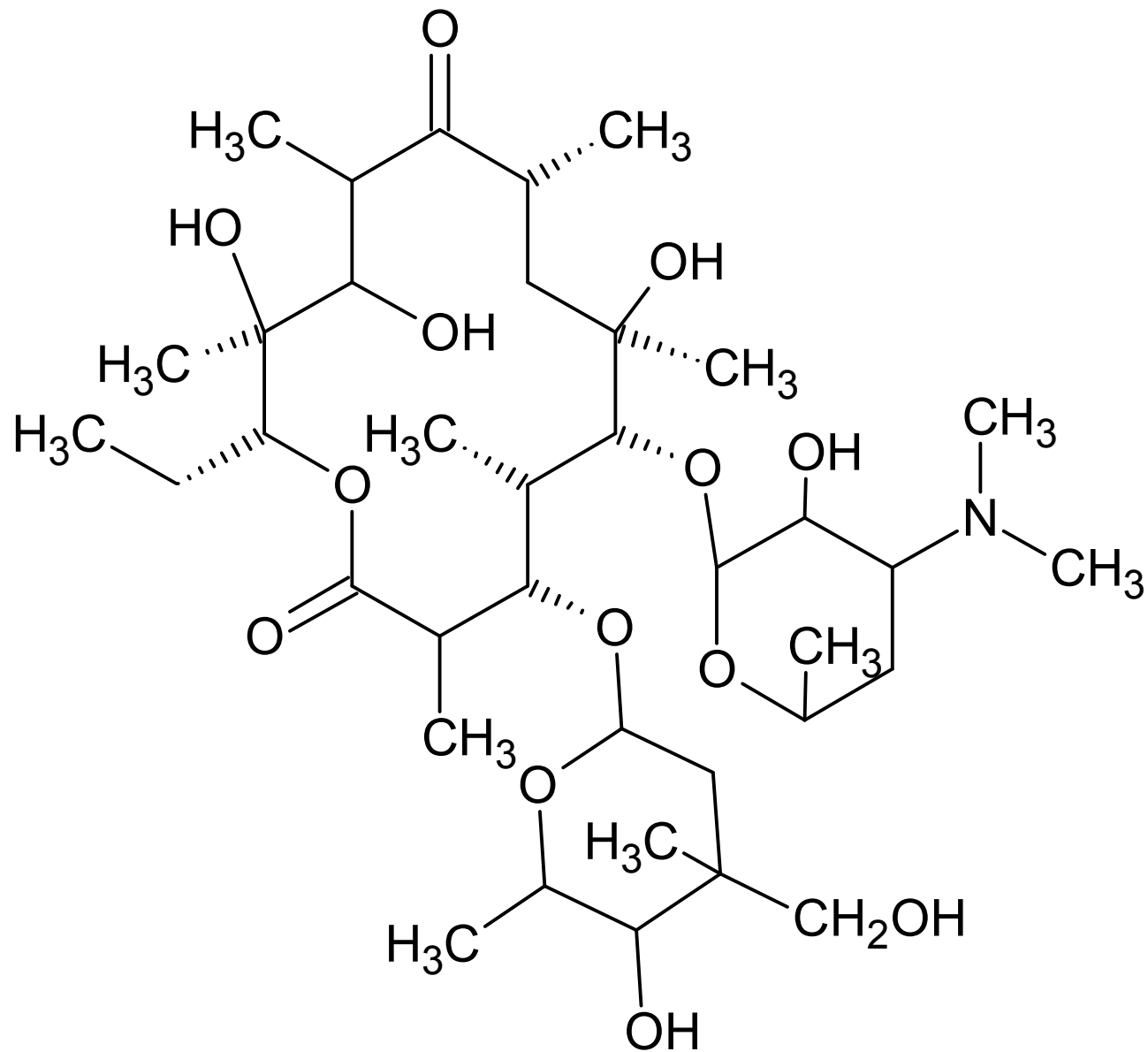
- NÚ: především špatná GIT tolerance – převážně u starších (erytromycin – váže se na receptor pro motilin)
- hepatotoxické, ototoxické (až reverzibilní ztráta sluchu)
- IT: inhibice CYP 450 – zvýšení koncentrací léčiv metabolizovaných tímto enzymovým systémem (antiarytmika, theofylin, ergotamin, midazolam, ...)
- Přítomnost 14 – 16-členného laktonového kruhu
- Navázány 2 cukerné zbytky (i aminocukry) – glykosidická vazba

