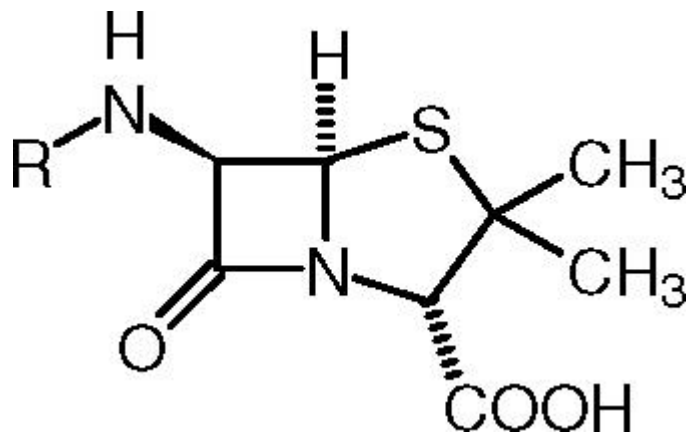


# Beta-laktamová antibiotika pohled infektologa



Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK

Nemocnice Na Bulovce, Praha

e-mail: [benes.infekce@seznam.cz](mailto:benes.infekce@seznam.cz)

Ostrava, 21. 1. 2015

# Rozdělení antibiotik

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(peptidoglykanu)
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
- E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Rozdělení antibiotik

**A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny**  
(peptidoglykanu)

beta-laktamy

peniciliny

cefalosporiny

monobaktamy

karbapenemy

glykopeptidy

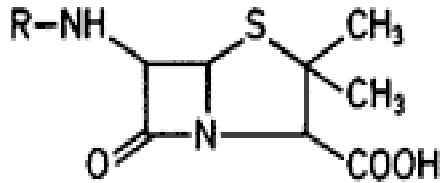
B) ATB inhibující metabolismus DNA

C) ATB inhibující proteosyntézu

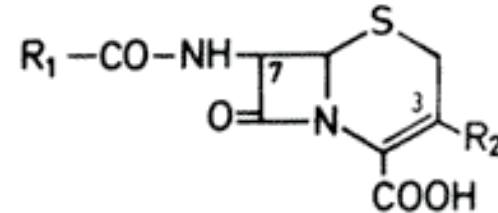
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

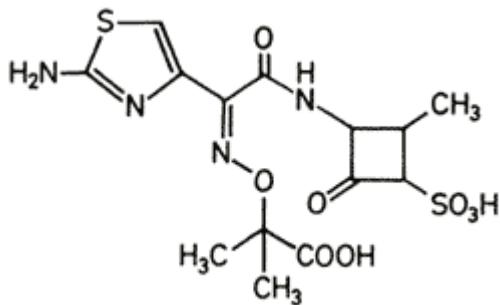
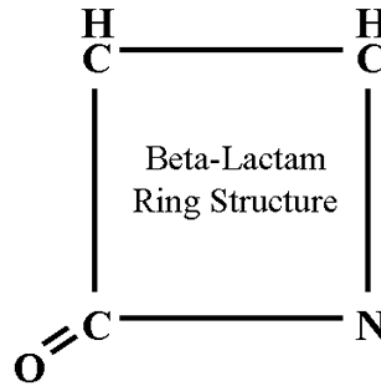
# Beta-laktamy



