

CHEMOTERAPEUTIKÁ INFEKČNÝCH OCHORENÍ β -LAKTÁMY

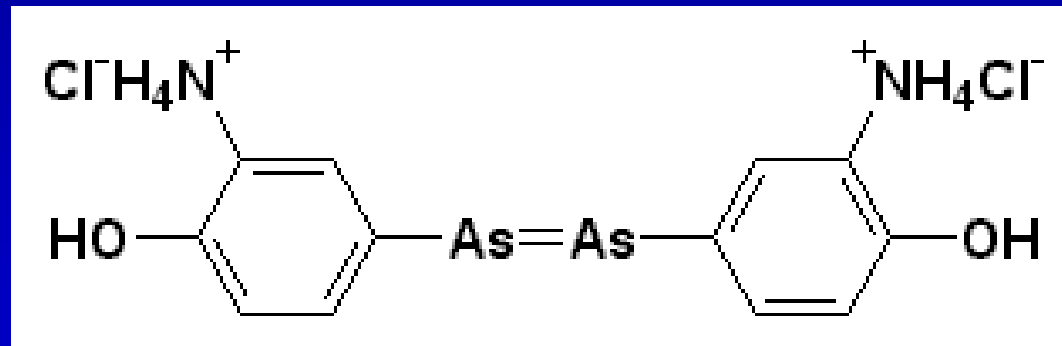


J. Mojžiš

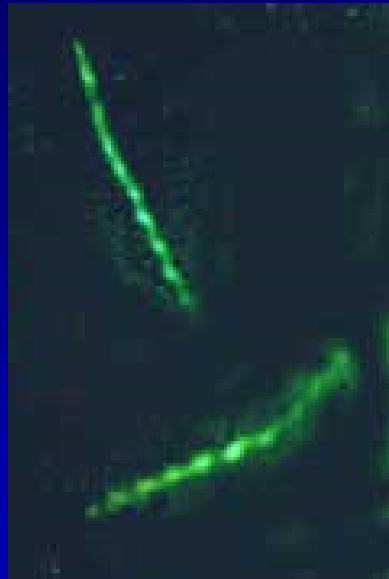


História

- 1909 Paul Ehrlich
 - Salvarzan – terapia syfilisu



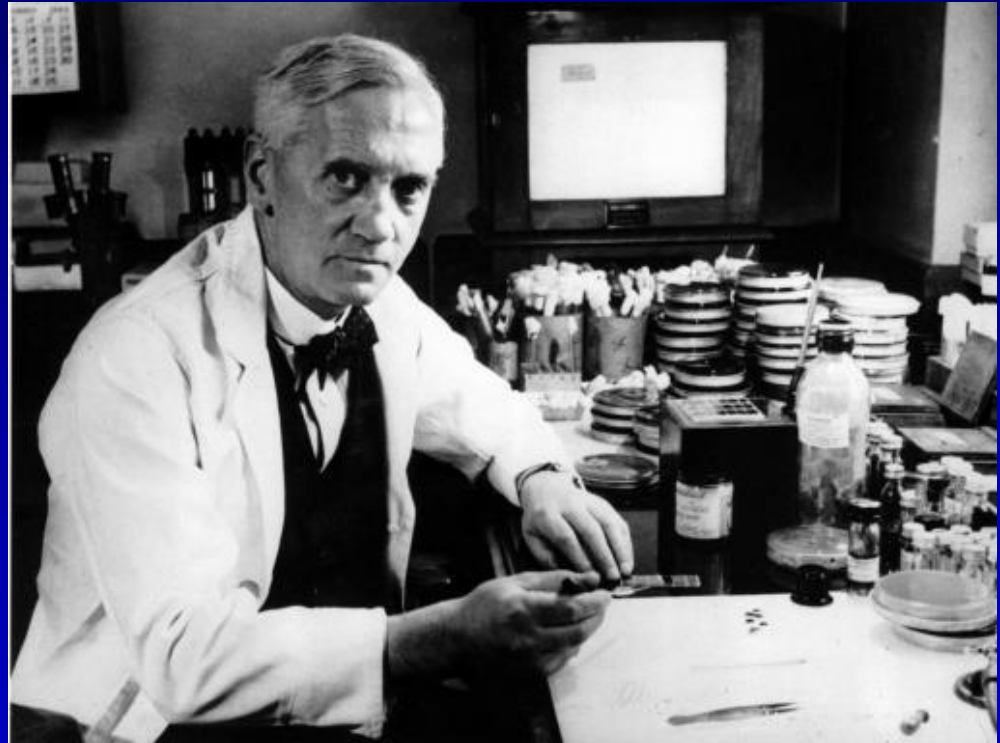
Ehrlich's Magic Bullets



Timeline

- **1929 Penicilín - Alexander Fleming**
- **1932 Sulfonamidy (Domagk, prontosil)**
- **1940 Florey a Chain – produkcia PNC pre klinickú prax**
- **1943 Streptomycín**
- **1949 Chloramfenikol**
- **1952 Erytromycín**
- **1964 CFS**

Fleming a penicilín



"One sometimes finds what one is not looking for"

