

# Antibakteriální látky



Prezentace pro obor:

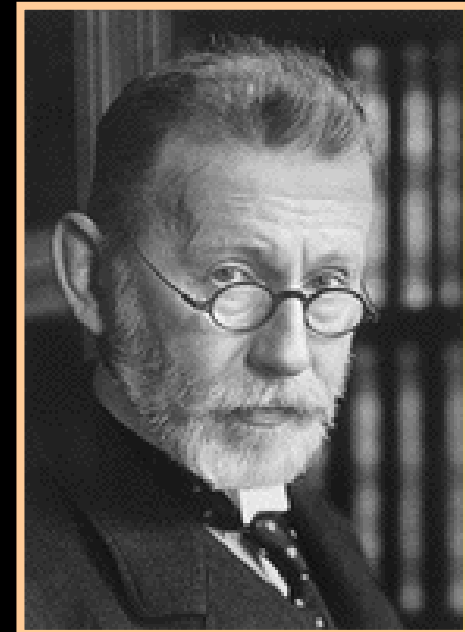
**Všeobecná sestra**

Jan Smíšek © ÚLM 3. LF UK 2008

# Paul von Ehrlich (1854 – 1915)



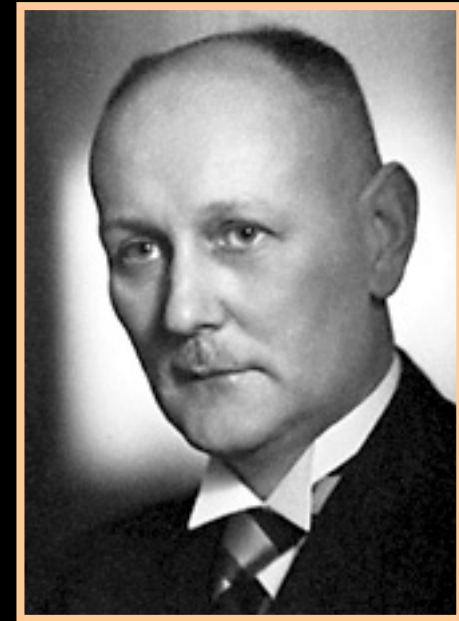
- **Autor termínu *chemoterapie***
- ***Teorie magické kulky***
- ***Přípravek bude selektivně zacílen na mikroorganismus bez vedlejší toxicity pro léčený makroorganismus***
- **Nobelova cena za medicínu 1908**
- **Salvarsan (1908)**



# Gerhard Domagk (1895 – 1964)



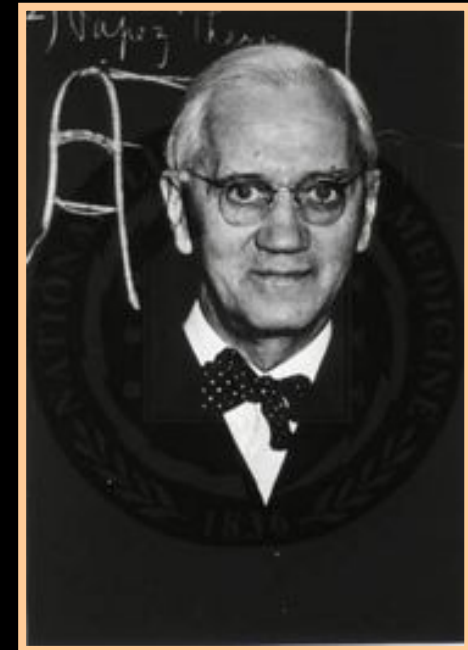
- Studie založené na práci P. Ehrlicha, užití chemických látek jako antibiotik
- Objevil sulfonamid Prontosil účinný proti streptokokům (1931)
- Nobelova cena za medicínu 1939



# Alexander Fleming (1881 – 1955)



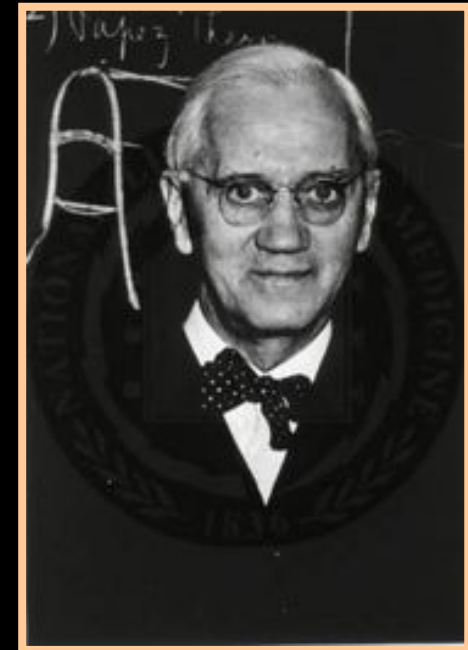
- V roce 1928 upozornil, že stafylokoky vytváří inhibiční zónu kolem plísně
- Izoloval extrakt z plísně *Penicillium* a přípravek pojmenoval penicilin
- Zjistil, že extrakt působí inhibičně na stafylokoky a všechny Gram pozitivní patogeny
- Výsledky publikoval v *British Journal of Experimental Pathology* v roce 1929



# Alexander Fleming (1881 – 1955)



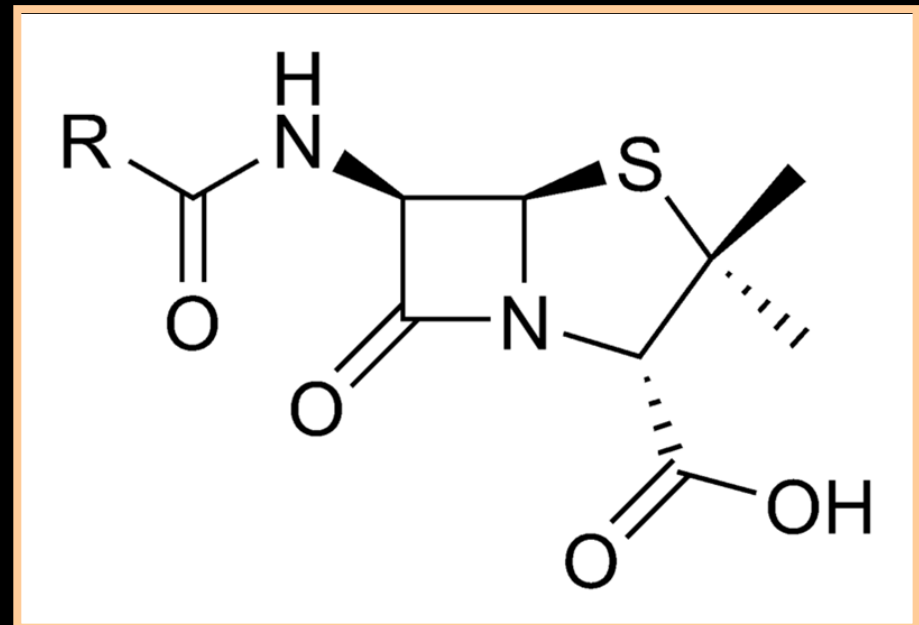
- Snažil se izolovat penicilin z plísně celkem 12 let až do roku 1940 a oslovoval ke spolupráci řadu chemiků, kteří by mu pomohli izolovat penicilin jako stabilní přípravek v účinné koncentraci
- Společně s chemiky Florey a Chainem obdržel Nobelovu cenu za medicínu v roce 1945
- Upozornil, že penicilin by se neměl používat pokud není jasně diagnostikována příčina choroby a neměl by se užívat v příliš malých dávkách nebo po příliš krátkou dobu



# Penicilin



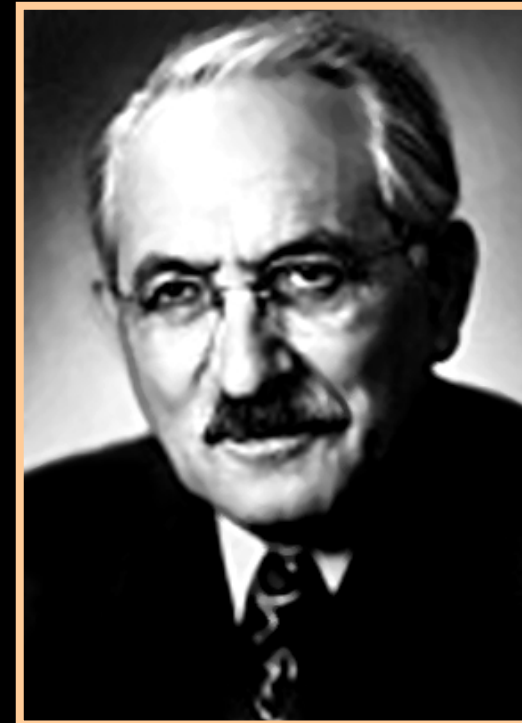
- **V roce 1940 Howard Florey, Ernst Chain & Norman Heatley objevili metodu izolace, koncentrace a masové produkce penicilinu**
- **Struktura penicilinu byla popsána E. Chainem a potvrzena Dorothy Hodgkinovou už v roce 1940**



# Selman Waksman (1888 – 1973)



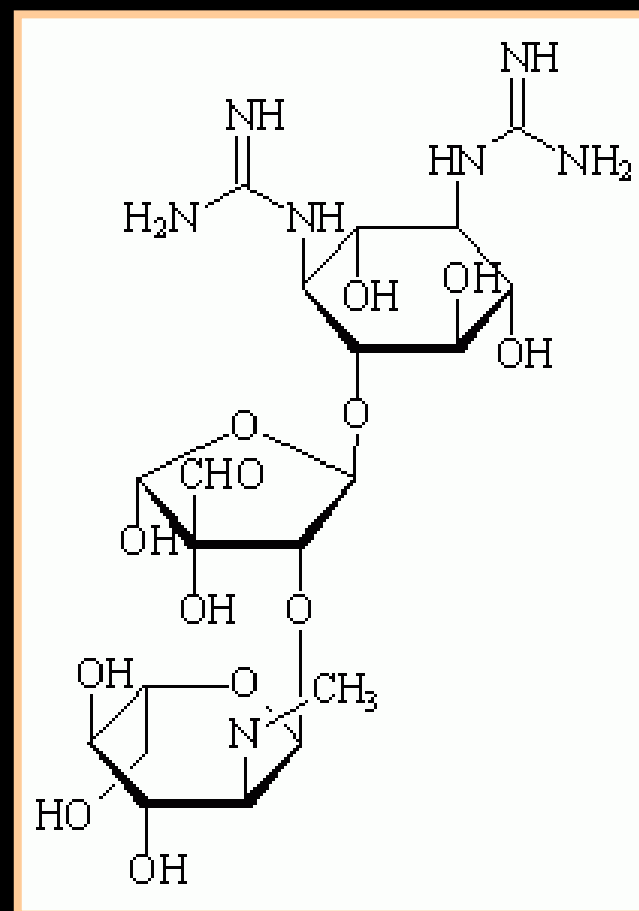
- První použil termín *antibiotic*
- V jeho laboratoři bylo objeveno přes 20 antibiotik
- Nobelova cena za medicínu 1952



# Streptomycin



- První antituberkulotikum
- Izolováno v roce 1943 v laboratoři Selmana Waksmana Albertem Schatzem
- Získán z *Streptomyces griseus*