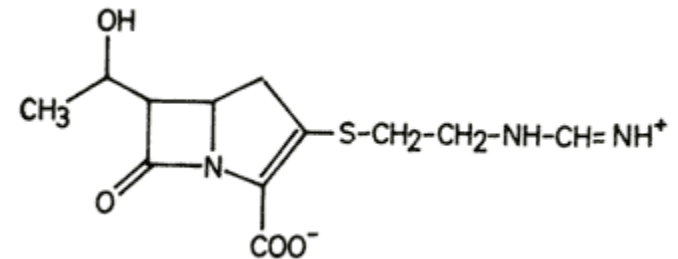
peniciliny



cefalosporiny

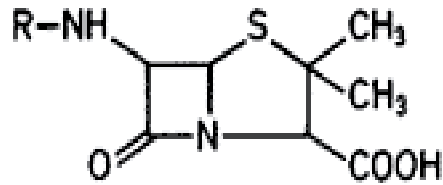


aztreonam

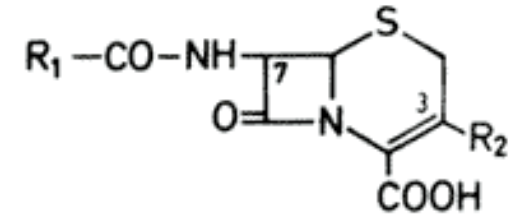


imipenem

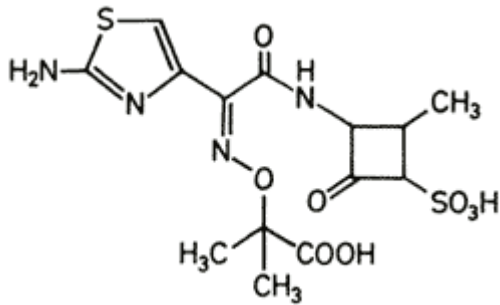
# Beta-laktamy



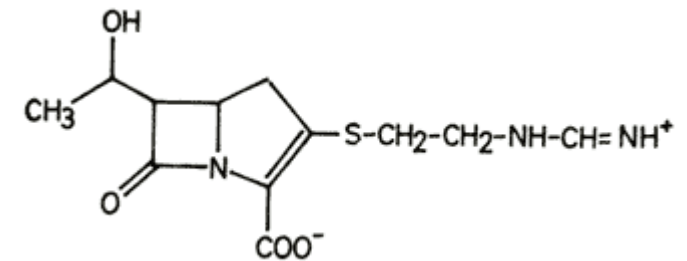
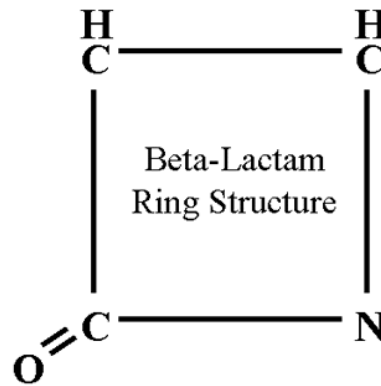
peniciliny