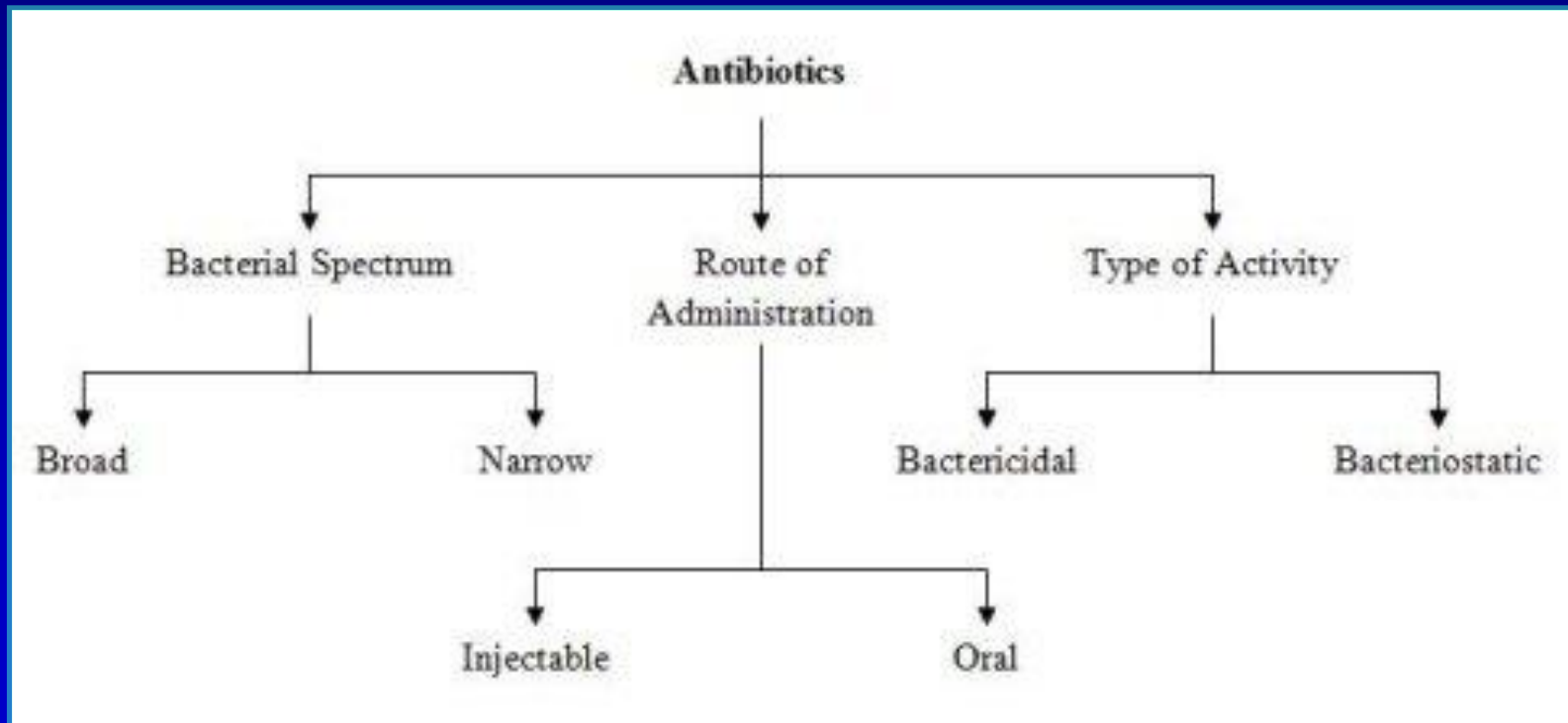
Sir Alexander Fleming

- Antibiotiká
- Chemoterapeutiká
- Semisyntetické antibakteriálne látky

Základné kritéria ATB

- maximálna mikrobiálna toxicita
- minimálna orgánová toxicita

Klasifikácia ATB

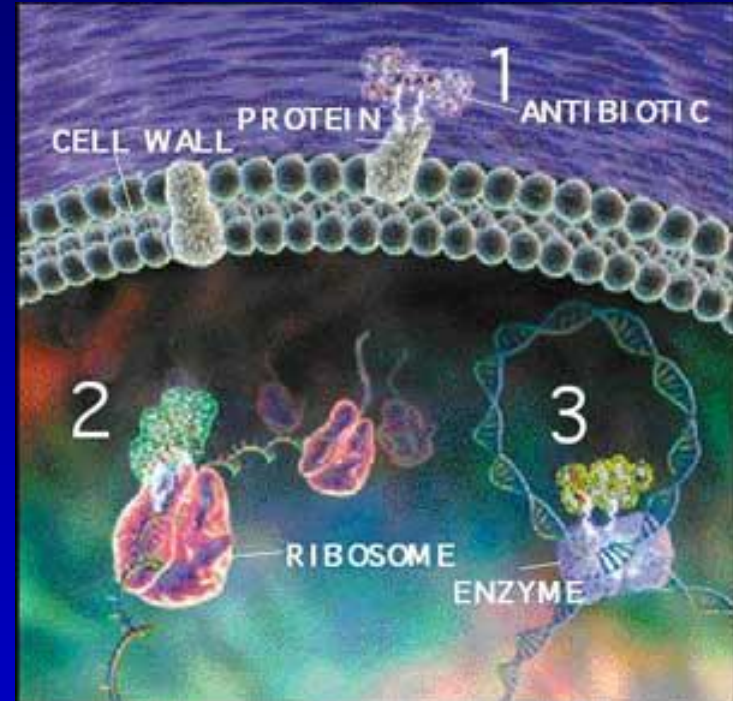


Základná terminológia

- **antibakteriálne spektrum**
- **MIK**
- **rezistencia**
- **dysmikróbia**
- **superinfekcia**
- **baktericídny efekt**
- **bakteriostatický efekt**

Mechanizmy účinku

- zásah do syntézy bunkovej steny (β -laktámy, vankomycín) a ovplyvnenie bunkovej membrány (polymyxíny)
- zásah do syntézy bielkovín (CMP, TTC, AMG, makrolidy)
- zásah do intermediárneho metabolizmu (sulfonamidy) a metabolizmu nukleových kyselín (rifampicín, chinolóny)