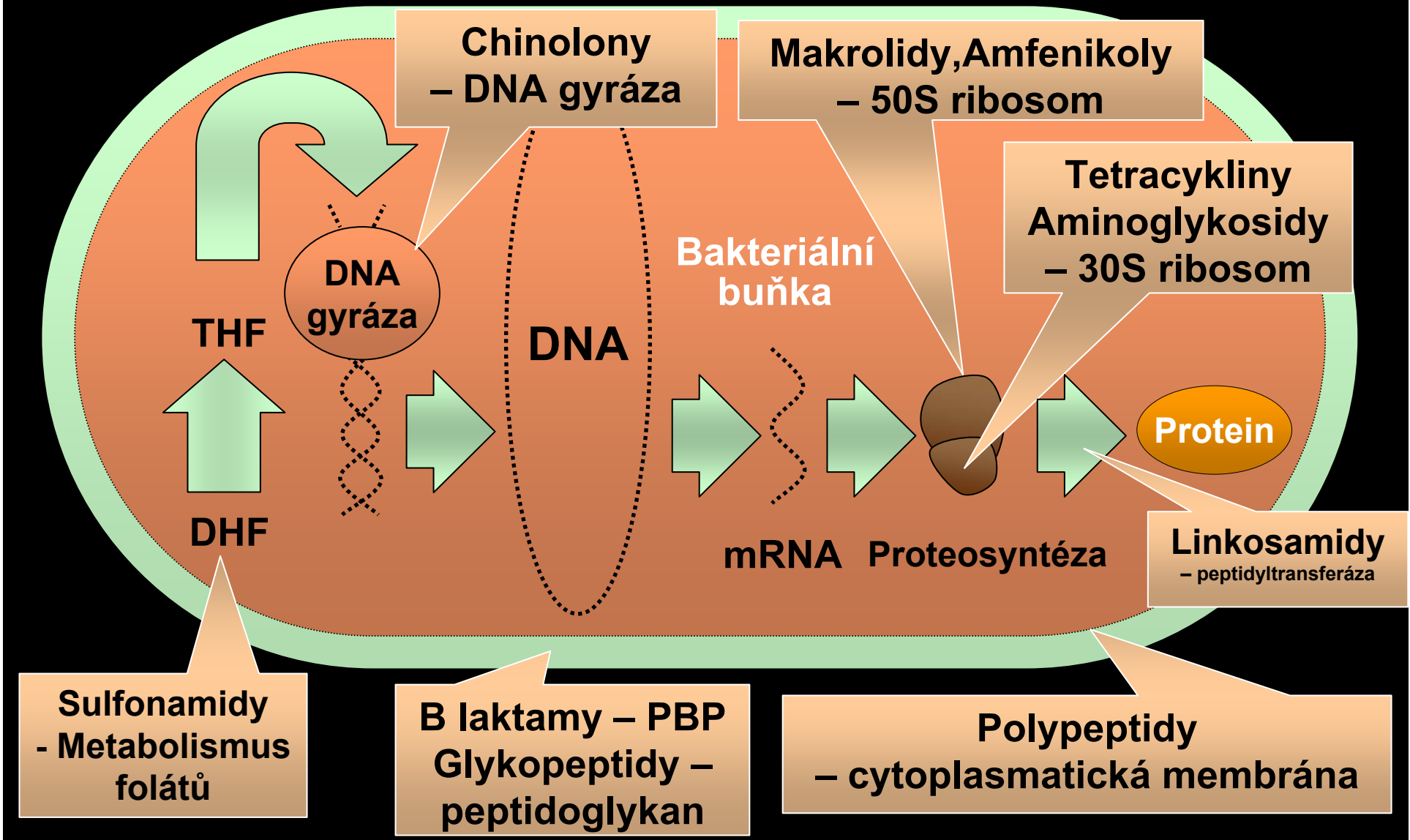




- **Objevy významných anti-bakteriálních látek**

Name	Date of discovery	Microbe
Penicillin	1929–40	<i>Penicillium notatum</i>
Tyrothricin {Gramicidin } {Tyrocidine }	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvin	1939	<i>Penicillium griseofulvum Dierckx</i>
	1945	<i>Penicillium janczewski</i>
Streptomycin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracin	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Chloramphenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polymyxin	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framycetin	1947–53	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Chlortetracycline	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cephalosporin C, N and P	1948	<i>Cephalosporium</i> sp.
Neomycin	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxytetracycline	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nystatin	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Erythromycin	1952	<i>Streptomyces erythreus</i>
Oleandomycin	1954	<i>Streptomyces antibioticus</i>
Spiramycin	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Novobiocin	1955	<i>Streptomyces spheroides</i>
		<i>Streptomyces niveus</i>
Cycloserine	1955	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
		<i>Streptomyces gaeryphalus</i>
Vancomycin	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Rifamycin	1957	<i>Streptomyces mediterranei</i>
Kanamycin	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Nebramycins	1958	<i>Streptomyces tenebraeus</i>
Paromomycin	1959	<i>Streptomyces rimosus</i>
Fusidic acid	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Spectinomycin	1961–62	<i>Streptomyces flavopersicus</i>
Lincomycin	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicin	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Josamycin	1964	<i>Streptomyces narvonensis</i> var. <i>josamyceticus</i>
Tobramycin	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>
Ribostamycin	1970	<i>Streptomyces ribosidificus</i>
Butirosin	1970	<i>Bacillus circulans</i>
Sissomicin	1970	<i>Micromonospora myosensis</i>
Rosaramicin	1972	<i>Micromonospora rosaria</i>

# Mechanismy účinku



# Vyšetření citlivosti



- Disková difuzní metoda v agaru
  - Inhibiční zóny
- Diluční metoda v bujónu
  - MIC
- Gradientová difuzní metoda v agaru
  - E test

# Disková difuzní metoda



- Disková difuzní metoda v agaru



# Zhotovení inokula



**Několik kolonií se sebere bakteriologickou kličkou z povrchu agaru**

# Zhotovení inokula



**Kolonie se suspendují do bujonu a turbidita se upraví podle zákalového standardu, odpovídající koncentraci  $10^8$  bakterií / ml**

# Očkování



**Vatový tampon se zvlhčí suspenzí bakterií, přebytečná tekutina se vytírá o hranu zkumavky a tamponem se naočkuje povrch Müller-Hintonova agaru**

# Disky s ATB



**Citlivost se vyšetřuje disky nasycenými antibiotiky. Disky jsou v plastických zásobnících**



# Disky s ATB



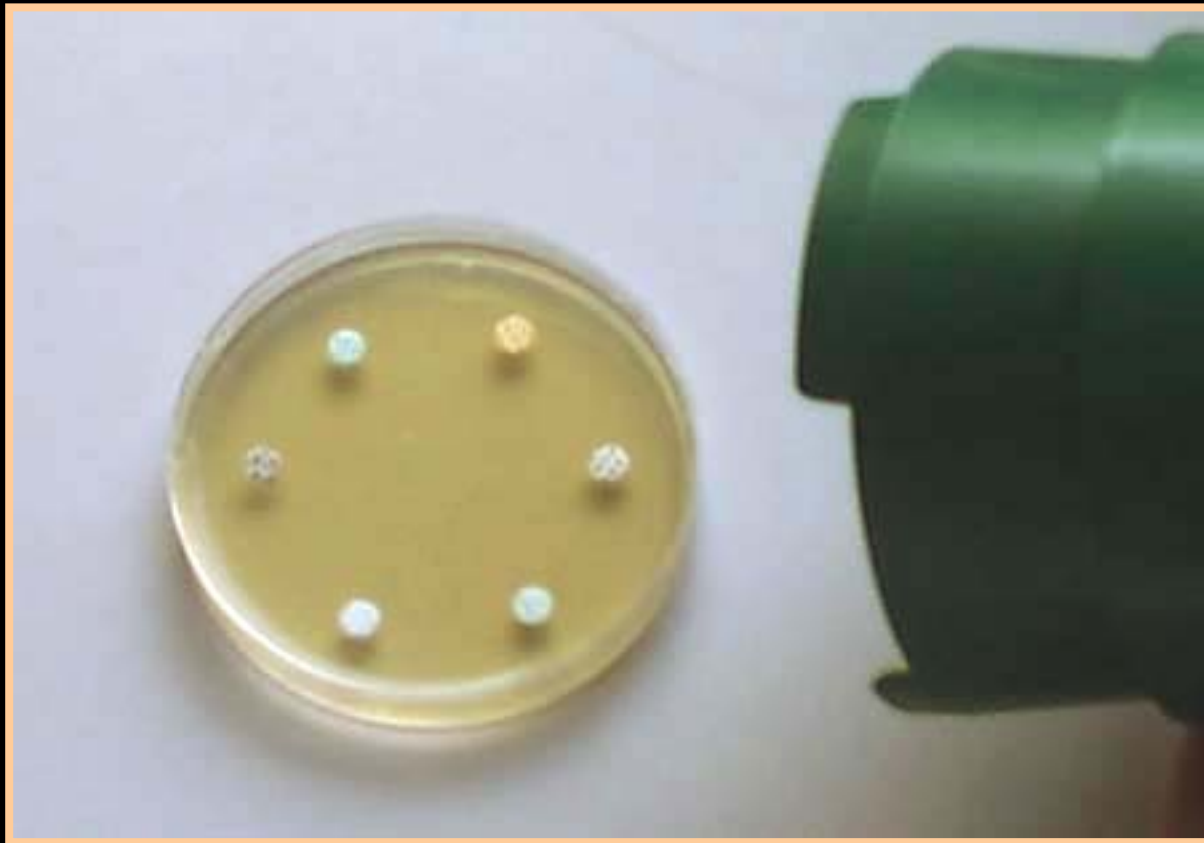
**6 zásobníků se vkládá do dispensoru**

# Disky s ATB



**Dispensor se přiloží na agarovou plotnu, stisknutím středového hmatníku se disky uvolní, naráz se tak umístí na povrch plotny 6 disků**

# Disky s ATB



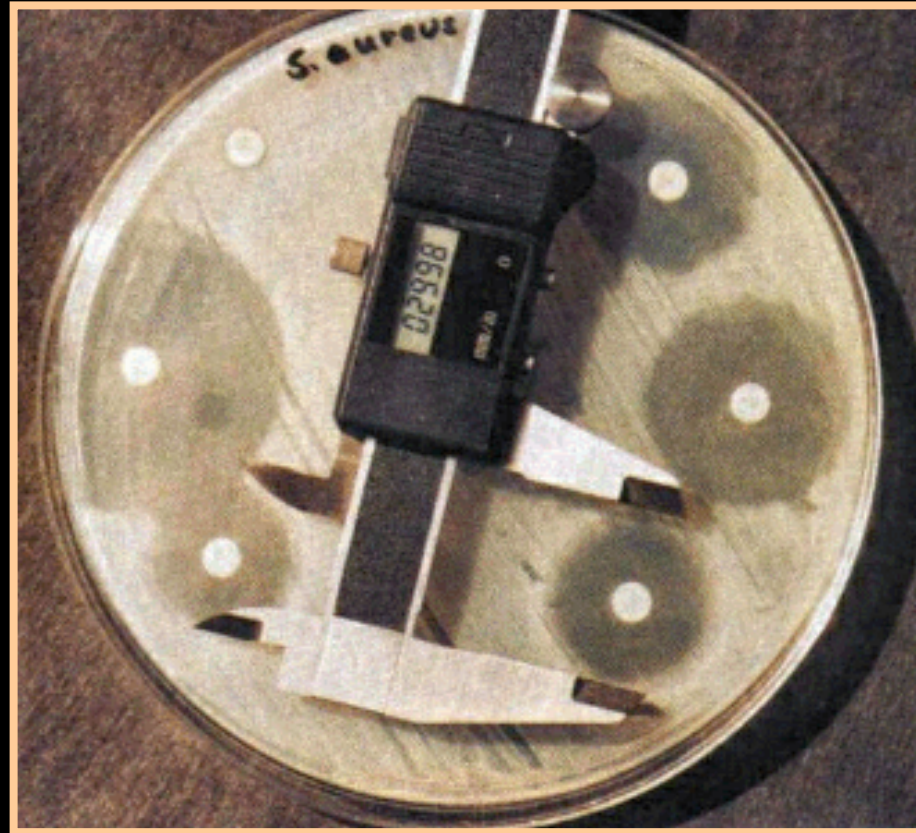
**Dispensor se přiloží na agarovou plotnu, stisknutím středového hmatníku se disky uvolní, naráz se tak umístí na povrch plotny 6 disků**