Makrolidy

I. Generace

- Erytromycin** – bazický charakter (obsahuje aminocukr) – po p.o. podání se špatně absorbuje, ve vodě špatně rozpustný, v kys. prostředí žaludku se rozkládá => nutná vhodná léková forma (acidorezistentní) či převedení na lipofilnější derivát (rychleji se vstřebá, nestačí se rozložit)
- erytromycin ethylsukcinát – ester s alkoholickou skupinou aminocukru
 - parenterální podání – tvorba solí aminoskupiny cukru
 - nevýhoda: krátkodobý účinek (interval mezi dávkami 6-8h), špatná tolerance v GITu

Erytromycin



Makrolidy

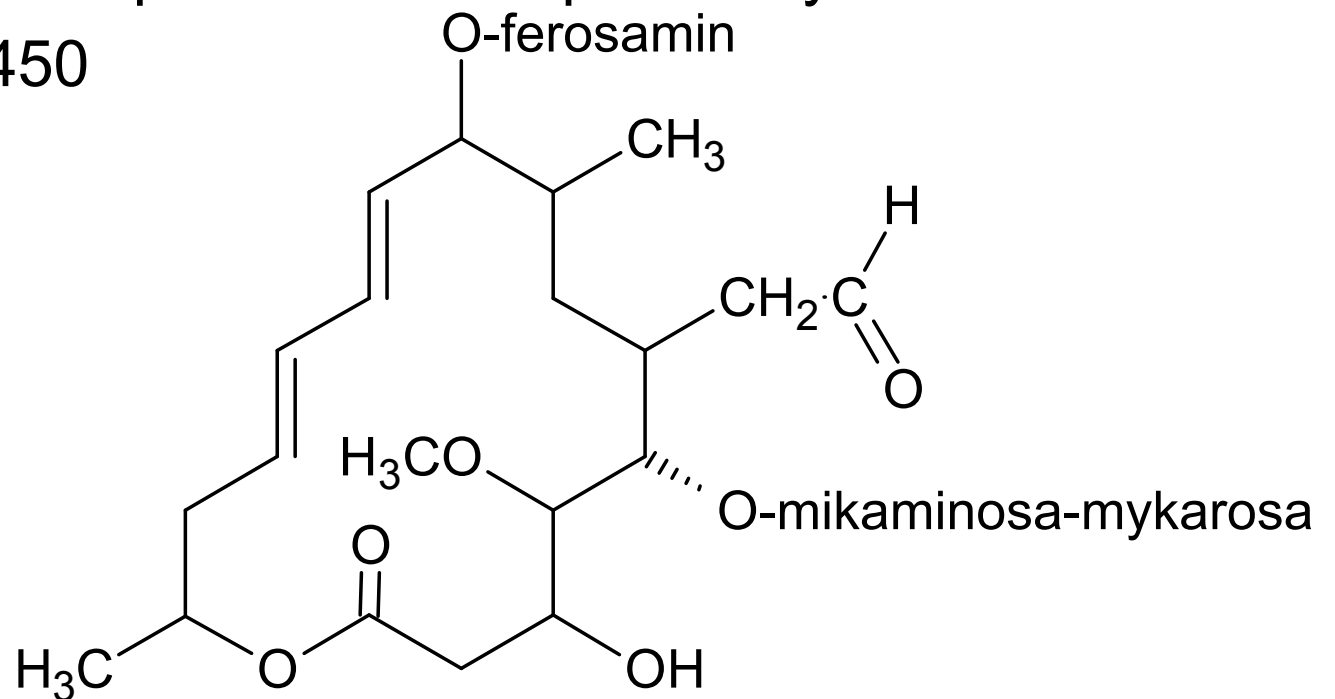