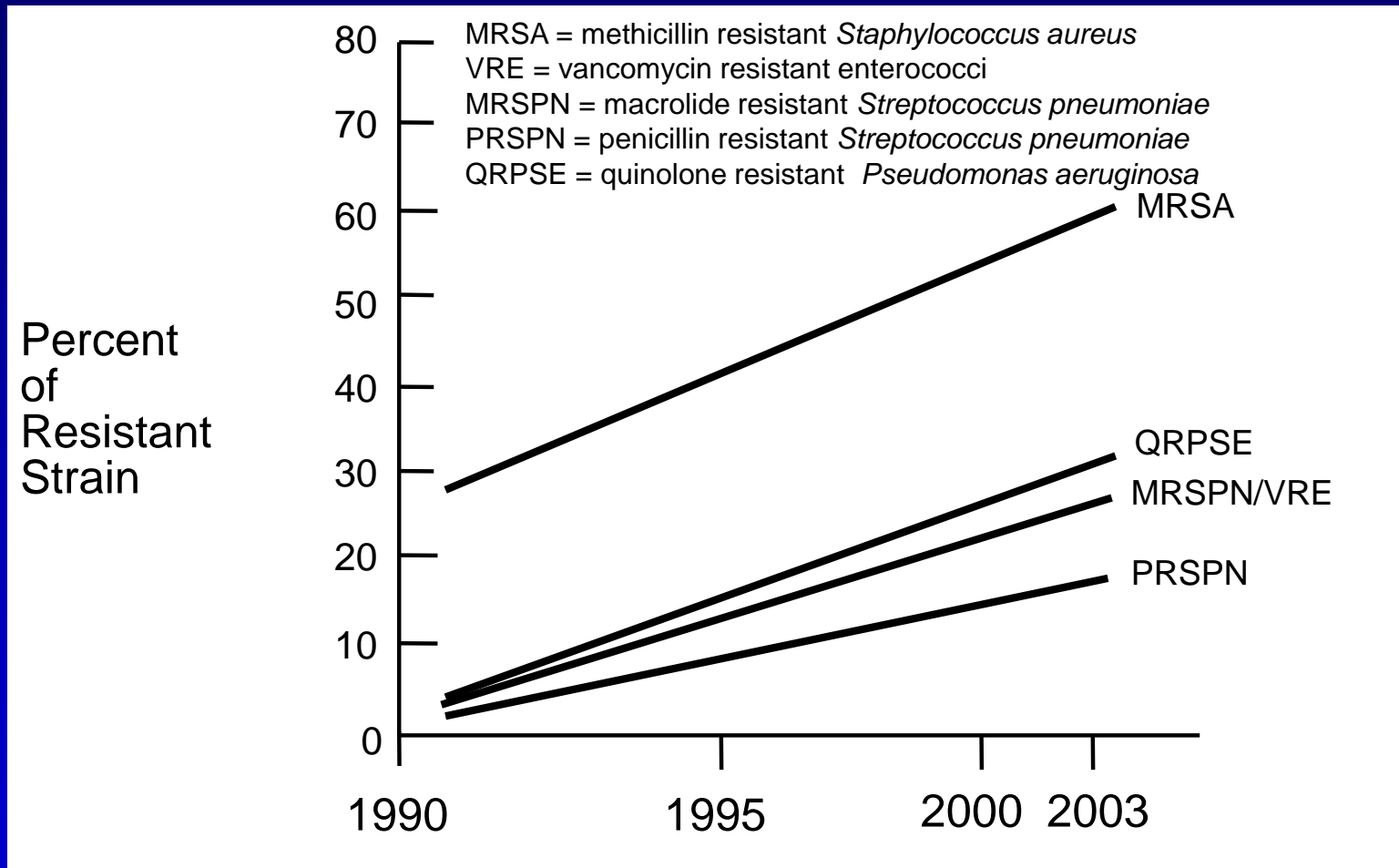


Mechanizmy rezistencie

- enzýmy
- zmena permeability bunkovej steny
- ↑ syntéza antagonistu (kys. listová)
- zmena štruktúry väzbového miesta (PBP)



Rezistencia - tendencia



Najzávažnejšie toxické prejavy ATB

myelosupresia (*CMP*)

hematotoxicita (*sulfonamidy*)

hepatotoxicita (*makrolidy*)

nefrototoxicita (*aminoglykozidy*)

ototoxicita (*aminoglykozidy*)

neurotoxicita (*anti-TBC*)

Iné nežiaduce prejavy

alergia (β -laktámy)

dysmikróbia (*širokospektrálne ATB*)

superinfekcia (*širokospektrálne ATB*)

Jarisch-Herxheimer (*PNC*)

sy Hoigné (*PNC-retard*)

Nicolauov sy (*PNC-retard*)

Alergia na PNC



Kombinácie ATB

Ciele:

- zlepšenie terapeutického efektu
 - zníženie výskytu NÚ
- predchádzanie vzniku rezistencie

Bakteriostatické (s rýchlym nástupom účinku)

+

baktericídne



Nevhodné !