# Výsledky



Po inkubaci se citlivost projeví inhibiční zónou růstu, její průměr se měří v celých mm posuvným měřidlem, zda je mikrob citlivý nebo resistantní se rozhoduje podle standardních hodnot daných v tabulkách

# Měření výsledků



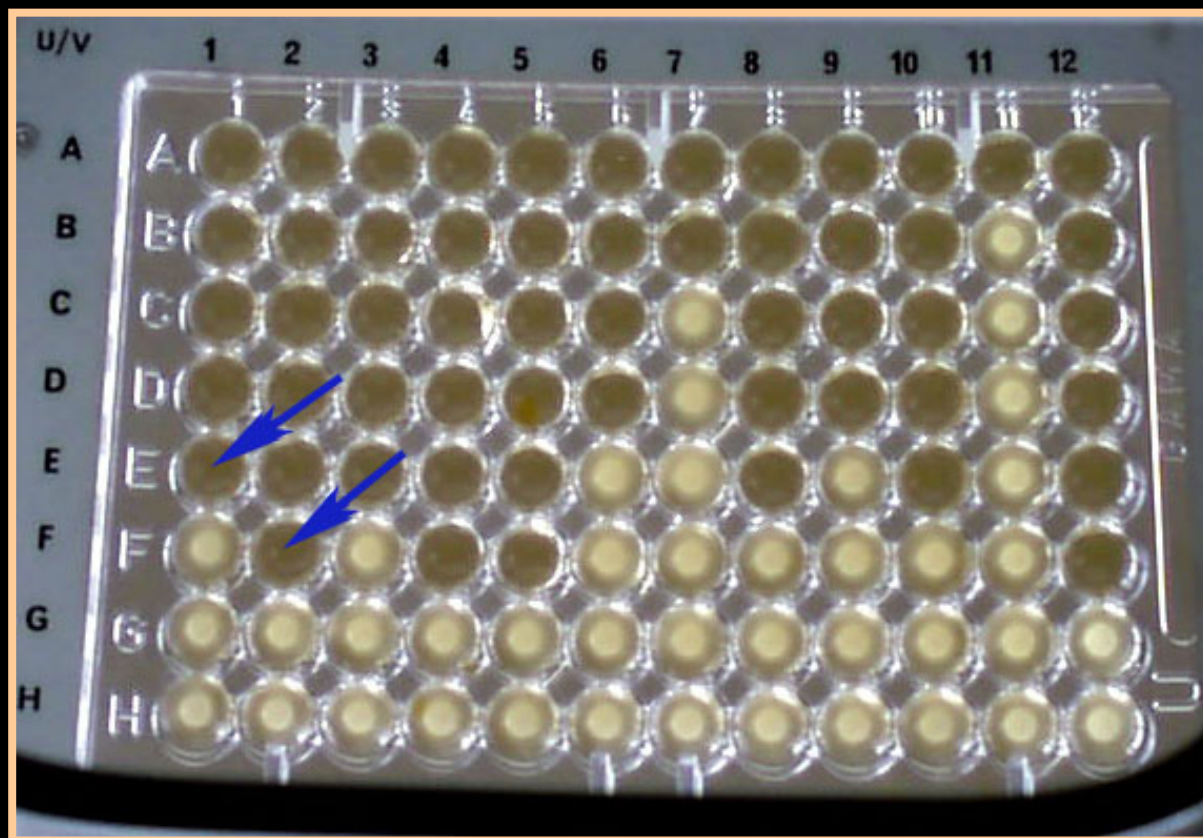
Po inkubaci se citlivost projeví inhibiční zónou růstu, její průměr se měří v celých mm posuvným měřidlem, zda je mikrob citlivý nebo resistantní se rozhoduje podle standardních hodnot daných v tabulkách

# Reprodukovatelnost



- Pro reprodukovatelnost a srovnatelnost výsledků je nutno přísně dodržovat standardní podmínky
  - Koncentraci inokula
  - Složení půdy
  - Tloušťky vrstvy agaru
  - Teplotu
  - Dobu inkubace
- Správné provedení se testují standardními testovacími kmeny

# MIC



Roztoky antibiotik jsou ve stoupajících koncentracích v sloupcích (1 až 12). Po naočkování a inkubaci se stanoví minimální inhibiční koncentrace (MIC). Růst se projevuje zákalem. MIC je nejnižší koncentrace, která již zabraňuje růstu (šipky k E1 a F1, analogicky další)

# E test



Primární měřenou hodnotou je kritická koncentrace antibiotika pro právě nulovou inhibiční zónu. Ta se pomocí vhodně umístěné stupnice převádí na přibližnou minimální inhibiční koncentraci - MIC. Etest je vynikajícím prediktorem MIC. Jeho širšímu používání brání vysoká cena.

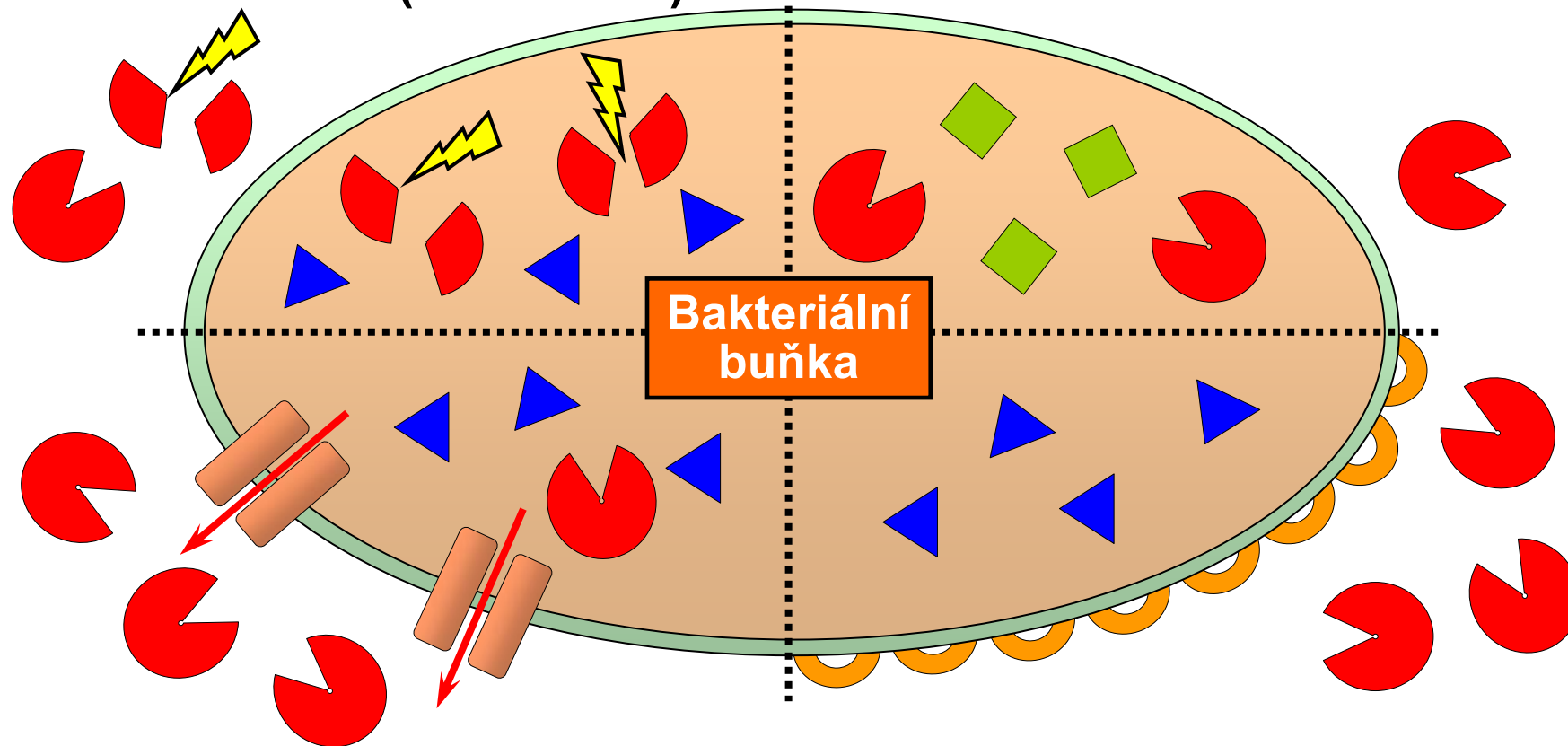


# Mechanismy rezistence



Aktivní rozklad (inaktivace)

Modifikace zásahového místa



Aktivní vypuzování (eflux)