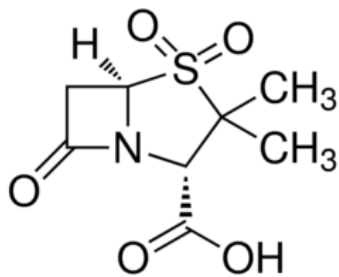
cefalosporiny



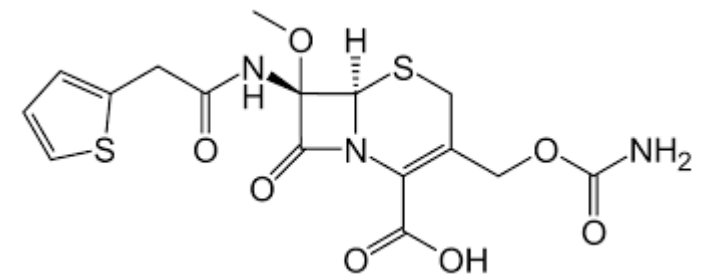
aztreonam



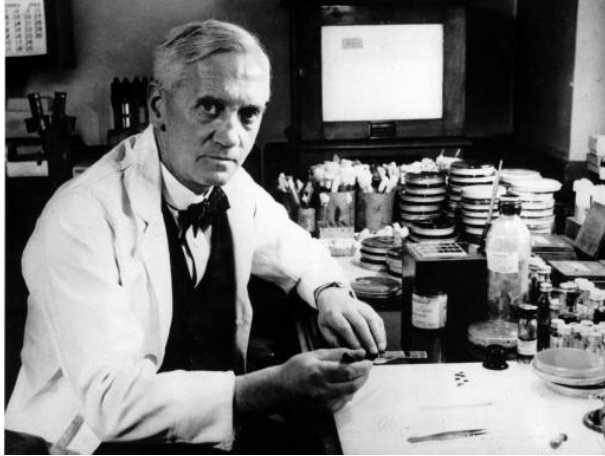
imipenem



sulbaktam

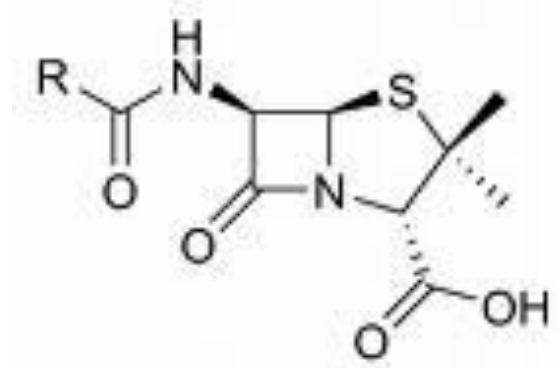


cefamyciny: cefoxitin



# Penicilin

razantní účinek  
baktericidní  
netoxické ATB



terapeutická šíře: léčba angíny  
erysipel  
endokarditida

1,5 mil.j./den  
6-12 mil.j.  
12-30 mil.j.

G+ koky: streptokoky, pneumokoky, enterokoky

G+ tyčinky: *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *L. monocytogenes*

G- koky: neisserie

ostatní: anaerobi, spirochety

# Penicilinová antibiotika

## Penicilin G

razantní a netoxický, ale ..

- úzké spektrum
- poločas 30 min
- rozklad v žaludku



## prodloužený účinek:

- prokainPNC
- benzatinPNC

## orální formy:

- penicilin V
- penamecilin

## protistafylokokové peniciliny

meticilin, nafcilin, oxacilin

## peniciliny s rozšíř. spektrem

(*E. coli*, hemofily, ..., enterokoky)  
ampicilin, amoxicilin

## protipseudomonádové peniciliny

CARB, TIC, AZL, MEZ  
piperacilin





# Beta-laktamová antibiotika: výhody

Působení na PBPs (inhibice transpeptidázové aktivity)

- **inhibice tvorby buněčné stěny**
  - baktericidní, rychlý účinek
  - účinek na množící se buňky
  - vhodné pro léčbu sepse
- **netoxičnost, minimum lékových interakcí**
  - všem druhům pacientů
  - velké terapeutické rozpětí

Stará ATB → levná

- **řada přípravků na výběr**
  - podle spektra účinku
  - podle farmakokinetiky



# Beta-laktamová antibiotika: limity

- účinek proti peptidoglykanu (x mykoplasmata, BK)
- krátký poločas, absence PAE
- polární molekula špatně proniká přes biolog. bariéry
  - špatné vstřebávání z GIT
  - omezený průnik do ložiska
  - minimální průnik do buněk
- bakterie se mohou adaptovat
  - beta-laktamázy (různé typy, oblíbené pro nenáročnost a snadný přenos)
  - změna PBP (u MRSA)
  - blokáda vstupu ATB (G- bakterie)
- alergizační potenciál (PNCs)



# ATB podle způsobu použití

cidní  
bb. stěna

DNA

statická  
proteosyntéza

AMG, VAN  
**PEN, CEF**  
COL, DAP

FQ  
RIF

KLI, MAC, AZI  
CMF, DOX, LNZ  
COT

jen ECT

vhodné pro  
léčbu sepse

distribuce

ECT+ICT

vhodné pro léčbu  
hůře dostupných infekcí

# Peniciliny vs. cefalosporiny

## PENs > CEFs

*S. aureus*, enterokoky, listerie  
efekt inokula (typicky u IE)  
→ PENs výhodnější u Gram+  
a u smíšených infekcí (anaer.)