(existujú výnimky)

Zásady ATB terapie

- primárny fokus inf.
- možný inf. agens
- citlivosť mikroorg.
- variabilita odpovede pacienta
- kinetika a penetrácia
- hospitalizácia
- NÚ ATB
- stav eliminačných orgánov
- včasné zahájenie terapie
- pravidelné dávkov.
- optimálna dĺžka ter.
- neopakovať terapiu
- cena ATB

Záver

- **Minulosť**

ATB – obrovský pokrok v terapii bakteriálnych ochorení, záchana miliónov životov

- **Súčasnosť**

Zvyšovanie rezistencie a pokles produkcie ATB – redukcia účinnosti antibakteriálnej terapie

- **Budúcnosť**

Je potrebné zavádzať nové ATB aktívne aj proti neproliferujúcim mikroorganizmom

β - laktámové ATB

Penicilíny

- základné PNC
- protistafylokokové
 - aminoPNC
 - karboxyPNC
- acylureidoPNC

Cefalosporíny

- I. -
- II. -
- III. -
- IV. -
- V. -

- generácia

Ostatné

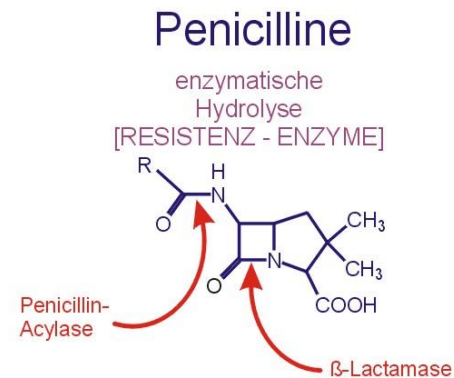
- karbapenémy
- monobaktámy
- inhib. β -laktamáz

Penicilíny (baktericídne)

- *Penicillium notatum*

- kyselina

6-aminopenicilánová



Základné PNC



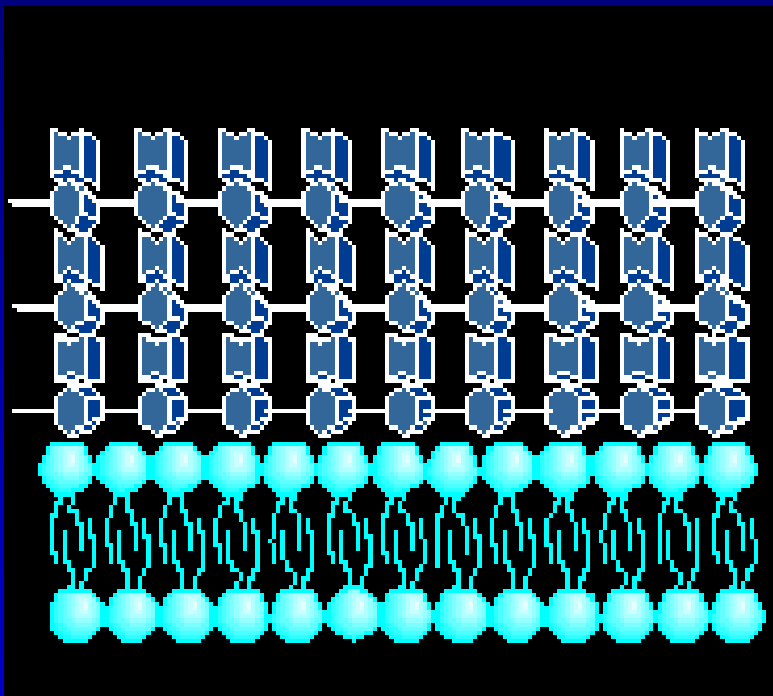
- *benzylpenicilín – PNC G*
- *prokaín-benzyl-PNC*
- *benzatín-PNC*