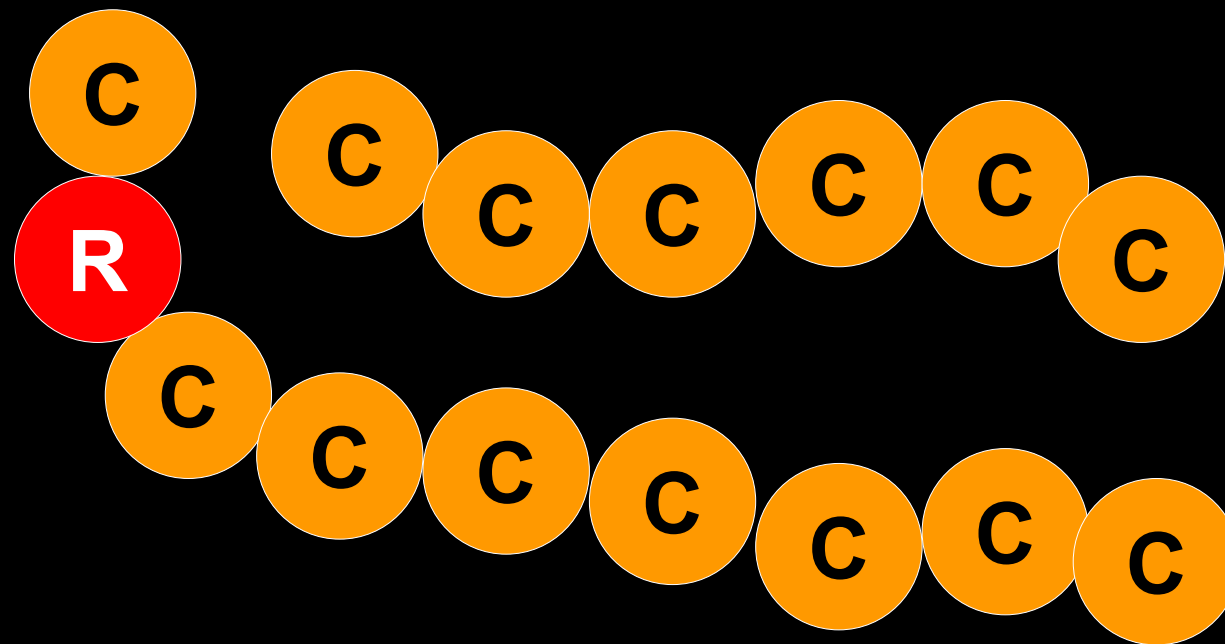
Snížená propustnost



# Vznik rezistence



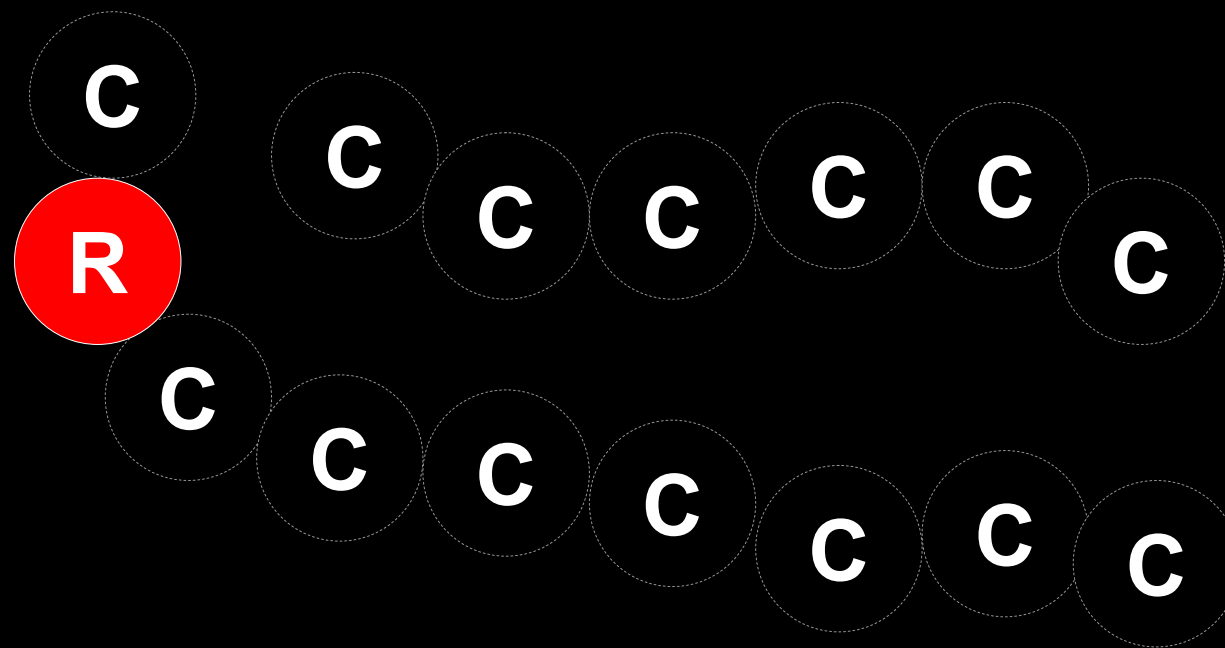
## Náhodná mutace



# Vznik rezistence



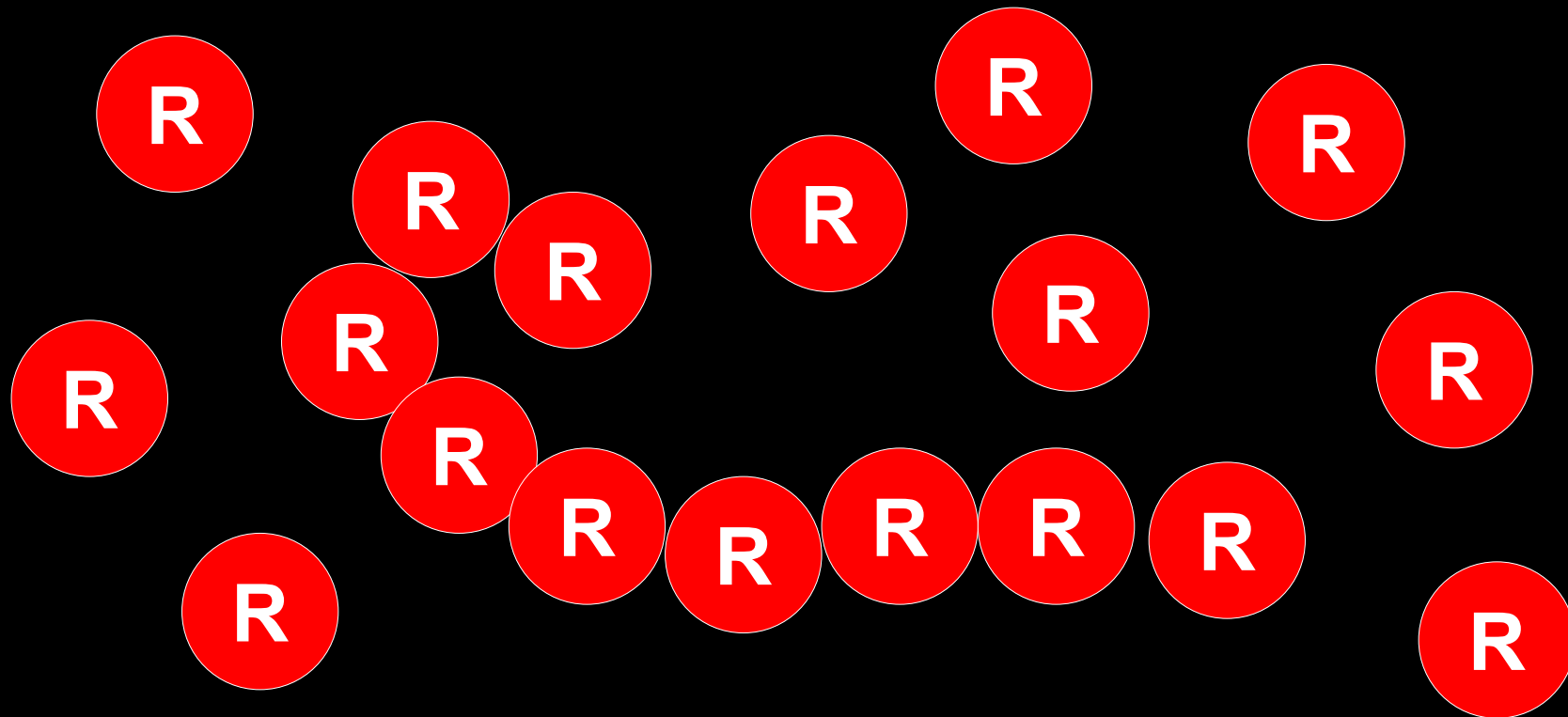
## Selekce antibiotikem



# Vznik rezistence



## Vzestup rezistentní populace

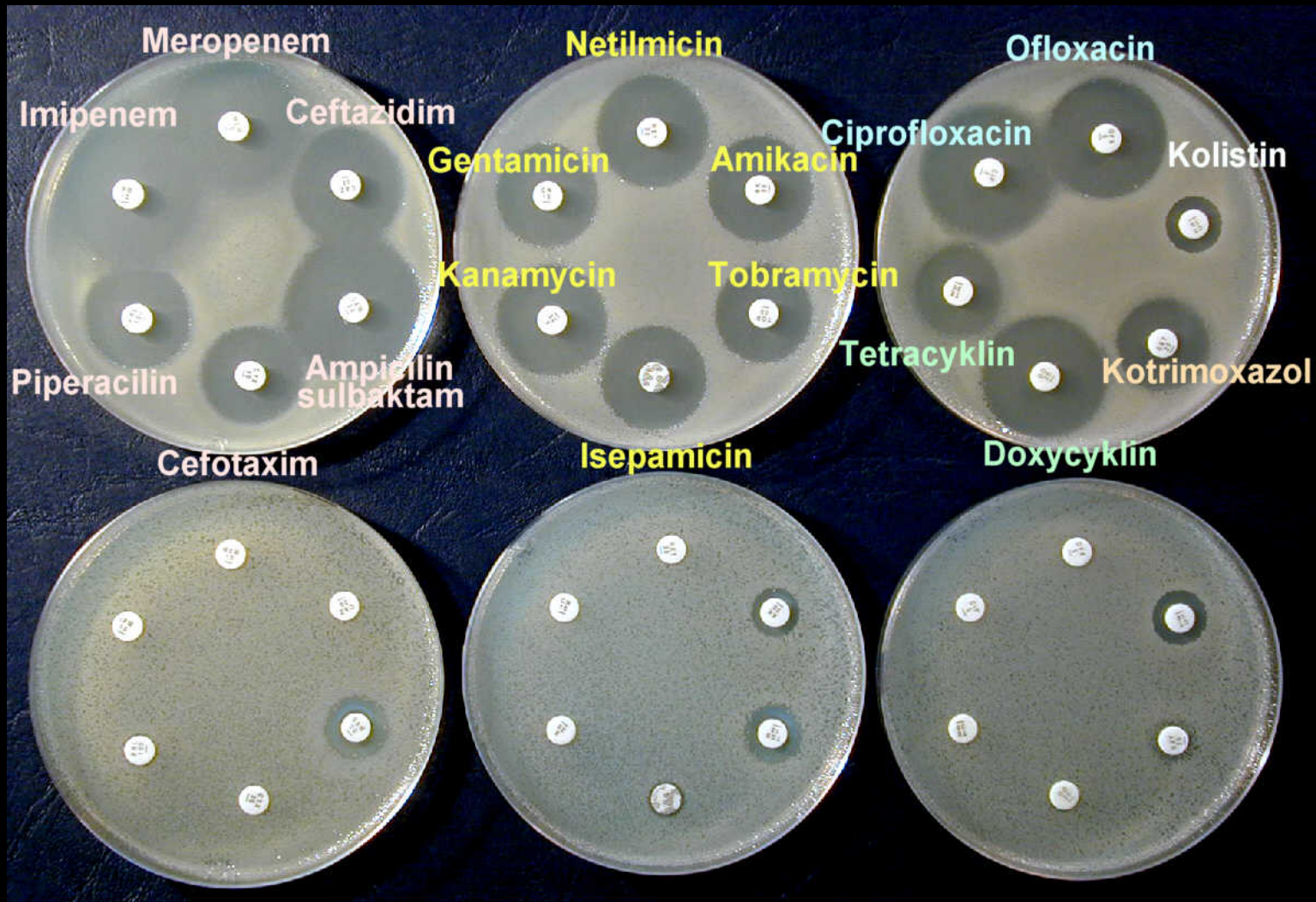


# Multirezistence

Přirozeně  
citlivý  
kmen



Multi-  
rezistentní  
kmen



**Gentamicin**

**Kanamycin**

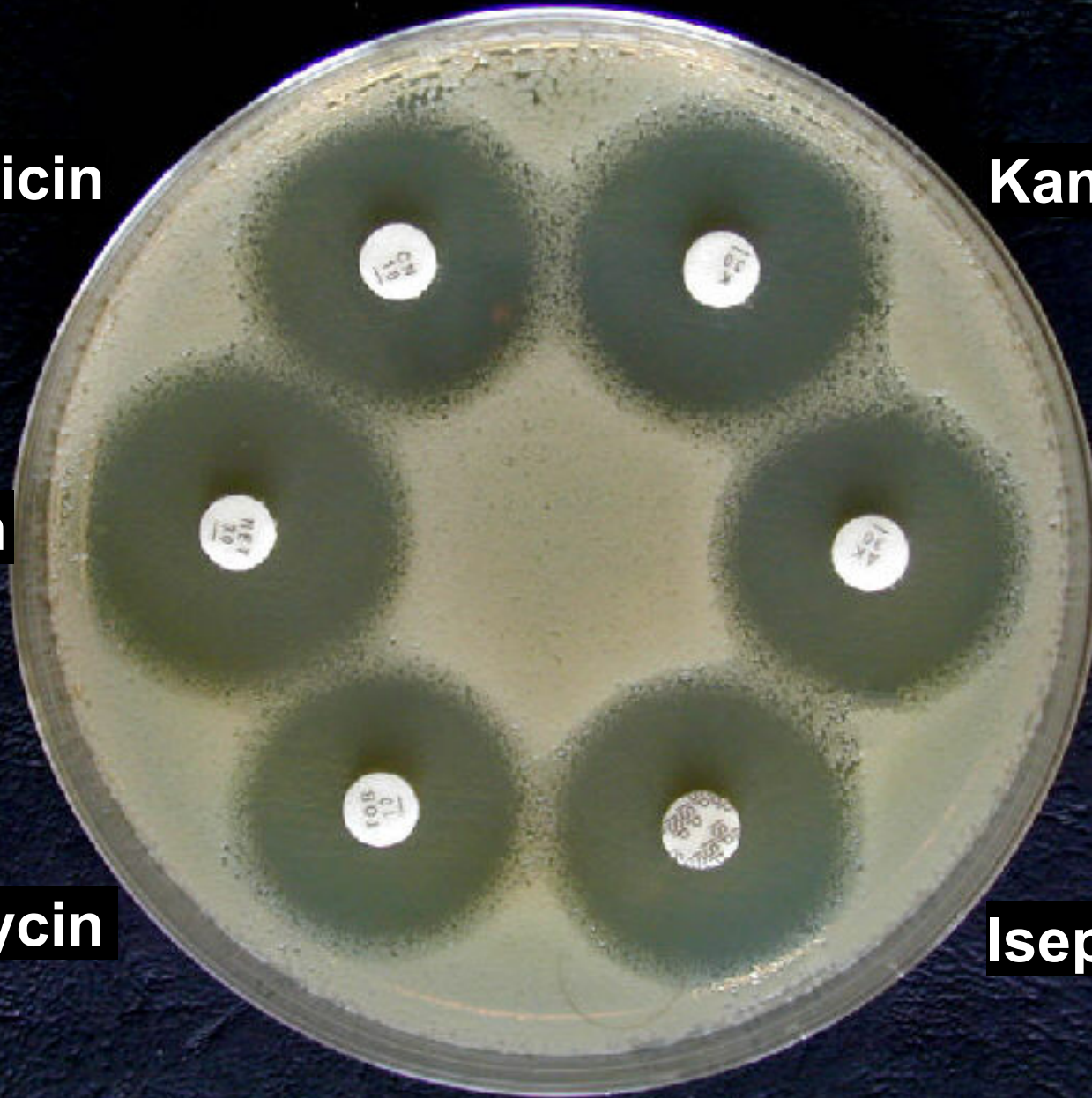
**Netilmicin**

**Amikacin**

**Tobramycin**

**Isepamicin**

**NIPH 33**



**Eflux**

**Gentamicin**

**Kanamycin**

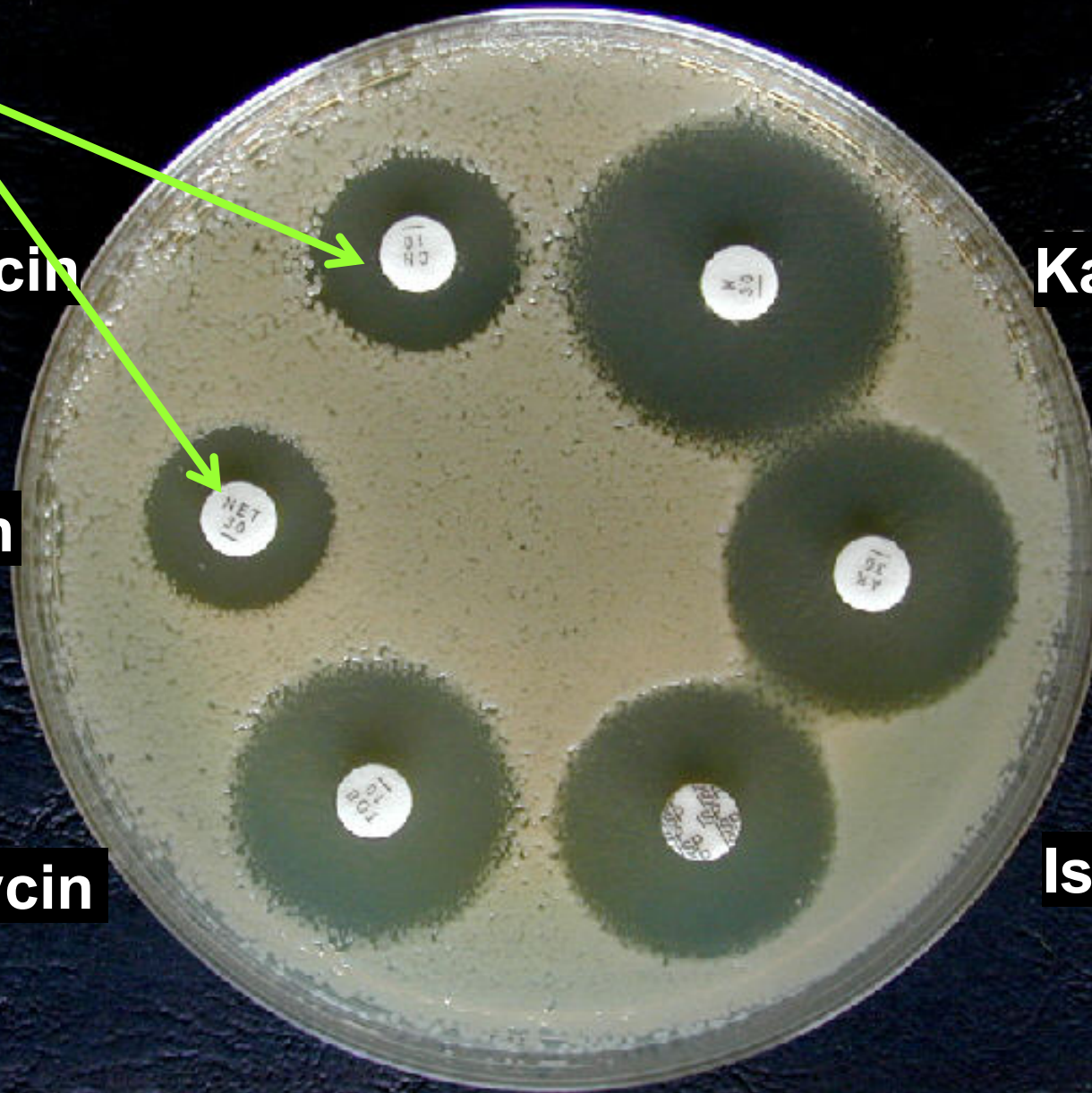
**Netilmicin**

**Amikacin**

**Tobramycin**

**Isepamicin**

**NIPH 1362**



**Eflux**

**Rozklad**

**Gentamicin**

**Kanamycin**

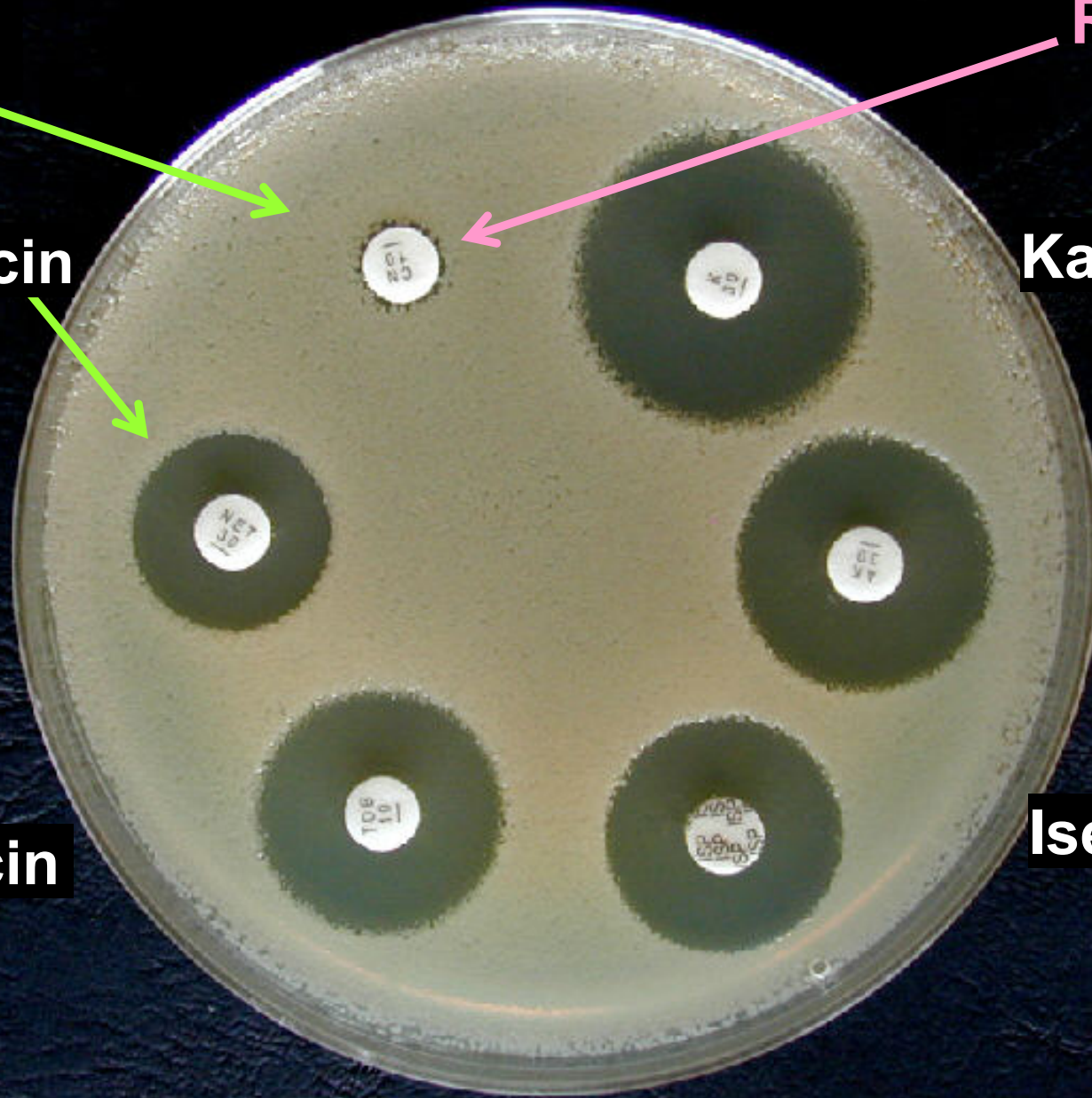
**Netilmicin**

**Amikacin**

**Tobramycin**

**Isepamicin**

**NIPH 141**





**Eflux**

**Rozklad**

**Gentamicin**

**Modifikace  
Kanamycin**

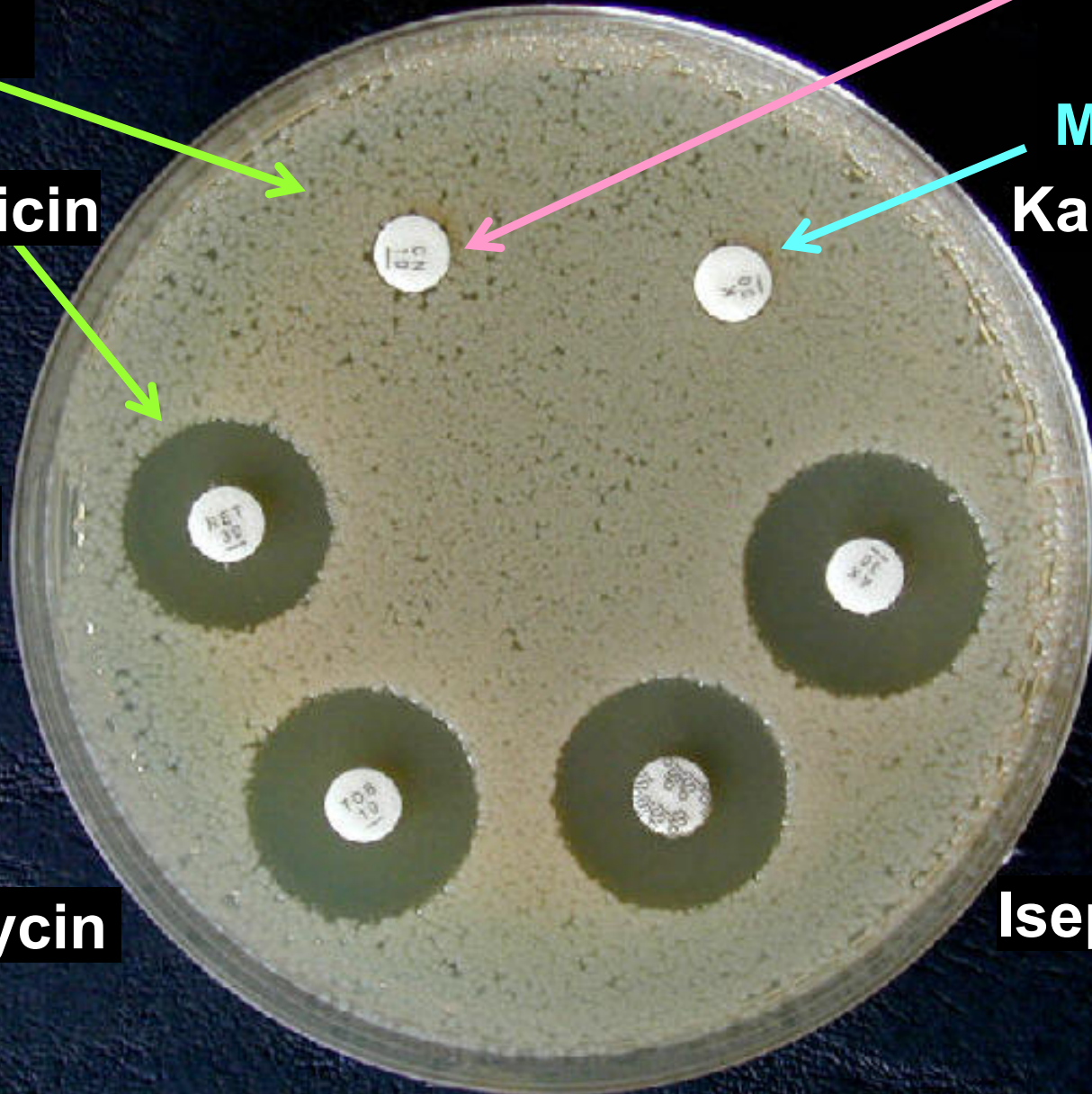
**Netilmicin**

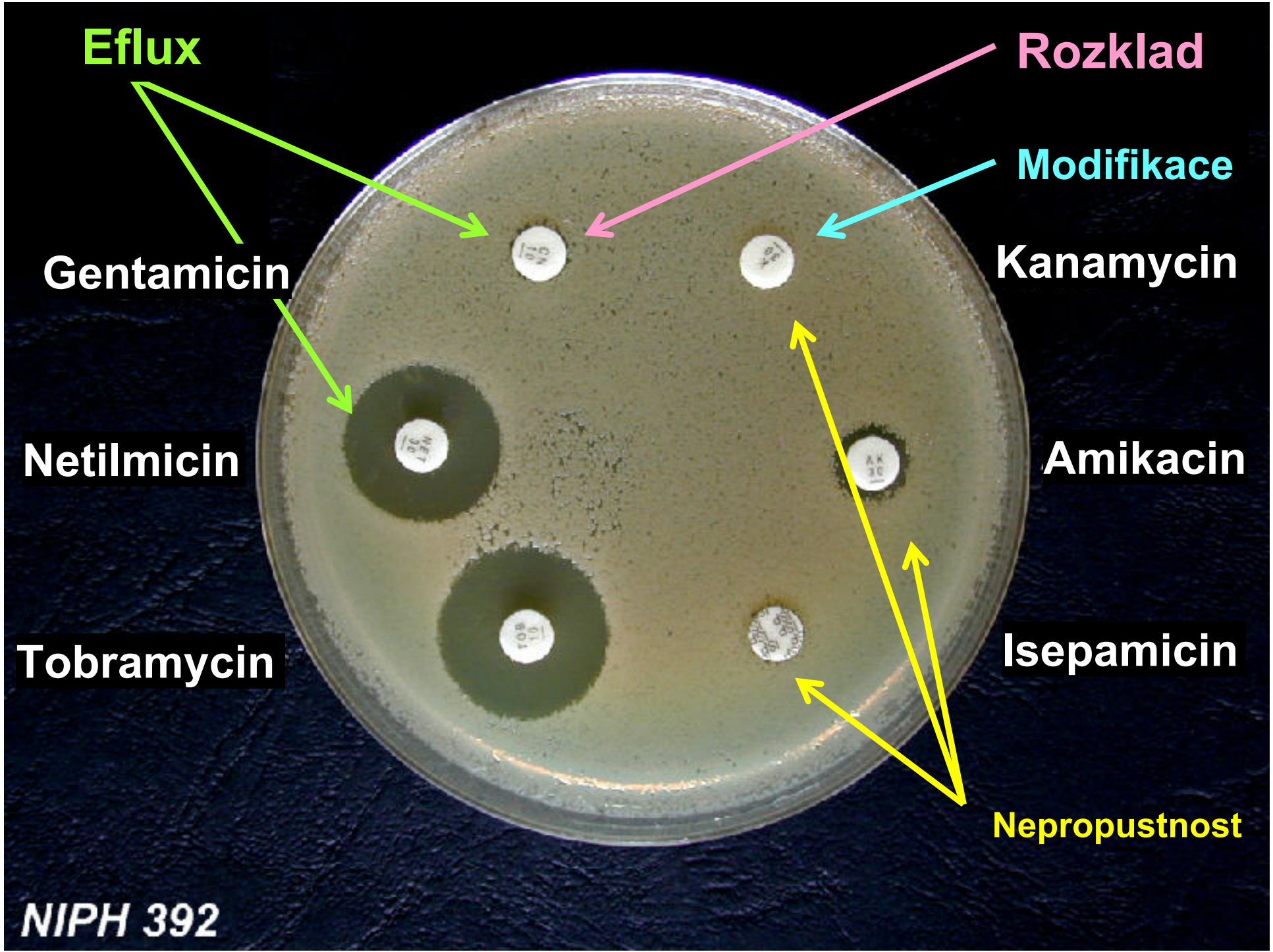
**Amikacin**

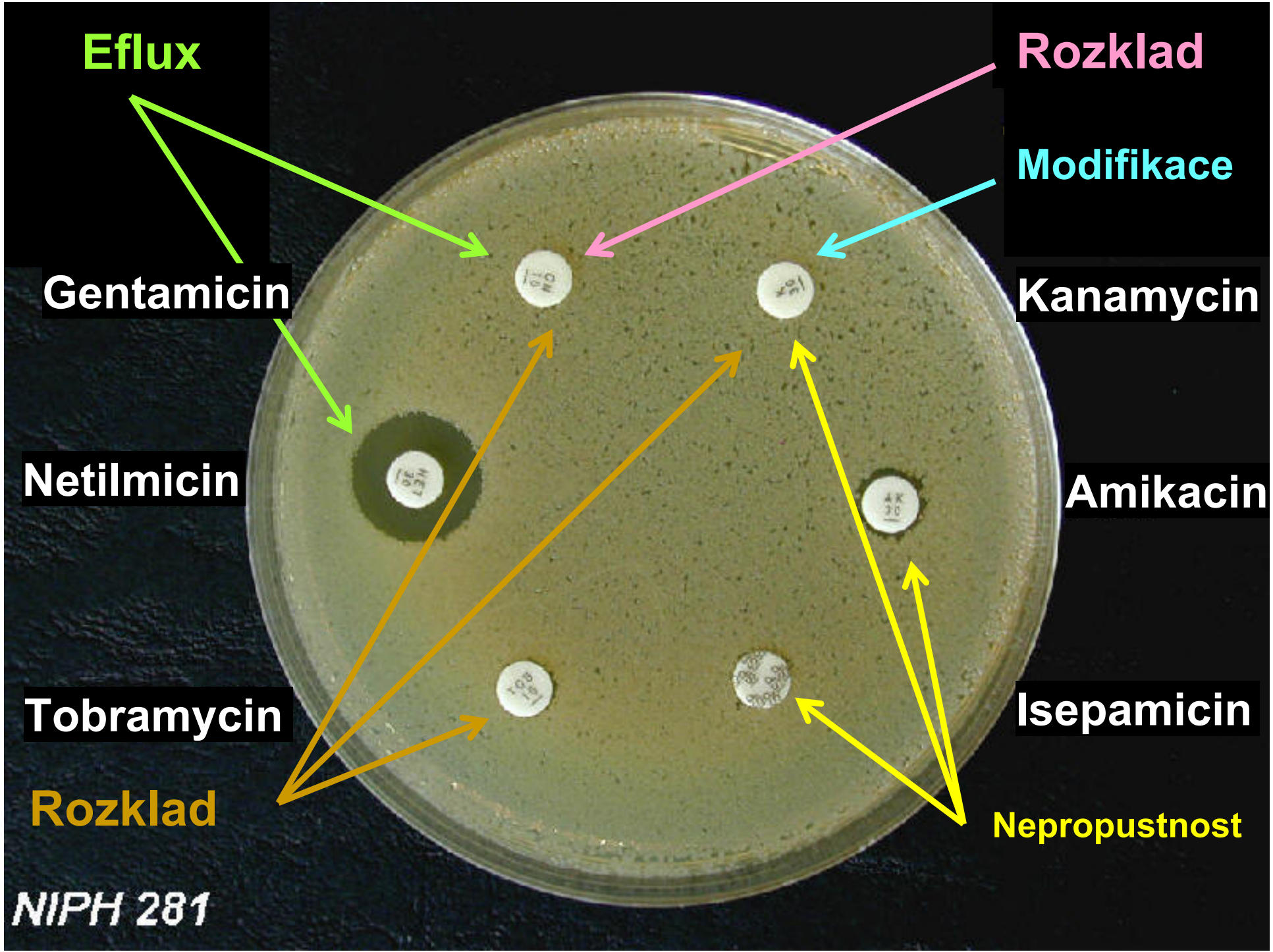
**Tobramycin**

**Isepamicin**

**NIPH 15**







**Eflux**

**Rozklad**

**Modifikace**

**Gentamicin**

**Kanamycin**

**Netilmicin**

**Amikacin**

**Tobramycin**

**Isepamicin**

**Rozklad**

**Nephropustnost**

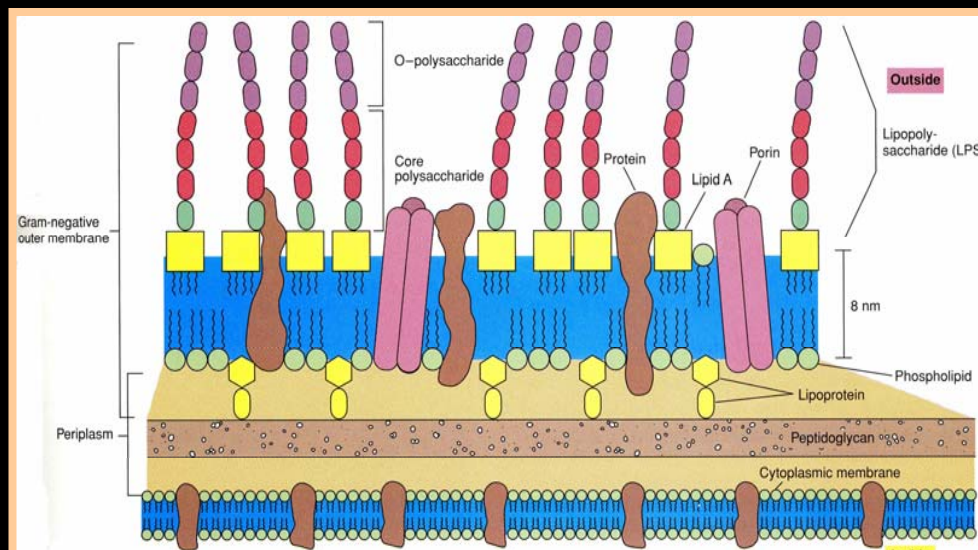
**NIPH 281**

# Antibakteriální látky

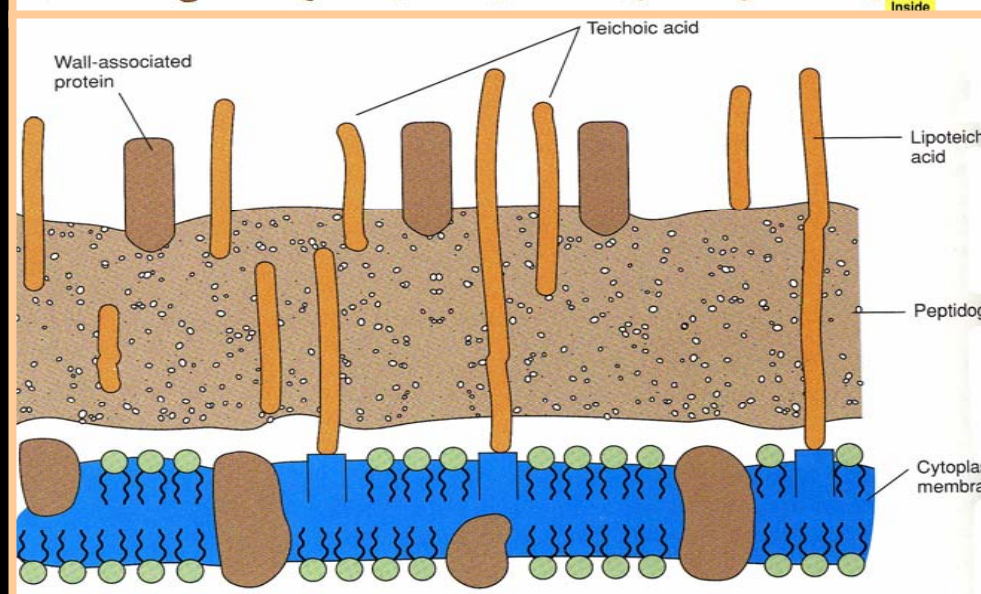


- $\beta$ -laktamová
  - Peniciliny
  - Cefalosporiny
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy
- Glykopeptidy
- Polypeptidy
- Tetracykliny
- Makrolidy
- Linkosamidy
- Amfenikoly
- Aminoglykosidy
- Ansamyciny
- Chinolony
- Sulfonamidy
- Pyrimidin
- Nitroimidazoly
- Nitrofurany
- Ostatní chemoterapeutika

# ATB versus stěna bakterie



G- stěna



G+ stěna

# $\beta$ laktamová ATB



- **Struktura:  $\beta$  laktamový kruh**