## CEFs > PENs

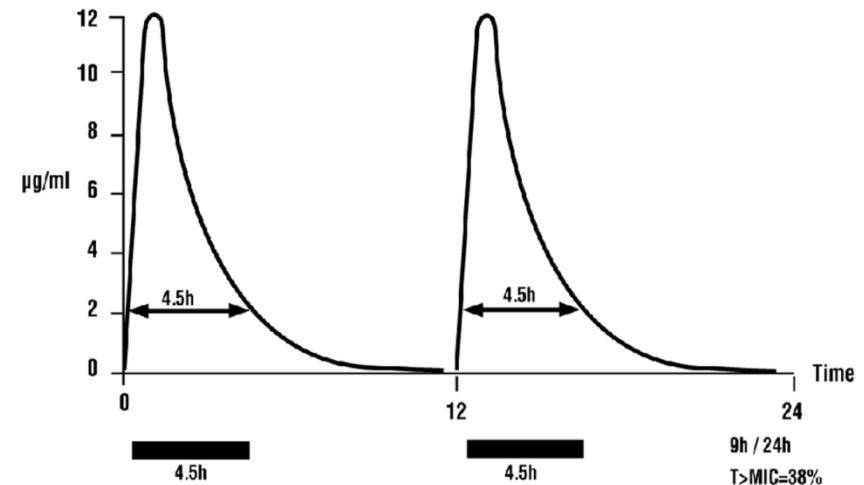
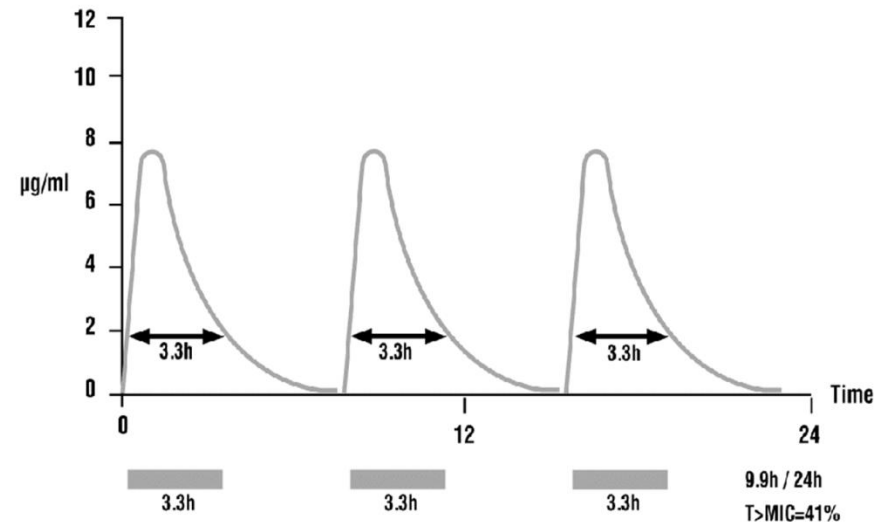
CEFs odolnější k  $\beta$ -laktamázám  
(rezistence obtížněji, ale je pak horší)  
některé CEFs mají výhodnější Pk

- cefadroxil, cefalexin: absorpce 100 %
- ceftriaxon:  $t_{1/2}$  7-8 hod
- cefoperazon: vyluč. žlučí 70 %
- CTX, CTR, CTZ: průnik do CSF

CEF I.	$\leq$ PNC + OXA
CEF II.	$\approx$ AMP, AMO $\pm$ INH
CEF IIIa (CTX, CTR)	$\approx$ ?
CEF IIIb (CTZ)	$\approx$ PIP $\pm$ INH

# Poznámky k dávkování

- účinek  $\approx t > \text{MIC}$ , bez PAE
- 40 % intervalu stačí u imunokompetentních, u sepse má být  $\geq 90\%$
- SPC je nepolehlivé u sepsí - rozvrácená imunita - jiná farmakokinetika
- Účinná koncentrace v krvi nezaručuje existenci účinné koncentrace v ložisku



*(Drusano & Craig 1997)*

# Poznámky k dávkování II.

- je nutné dodržovat intervaly mezi dávkami
- preferujeme časté nebo kontinuální dávkování  
OXA 12 g:  $6 \times 2\text{g} > 4 \times 3\text{g} > 3 \times 4\text{g}$
- kontinuální podávání:  
Začít nasycovací dávkou!  
např. MER 2g a pak infuze 2g/8hod  
vhodné i k zábraně indukované rezistence  
Nutný dávkovač – JIP  
Znát stabilitu ATB v roztoku ( $\approx T$ , ředění)  
Pozor na lékové interakce (např.  $\beta$ -laktamy + AMG)

# Poznámky k dávkování III.

Správné intervaly lze zčásti odvodit podle  $t_{1/2}$ :

. 30 min	á 3-4 hod	6-8x d.	PNC, OXA, CLT
. 1 hod	á 6 hod	4x d.	AMP,CTX,IMI,MER
. 1-2 hod	á 6-8 hod	3-4xd.	cefuroxim, CTZ
. 2 hod	á 8 hod	3x d.	cefoperazon
. 4 hod	á 12 hod	2x d.	ertapenem
. 8 hod	á 24 hod	1x d.	ceftriaxon

- Záleží na výšce peaku (z jaké hodnoty  $c_{max}$  klesá).
- U sepsí hyperkinetická cirkulace a také ↓albumin.