- *fenoxymetyl-PNC*
- *penamecilín*

Mechanismus účinku

- Gram +

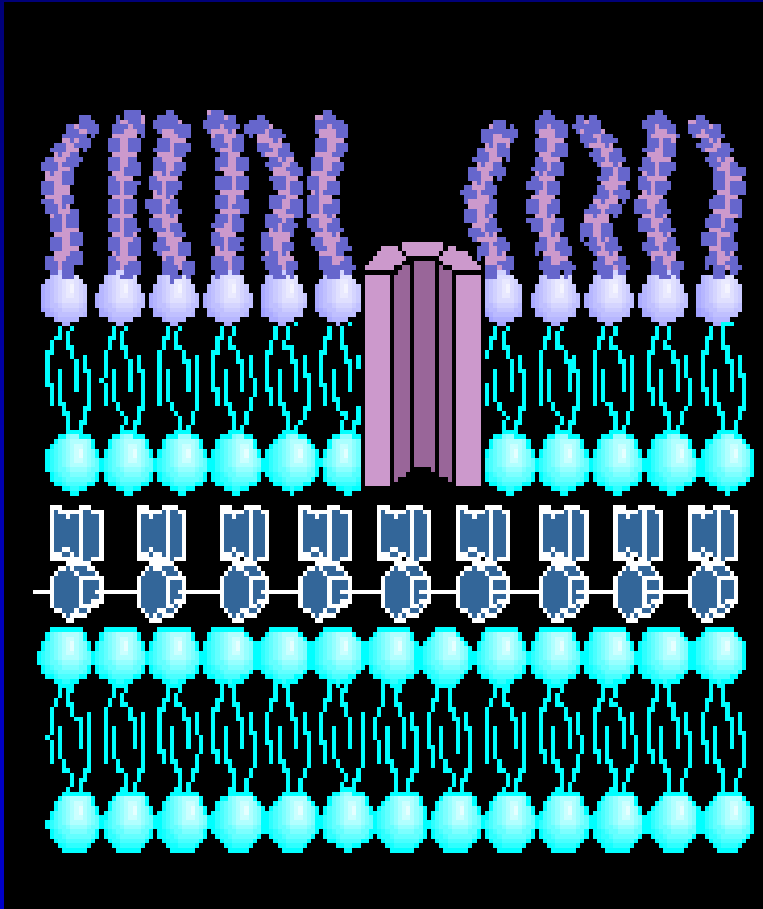


← peptidoglykán

← PBP

← lipidická dvojvrstva

Mechanismus účinku



- Gram -

← LPS a lipidy

← membrána a poríny

← peptidoglykán

← PBP

← membrána

Farmakokinetika



- **i.v.** *benzylpenicilín – PNC G*
- **i.m.** *Pk-PNC, benzatín-PNC*
- **len extracelulárna distribúcia**
- **renálna exkrécia aktívnej látky**
(probenecid)
- acidostabilné
- nekompletná absorpcia (60%)
- hydrolytické štiepenie, aktivácia, predĺžený účinok
(penamecilín)

Antimikrobiálne spektrum

- **gram + koky**
(*St. pyogenes*, *St. viridans*,
St. pneumoniae)
- **stafylokoky**
(β -laktamázo-negatívne)
- **gram + bacily**
(*B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *L. monocytogenes*, *C. perfringens* a *tetani*)
- **gram – bacily**
(*Pasteurella*)
- **spirochéty**
(*Treponema*)
- **borélie, leptospiry**



Nežiaduce účinky



- anafylaxia
- Jarisch-Herxheimer
- sy Hoigné
- neurotoxicita
- alergia
- tehotenstvo a laktácia
nie sú
kontraindikáciami

Protistafylokokové PNC (penicilinázo-rezistentné)



- ***meticilín*** (acidolabilný)
- ***oxacilín***
- ***kloxacilín***
- ***dikloxacilín***
- acidostabilné
- absorpcia v závisl. od látky
- silná väzba na alb.
- dobrá difúzia do parenchym. org.
- zlý prechod cez hem./encef. bariéru

Protistafylokokové PNC (penicilinázo-rezistentné)

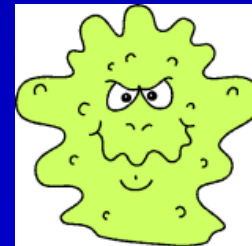
Citlivosť:

- *stafylokoky*
(β -laktamázo-pozitívne)



Rezistencia:

- *enterokoky*
- gram - baktérie



Amino-PNC

(penicilinázo-labilné)



- *ampicilín*
- *amoxicilín*
- kombinácia s kys. klavulánovou
- acidostabilné
- absorpcia variabilná
- nízka väzba na alb.
- dobrá difúzia do zápalených tkanív
- dobrá koncentrácia v žlči
- mierna nefrotoxicita

Amino-PNC

(penicilinázo-labilné)

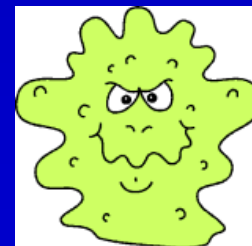
Citlivost':

- gram + koky
- enterokoky
- gram – koky
(*N.meningitis* a *gonorrhoeae*)
- *H. influenzae*
- aeróbne gram –
bacily (*E.coli*, *Salmonella*,
Shigella)