- **Účinek: Inhibice syntézy buněčné stěny**
- Vazba na PBP (= transpeptidázy)
- → Inhibice transpeptidace peptidoglykanu
- → Aktivace autolytických enzymů
- Důsledek vazby dle typu bakterie a  $\beta$  laktamu
  - Lýza buňky (osmotická u G-, autolýza u G+)
  - Tvorba sféroplastů
  - Elongace buněk (ztráta schopnosti dělit se)

# $\beta$ laktamová ATB



- Baktericidní
- Nepenetrují do buňky
- Exkrece – ledviny
- Toxicita – nízká
- Vedlejší účinky – časté
- Rozvoj rezistence - pomalý, v několika krocích - tzv. penicilinový typ

# $\beta$ laktamová ATB



- Mechanismy vzniku rezistence
  - Produkce  $\beta$ -laktamáz
  - Strukturální změna PBP
  - Snížená propustnost vnější membrány (G-)
  - Zvýšená eliminace
  - Inhibice aktivace autolytických enzymů
  - Neschopnost syntetizovat peptidoglykany
    - Mykoplazmata, L formy, metabolicky inaktivní bakterie



# $\beta$ laktamová ATB



- Mezi  $\beta$  laktamová antibiotika patří:
  - Peniciliny
  - Cefalosporiny
  - Monobaktamy
  - Karbapenemy

# PENICILINY



- Produkty
  - *Penicillium notatum*
  - *Penicillium chrysogenum*
  - A semisyntetické deriváty
  - Kyselina 6-aminopenicilánová – b-laktamový kruh + 5ti členný thiazolidinový kruh
- Spektrum účinku – dle struktury
- Toxicita zanedbatelná, mega dávky mohou být neurotoxické
- Vedlejší účinky – alergie (I-IV), zkřížená

# PENICILINY



- S úzkým spektrem účinku
  - Základní (acidolabilní a acidostabilní)
    - Citlivé k účinku  $\beta$  – laktamáz
    - PNC G (benzylpenicilin)
    - PNC V (fenoxymetylpenicilin)
  - S prodlouženou dobou působení:
    - prokain-benzylpenicilin, benzathin-benzylpenicilin
- Účinné na G+ koky a tyčinky, G- diplokoky, anaerobní G- tyčinky s výjimkou *Bacteroides sp.*, spirochéty
- Isoxazolympeniciliny
  - Odolné vůči  $\beta$ -laktamázám stafylokoků
  - Oxacilin, Meticilin