Erytromycin – nejstarší makrolidové atb

Josamycin – 16-členný kruh

- působí proti některým G+ kokům rezistentním na erytromycin

Spiramycin – 16-členný kruh, užší spektrum, v GIT stálejší

- atb 1.volby pro léčbu prenatální toxoplasmózy
- neinhibuje CYP 450

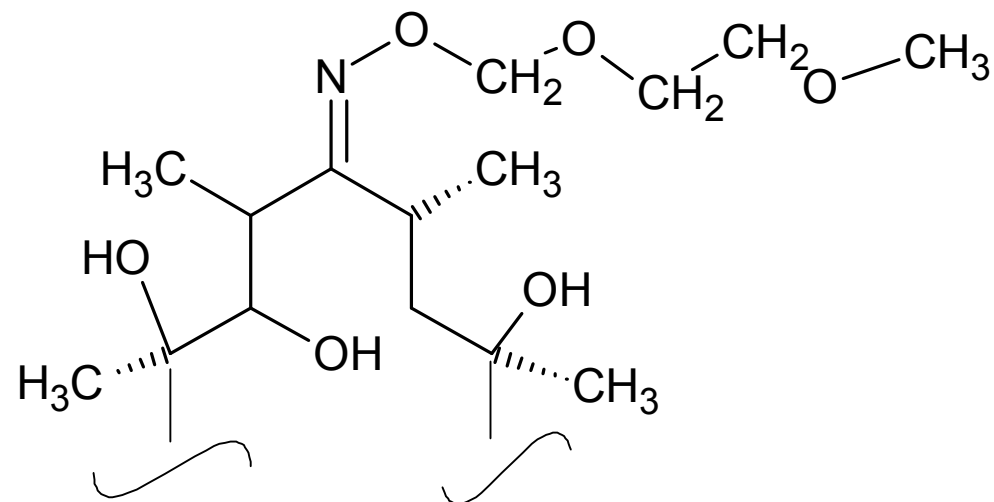


Makrolidy

II. Generace – polosyntetické deriváty, lepší farmakokinetické vlastnosti, lepší GIT tolerance, možné podání v delších časových intervalech, menší riziko IT

Roxitromycin – substituovaný oxim

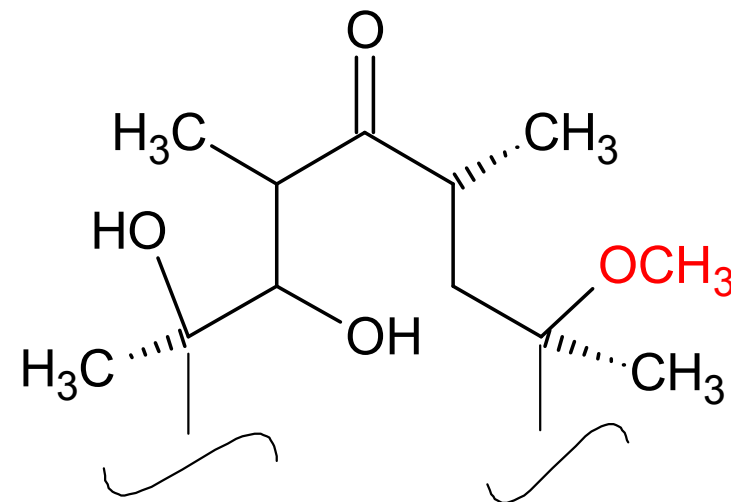
- oproti erytromycinu lepší vstřebání a tolerance