Rezistencia:

- *enterobacteriaceae*
 - *stafylokoky*
(β -laktamázo-pozitívne)
 - *Pseudomonas*
 - *B. fragilis*



Karboxy-PNC

(antipseudomonádové PNC)



- *karbenicilín*
 - *tikarcilín*
- kombinácia s kys. klavulánovou
- *Pseudomonas*
- *Proteus*
- anaeróby
- ťažké infekcie
- septikémie
- meningitis
- endocarditis
- inf. urogenitálne a respiračné

Acylureido-PNC

(rozšírené spektrum voči gram – bacilom)



- *piperacilín*
 - *azlocilín*
- kombinácia s tazobaktamom
- *gram + koky*
- *gram - baktérie*
- *Pseudomonas*
- ťažké infekcie
- septikémie
- meningitis
- endocarditis
- inf. brušnej dutiny
- pneumónie

Karbapenémy

(β -laktámy s najširším spektrom)



- *imipeném*
- kombinácia s cilastatínom (inhibítor renálnej dehydropeptidázy)
- dobrý prienik do tkanív
- dobrá difúzia cez hemat./encef. bariéru
- renálna exkrécia- 70% aktívnej látky
- zvyšok metabolizovaný

Karbapenémy

(β -laktámy s najširším spektrom)

- gram + koky, *stafylokoky* aj
produkujúce penicilinázu
- *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*
 - gram – aeróby
 - enterobaktérie
 - anaeróbné baktérie

Monobaktámy



- ***aztreonam***
- dobrý prienik do tkanív a telesných tekutín
- dobrá difúzia cez hemat./encef. bariéru
- dobrý prienik do kostí
- renálna eliminácia

Monobaktámy

Citlivost':

- **exkluzívne gram – aeróbne baktérie**

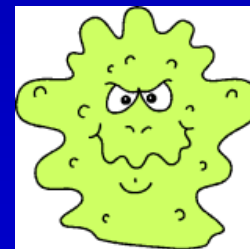
(*N.meningitis a gonorrhoeae, H. influenzae*)

- **aeróbne gram – bacily** (*E.coli, Salmonella, Shigella*)
- ***Pseudomonas aeruginóza***



Rezistencia:

- ***gram + baktérie***
- ***anaeróby***



Inhibítory β -laktamáz

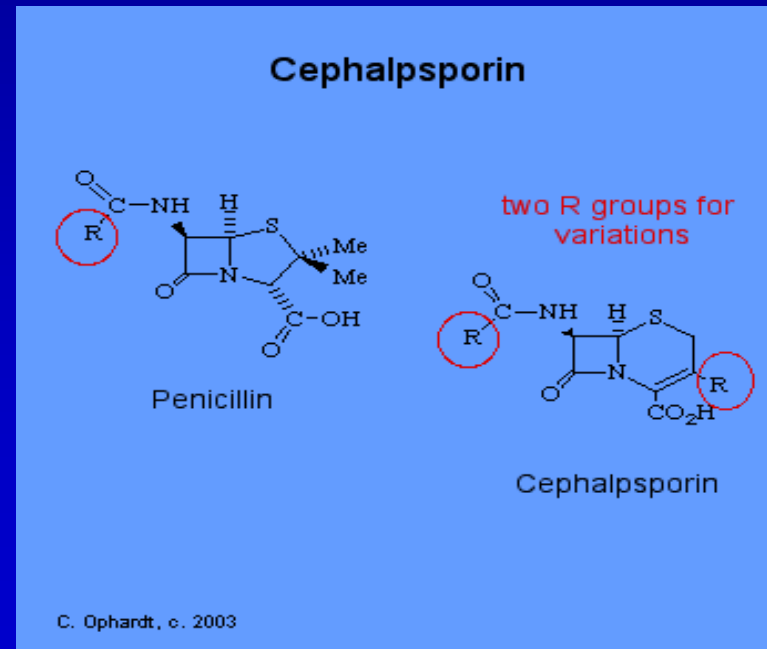


- *kys. klavulánová*
 - *sulbaktam*
 - *tazobaktam*
- ireverzibilná inhibícia
- kombinácia s β -laktámovými ATB
- rovnaká kinetika a penetrácia do tkanív
- bez antimikrobiálnej aktivity

Cefaloporíny (baktericídne)