# PENICILINY



- S širokým spektrem účinku
- Aminopeniciliny
  - Ampicilin a Amoxycilin – spektrum rozšířeno na některé Gram negativní tyčky
- Karboxypeniciliny
  - Carbacilin a Tikarcilin – slabě účinné i na pseudomonády a rezistentní enterobakterie
- Ureidopeniciliny – Piperacilin, Azocilin
  - Účinné i na pseudomonády a rez. enterobakterie
  - Kombinace s inhibitory  $\beta$ -laktamáz (kys. klavulanová, sulbaktam, tazobaktam)

# Inhibitory $\beta$ laktamáz



- Inhibují  $\beta$  laktamázy vazbou na účinné místo a následným rozpadem
  - Sulbaktam
    - Ampicilin-sulbaktam
  - Kyselina klavulanová
    - Amoxicilin - klavulanát
    - Tikarcilin - klavulanát
- Tazobaktam
  - Tikarcilin - tazobactam

# CEFALOSPORINY



- Produkty *Cephalosporium sp.*
  - Dnes již semisyntetické a syntetické deriváty
- Kyselina 7-aminocefalosporanová
  - b-laktamový kruh + 6ti členný dihydrothiazi-nový kruh (u cefamycinů S nahrazena O)
- 4 generace – liší se spektrem účinku
- Zkřížená rezistence s peniciliny
- Vedlejší účinky
  - Alergie, toxicita – tromboflebitida
  - Indukce stafylokokových, enterokokových nebo houbových superinfekcí (hl. 3. generace)

# CEFALOSPORINY I.Gen



- Úzké spektrum účinku
  - G+ koky s výjimkou enterokoků a MRSA
  - + některé G- tyčinky
- Nepenetrují do CNS
- Orální
  - cefalexin, cefadroxil, cefaklor
- Parenterální
  - cefalotin, cefazolin, cefapirin

# CEFALOSPORINY II.Gen



- Spektrum rozšířeno na některé G- tyčky (s výjimkou pseudomonád) a anaeroby
- Odolné vůči cefalosporináze
- Perorální
  - cefaclor, cefuroxim axetyl, cefpodoxim proxetil
- Parenterální
  - cefamandol, cefuroxim, cefoxitin (účinný i na anaeroby, ale silný induktor  $\beta$  laktamáz)



# CEFALOSPORINY III.Gen



- Nízká účinnost na G+ bakterie
- Rozšířené spektrum u G- tyčinek:
  - (pseudomonády, bakterie produkující cefalosporinázy inhibující cefalosporiny I. a II. generace)