# Nežádoucí účinky beta-laktamů

- **alergie** (zvl. PENs: samotná ATB, metabolity, přímíseniny)
  - I. typu: IgE protilátky → anafylakt. šok, urtika
  - II. typu: IgG, IgM (haptén) → AIHA, cytopenie
  - III. typu: CIK → léková horečka
  - IV. typu: T-lymfo → kontaktní dermatitida
- **pseudoalergie**
  - exantém u mononukleózy ev. lymfatické leukémie
  - Hoigného syndrom (embolicko-toxická reakce)
  - exantémové onemocnění (6. nemoc)

Zkřížené alergie vzácně (nejspíš PENs a CEF I. gen)

**Desenzibilizace:** v USA po pozit. kožním testu  
test v EU není; možná sám senzibilizuje - ?  
aplikace ATB á 15 min: 0.01 mg → 0,02 → 0,04..



# Nežádoucí účinky beta-laktamů II.

- **vzácnější NÚ** (kromě nauzea, cefalea, ...)
  - nefrotoxita (první CEFs)
  - neurotoxita (vysoké dávky)
  - trombocytopenie, purpura, DIC
  - falešně pozit. Coombsův test, glykosurie
- **důsledky nadměrné účinnosti**
  - dysmikrobie, postATB kolitida
  - selhání orální antikoncepce
  - flebitidy a záněty v místě aplikace
- **lékové interakce**
  - antagonismus s TETs, SULF, CLMF, MAC
  - zvýšení hladiny warfarinu a metotrexátu

# Nejčastější chyby

(kromě „nízké dávky“, „příliš dlouhé intervaly“, „nedostatečná doba léčby“ atd.)

- Lékaři nerozlišují situace, kdy ATB pomáhá imunitě zdolat infekci, od stavů, kdy s imunitou nelze počítat.
- Antibiotika, která se používají na léčbu sepse, nejsou vždy vhodná pro zvládnutí ložiska infekce.
  - sepsе způsobená *S. aureus*: OXA, VAN
  - bronchopneumonie *S. aureus*: LNZ, KLI
- Chceme-li použít  $\beta$ -laktamové ATB k zahubení mikrobů v ložisku, potřebujeme vyšší dávkování než pro léčbu sepse.

# Nejčastější chyby II.

- Při kontinuálním podávání ATB je potřeba podat na úvod nasycovací dávku.
- U Gram+ infekcí, kde se v patogenezi významně uplatňují bakteriální exotoxiny (plynatá sněť, STŠ, nekrotizující stafylokoková pneumonie, streptokoková myonekróza), je potřeba podat kromě baktericidního  $\beta$ -laktamového ATB ještě i ATB inhibující proteosyntézu (KLI, LNZ).
- Při iniciální léčba komunitních infekcí není (zatím) potřeba používat karbapenemy.
- Kombinace  $\beta$ -laktamového ATB s inhibitorem  $\beta$ -laktamázy je zbytečná proti bakteriím, které  $\beta$ -laktamázu netvoří (streptokoky, pneumokoky, enterokoky).

# Použití beta-laktamů

Akutní infekce >> chronické infekce

Těžké infekce, sepse >> lehké a povrchové infekce

Nevhodné pro intracelulární infekce a pro lokální léčbu  
(senzibilizace, alergie)

Stále zůstávají  
nejdůležitějšími  
antibiotiky

Relativně pomalý  
nástup rezistence



# Použitá literatura

Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ: Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003.

Gallagher JC, MacDougall C: Antibiotic simplified. 3rd ed. Burlington: James and Bartlett Learning, 2014.

Lochmann Otto: Nežádoucí účinky antibiotik. Praha: Avicenum, 1990.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.

Modr Zdeněk: Antibiotika a chemoterapeutika. Praha: Lek Pharma, 1995.

Příborský Jan: Peniciliny. Praha: Maxdorf Jessenius, 2004.

Příborský Jan: Cefalosporiny. Praha: Maxdorf Jessenius, 1999.



děkuji za pozornost