- *Acremonium chrysogenum*

- kyselina 7-
aminocefaloporánová



Cefalosporíny

Generácia	Spektrum aktivity		Beta Lactamase Stability
	G ⁺	G ⁻	
I.	+++	+/-	rýchlo hydrolyzované
II.	++	+	+
III.	+/-	++	++
IV.	+++	+++	+++

Cefalosporíny I. generácie

- *cefazolín*
- *cefalotín*



-
- *cefalexín*
 - *cefadroxil*



- dobrá absorpcia p.o.
- vyššie hladiny a účinnosť parent.
- renálna eliminácia aktívnej látky
- alergie, flebitídy, krvotvorba

Cefalosporíny I. generácie

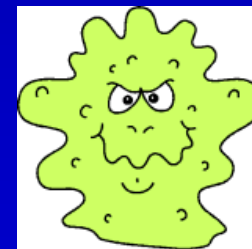
Citlivosť:

- vysoká účinnosť
gram + koky
- odolnosť voči β -
laktamázam
stafylokokov



Rezistencia:

- *gram - baktérie*
- slabá odolnosť
voči β -laktamázam
gram - baktérií



Cefalosporíny II. generácie

- *cefuroxim*
- *cefamandol*



-
- *cefuroxim-axetil*
 - *cefaklor*



- bežné gram – infekcie s dobrou citlivosťou
- renálna eliminácia 85-95% dávky (50% u *cefuroxim-axetilu*)
- riziko krvácania (*cefamandol*)

Cefalosporíny II. generácie

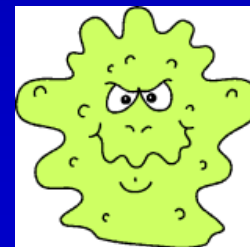
Citlivosť:

- vysoká účinnosť *gram + koky*
- dobrá účinnosť na niektoré *gram - baktérie*



Rezistencia:

- *Proteus vulgaris*
- *Providencia spp.*
- *Serratia spp.*



Interakcie CFS - warfarín

- ❑ **2. generčné CFS - cefamandol, cefotetan a cefoperazon - majú N-methyltiotetrazólový (NMTT) bočný reťazec. NMTT môže:**
 - ❑ **disociovať z liečiva a kompetitívne inhibovať účinok vit. K – krvácanie, predĺženie protrombínového času**
 - ❑ **disulfiram-like reaction na alkohol**

Cefalosporíny III. generácie

- *cefotaxim*
- *ceftrizoxim*
- *ceftriaxom*
- *ceftazidín*



-
- *cefixim*
 - *ceftibutem*
 - *cefetamet-pivoxil*



- zriedkavé gram – inf.
- zmiešané gram – a +
- gram – meningitídy
- ťažké infekcie pseudomonádové
- závažné infekcie *Haemophilus inf.*
- **renálna eliminácia v závislosti od látky**
- **pseudomembránózna kolitída, krvácanie, alergia**

Cefalosporíny III. generácie

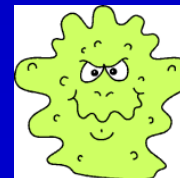
Citlivosť:

- nižšia účinnosť:
gram + koky
- najvyššia účinnosť
na *gram – baktérie*
 - väčšina
pseudomonád



Rezistencia:

- *Klebsiella pneumoniae*
(produkuje cefotaximázy)
- niektoré *E.coli*,
Proteus mirabilis,
Salmonella spp.
(chromozómovo kódované
 β -laktamázy)



Cefalosporíny IV. generácie



- *cefpirom*
- *cefepim*

- vysoká účinnosť
gram + aj gram –
- *Pseudomonas aer.*
- *enterobacter spp.*
a citrobacter spp.
rezist. na III. gen.



Cephalosporíny V. generácie

- Ceftarolin

Schválený na terapiu nozokomiálnych nákaz spôsobených citlivými G- a G+ baktériami vrátane MRSA/VRSA

Širšie spektrum voči G+ ako iné CFS



Wrest

ATTACK OF THE KILLER

WARRIORS



ONLY ONE MAN (and his team) CAN SAVE US
SYLVESTER STALLONE IS: THE CONSULTANT IN COMMUNICABLE DISEASE CONTROL

Careers : Become a Microbiologist.