- Pronikají do CNS
- Perorální
  - cefixim, cefpodoxim, ceftibuten – nepůsobí na pseudomonády
- Parenterální
  - ceftazidim, cefoperazon, cefotaxim, ceftriaxon, ceftizoxim, cefsulodin

# CEFALOSPORINY IV.Gen



- Účinné na G- bakterie včetně pseudomonád a bakterií rezistentních k III. generaci CEF i G+ (hl. stafylokoky)
- Parenterální – cefpirom, cefepim

# MONOBAKTAMY



- AZTREONAM
  - Monocyklický  $\beta$ -laktamový kruh, rezistentní k  $\beta$ -laktamázám
- Účinný na G- bakterie, ne na G+ a anaeroby
- Možnost indukce stafylokokových a enterokokových superinfekcí

# KARBAPENEMY



- Rezistentní k většině  $\beta$ -laktamáz
- Pokrývají téměř celé spektrum bakterií
  - Imipenem, meropenem
- Léčení inf. vyvolaných multirezistentními kmeny, směsných inf. (aeroby + anaeroby), febrilní neutropénie
- **Meropenem - meningitidy**

# GLYKOPEPTIDY



- *Streptomyces orientalis* (vankomycin) a semisyntetický derivát (teikoplanin)
  - Heptapeptidy s cukernou složkou
- Inhibice syntézy buněčné stěny – brání zesíťování peptidoglykanu
- Baktericidní
- G+ včetně MRSA, *E. faecalis*, *C. difficile*
- Nefro, oto a neurotoxické

# GLYKOPEPTIDY



- Rezistence
  - Enterokoky
    - VanA – vysoká rez. k VAN i TEI
    - VanB – různě vysoká k VAN
    - VanC – nízká rez. k VAN i TEI
  - Stafylokoky
    - VRSA
    - VRSE

# POLYPEPTIDY



- Rozvětvené cyklické polypeptidy
  - BACITRACIN
  - *Bacillus subtilis*
    - Inhibice syntézy buněčné stěny blokováním fosfolipidového nosiče peptidoglykanové subjednotky
    - Baktericidní
    - G+ bakterie včetně MRSA
    - Pouze lokálně (Framykoin)
    - Nefrotoxický

# POLYPEPTIDY



- POLYMYXINY
  - *Bacillus polymyxa*
  - Působí jako kationické detergenty - porušení cytoplazmatické membrány
  - Baktericidní
  - G- tyčinky včetně pseudomonad
  - *Proteus, Morganella, Providentia, Serratia* - rezistentní
  - Nefrotoxické