Makrolidy

Klaritromycin – 6-methylether erytromycinu

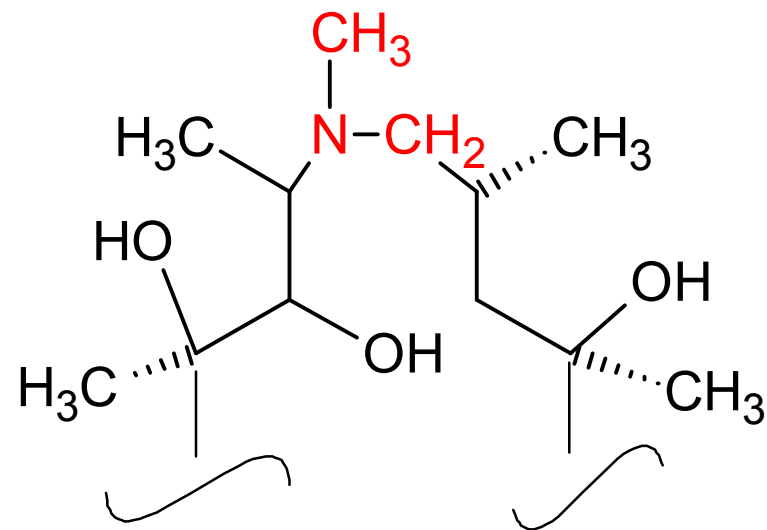
- stálejší v kyselém prostředí
- lék volby při žaludečních vředech k eradikaci *Helicobacteru pylori*



Diritromycin – acetaldehyd – uzavření oxazinového kruhu

Azitromycin – 15-členný laktonový kruh

- mimořádně dlouhý biologický poločas – krátká doba podávání (1-5 dní)



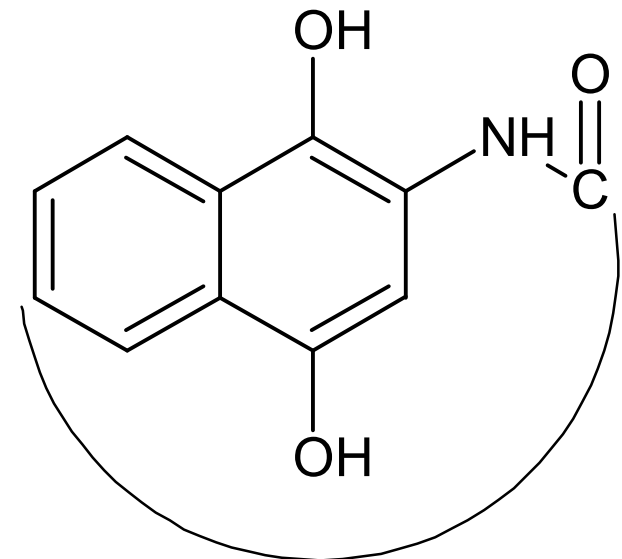
ANSAMYCINY

- MÚ: blokují enzym RNA-polymerasu a specificky tak blokují bakteriální transkripci - baktericidní
- Makrocyclický laktamový kruh

Rifampicin – širokospektrý – bakterie, chlamydie, legionely, mykobakterie (TBC)

- rezistence vzniká velmi rychle již během léčby
- výborné vstřebávání, průnik do cerebrospinální tekutiny
- NÚ: hepatotoxicita
- indukce CYP 450
- barví sliny, moč, pot a slzy oranžově

Rifaximin – p.o. se nevstřebává



(pozn. Oblouček ve struktuře značí delší alifatický řetězec)

LINKOSAMINY

- Starší linkomycin již prakticky zcela nahrazen novějším **klindamycinem**
- I: léčba G+ infekcí u pacientů alergických na peniciliny
- MÚ: inhibice syntézy bílkovin
- Dobré vstřebání i v přítomnosti potravy
- Proniká do všech tělních tkání – i kostí, do cerebrospinální tekutiny nedostatečně
- Účinek nezávislý na koncentraci
- V žádné indikaci není lékem volby
- Amidy substituovaného prolinu