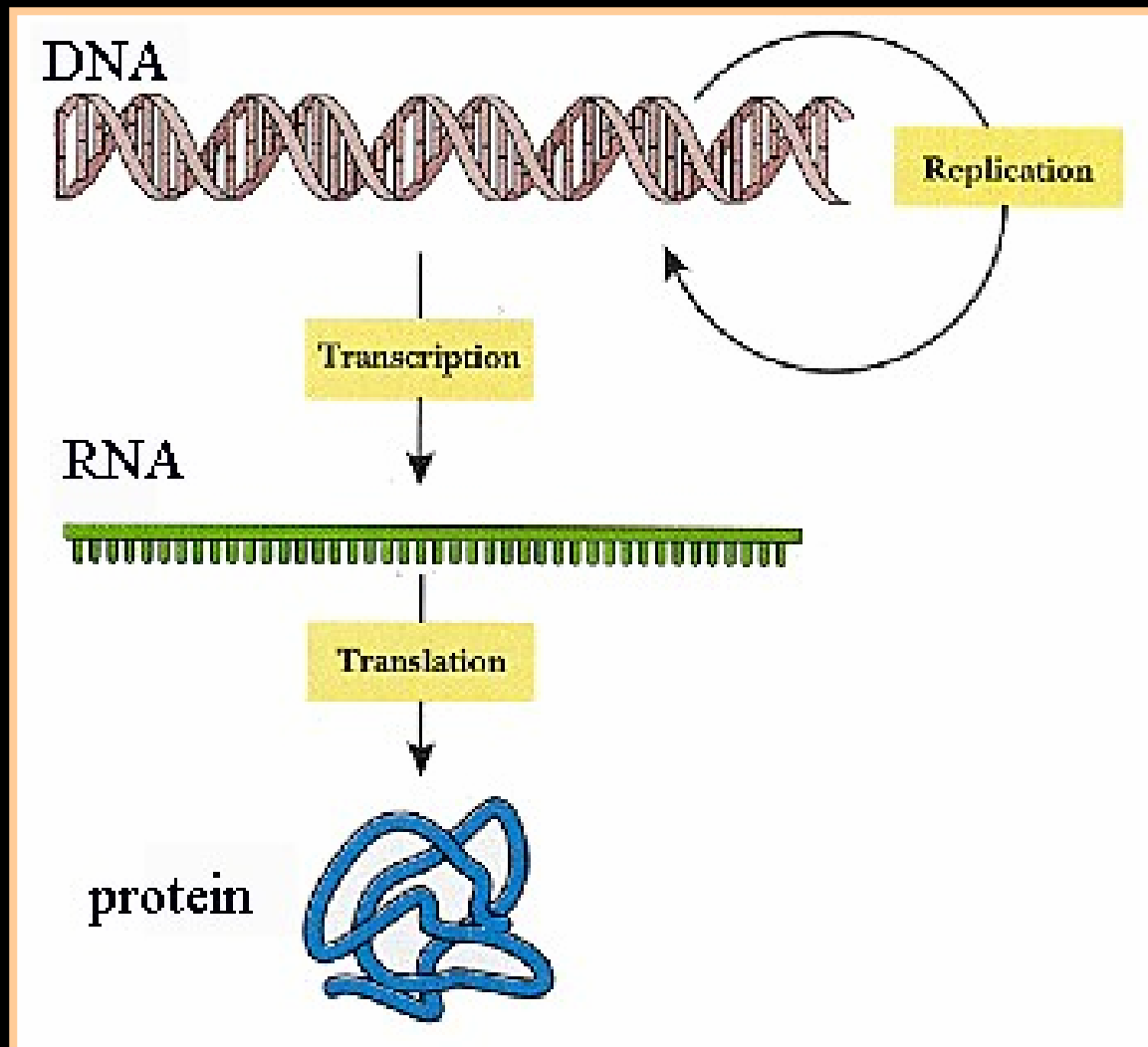


# POLYPEPTIDY



- POLYMYXINY
- Colistin (polymyxin E)
  - Nevstřebává se ze střeva
  - Močové infekce způsobené rez. G- tyčinkami
- Polymyxin B
  - Pouze lokální použití

# ATB a CHT versus exprese genetické informace



# TETRACYKLINY



- Různé druhy *Streptomyces* a semisyntetické deriváty
  - Inhibice proteinové syntézy – inhibice vazby amino-acyl-tRNA na 30S subjednotku ribosomu, zastavení elongace
- Bakteriostatické
- Vstup pasivně difuzí nebo aktivně
  - Široká distribuce včetně kostí a zubů, do mléka, do plodu, nepronikají do CNS, exkrece žlučí

# TETRACYKLINY



- Široké spektrum účinku
  - G+ i G-, některé anaeroby, rickettsie, chlamydie, mykoplazmata i někteří prvoci
- I. Generace:
  - tetracyklin, oxytetracyklin, rolitetracyklin
- II. generace
  - doxycyklin, minocyklin
- Rezistence zkřížená, penicilinový typ
- Mechanismus rezistence – změněná propustnost vnější membrány, aktivní vylučování, změna ribosom. proteinů

# TETRACYKLINY



- Vedlejší účinky
  - Hlavně na GIT
  - Potlačení saprofytů → nedostatek vit.K,
  - Superinfekce (stafylokoky, klostridia, proteus, pseudomonas, kandidy)
  - Fotosenzibilizace
  - Diskolorizace zubů
  - Porucha růstu dlouhých kostí
- KI – děti, těhotné

# MAKROLIDY



- *Streptomyces erythreus* a semisyntetické deriváty
  - 12 - 16 členné laktonové kruhy navázané glykosidickou vazbou na aminocukry
  - Inhibice syntézy proteinů interferencí s translokační reakcí na 50S subjednotce ribosomu – brání uvolnění tRNA
- Bakteriostatické

# MAKROLIDY



- Distribuce mimo CNS, pronikají dobře do savčích buněk
- Exkrece hl. žlučí
- Vedlejší účinky
  - GIT
  - Alergie
  - Interakce s jinými léky (antagonismus s  $\beta$  laktamy a linkosamidy)

# MAKROLIDY



- G+ bakterie, mykoplazmata, rickettsie, chlamydie, některé G- bakterie – Haemophilus sp., Legionella sp., Campylobacter sp., Helicobacter sp., někteří prvoci (améby, lamblie)
  - I. generace – Erytromycin, Spiramycin, Josepamycin
  - II. generace – Klaritromycin, Roxitromycin, Azitromycin
- Snadno vzniká rezistence
  - Methylace receptoru – zkřížená v rámci skupiny i s linkosamidy a streptograminy
  - Aktivní vylučování (Eflux)



# LINKOSAMIDY



- Produkt *Streptomyces lincolnensis* linkomycin a semisyntetický derivát klindamycin
  - AK prolin substituovaná amidy a aminocukrem
  - Inhibice proteosyntézy – inhibice peptidyltransferázy
- Bakteriostatické
- Výborný průnik do MA a kostní tkáně

# LINKOSAMIDY



- Spektrum účinku
  - Podobné jako u makrolidů, rozšířeno i na anaeroby a některé prvoky
  - Enterokoky a enterobakterie rezistentní
- Rezistence – u stafylokoků zkřížená s erytromycinem (ne všechny ERY rez. kmeny jsou zároveň LIN rez.)
- Linkomycin – stafylokokové osteomyelitidy
- Klindamycin – smíšené infekce břicha

# AMFENIKOLY



- CHLORAMFENIKOL
  - *Streptomyces venezuelae*
  - Nitrobenzenové jádro
  - Inhibice proteinové syntézy interferencí s peptidyltransferázou – blokuje vznik peptidických vazeb na 50S subjednotce ribosomu, zastavení elongace
  - Bakteriostatický
  - Dobrý průnik do tkání včetně CNS
  - Široké spektrum účinku

# AMFENIKOLY



- Rezistence – acetyltransferáza, snížená prostupnost u G-
  - Závažné vedlejší účinky
    - GIT
    - Poruchy fce kostní dřeně
    - Aplastická anémie – 1: 25 000 – 40 000
    - Šedý syndrom u novorozenců
- Použití:
  - Tyfus
  - Meningitidy (H. influenzae, meningokoky, pneumokoky), CNS abscesy inf. vyvolané rickettsiemi, chlamydiemi a nebo mykoplasmaty

# AMINOGLYKOSIDY



- *Streptomyces sp.*, *Actinomyces sp.*  
*Micromonospora purpurea* (gentamicin) a semisyntetické deriváty (netilmicin, amikacin)
  - Bazické oligosacharidy obsahující speciální aminocukry - aminocyklitolový kruh
- Inhibice proteinové syntézy na 30S subjednotce ribosomu – interference s vazbou formylmethionyl - tRNA

# AMINOGLYKOSIDY



- Baktericidní
- Výrazný post-antibiotický efekt (PAE)
- Nevstřebávají se z GIT
- Nepronikají do CNS
- Vylučování – močí
- Jsou nefrotoxické, ototoxické a neurotoxické
- Spektrum účinku – hlavně G- tyčinky, některé G+ koky (stafylokoky), anaeroby jsou rezistentní

# AMINOGLYKOSIDY



- Rezistence
  - Změna receptoru
  - Změna permeability membrány
  - Enzymatická modifikace (acetyl- a adenyl-fosfotransferázy)

# AMINOGLYKOSIDY



- I. streptomycin, neomycin, kanamycin, spektinomycin, paromomycin
- II. gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, isepamicin
- Septické stavy, nitrobřišní inf., pneumonie, endokarditida, komplikované IMC, infekce CNS (pouze amikacin)
- Kombinace s  $\beta$  laktamy (fyzikálně ale inkompatibilní!) – enterokoková endokarditida – Aminoglykosidy + Ampicilin



# CHINOLONY



- Chemoterapeutika
  - Inhibice bakteriální gyrázy (topoisomeráza)
  - Baktericidní
- 4 generace
  - I. kys. nalidixová, oxolinová - G- tyčinky (enterobakterie)
  - II. norfloxacin
  - III. ciprofloxacin, pefloxacin, ofloxacin, lomefloxacin
  - IV. sparfloxacin, trovafloxacin
  - II.-IV. generace – fluorované chinolony – široké spektrum účinku

# CHINOLONY



- Rezistence
  - Mutace genu *gyrA*
  - Snížený průnik do buňky (společně s TET a CLP)
- Vedlejší účinky
  - GIT obtíže
  - Inhibice růstu kloubní chrupavky
  - Interakce s léky
  - Možnost superinfekce – rezistentními stafylokoky nebo enterokoky

# CHINOLONY



- Použití
  - I. a II. generace – infekce močových cest
  - III. a IV. generace – těžké infekce způsobené multirezistentními G- bakteriami
- I.v. aplikace – inkompatibilita s  $\beta$  laktamy, antagonismus s nitrofurany
- K.I. – děti, gravidita

# SULFONAMIDY a PYRIMIDINY



- Chemoterapeutika – antimetabolity
- Kompetitivní inhibice p-aminobenzoové kyseliny → inhibice syntézy kys. listové → inhibice syntézy purinových a pyrimidinových bází → inhibice syntézy NK
- Sulfonamidy – inhibice kondenzace kys. dihydropteroové
- Pyrimidiny (trimethoprim, methotrexát) – inhibice dihydrofolát reduktázy

# SULFONAMIDY a PYRIMIDINY



- Bakteriostatické
- Některé G+ a G- bakterie, chlamydie, nokardie, i některá protozoa
  - Infekce močových cest, nokardióza, trachom
- Kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu – **co-trimoxazol** – synergický účinek, baktericidní, malá pravděpodobnost vzniku rezistence
- Vedlejší účinky – alergie, přímá toxicita

# NITROIMIDAZOLY



- Chemoterapeutika – narušení struktury mikrobiální DNA
- Baktericidní
- Účinné na anaerobní bakterie, některé prvoky
- Metronidazol, ornidazol
  - Anaerobní infekce (v kombinaci s b-laktamy smíšené inf. břicha)
  - Eradikace *Helicobacter pylori*
  - Trichomonóza, giardióza, amébová dyzentérie

# NITROFURANY



- Chemoterapeutika – inhibice proteosyntézy  
– blokuje zahájení translace
- Bakteriostatické
- Poměrně široké spektrum
- Časté vedlejší účinky
- Infekce močových cest