

# ANTYBIOTYKI

1

## GLÓWNE GRUPY ANTYBIOTYKÓW I CHEMIOTERAPEUTYKÓW

1. <b>B-laktamy</b>	penicyliny, penicyliny z inhibitorem, cefalosporyny/cefamycyny, monobaktamy, trójbaktamy, karbapenemy, penemy
2. <b>Aminoglikozydy</b>	streptomycyna, neomycyna, kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna, netilmycyna, isepamycyna, amikacyna, doksycyklina, tetracyklina, minocyklina
3. <b>Tetracykliny</b>	
4. <b>Makrolidy/ketolidy</b>	stare: erytromycyna, spiramycyna, josamycyna nowe: cykliczny węglan erytromycyny (Dawercin), roksytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, dirytromycyna, trolitromycyna
5. <b>Linkozamidy</b>	linkomycyna, klindamycyna
6. <b>Streptograminy</b>	pristinamycyna, chinupristina, dalpfristina
7. <b>Oksazolidynony</b>	linezolid
8. <b>Glikopeptydy</b>	wankomycyna, teikoplanina

2

## GLÓWNE GRUPY ANTYBIOTYKÓW I CHEMIOTERAPEUTYKÓW

9. <b>Chloramfenikol</b>	detreomycyna
10. <b>Polimiksyne</b>	kolistyna
11. <b>Rifamycyny</b>	rifampicyna
12. <b>Sulfonamidy</b>	kotrimoksazol
13. <b>Nitroimidazole</b>	metronidazol, ornidazol
14. <b>Nitrofurany</b>	nitrofurantoina, furagin, nifuroksazyd
15. <b>Chinolony</b>	kwasy pipemidynowy, norfloksacyna, pefloksacyna, ciprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna, sparfloksacyna, moksifloksacyna, gemfloksacyna
16. <b>Kwas fusydowy</b>	
17. <b>Leki przeciwgrzybicze</b>	polieni: nystatyna, amfoterycyna B azole: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, ekonazol, worikonazol antymetabolity: 5-fluorocytozyna
18. <b>Leki przeciwwirusowe</b>	acyklowir, didanozyna, famcyklowir, gancyklowir, indinawir, lamiwudyna, nalfinawir, ritonawir, sakwinawir, stawudyna, zalcytabina, zydowudyna

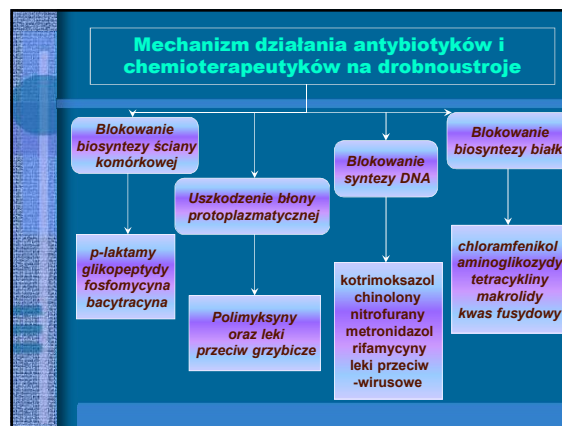
3



4



5



6



7

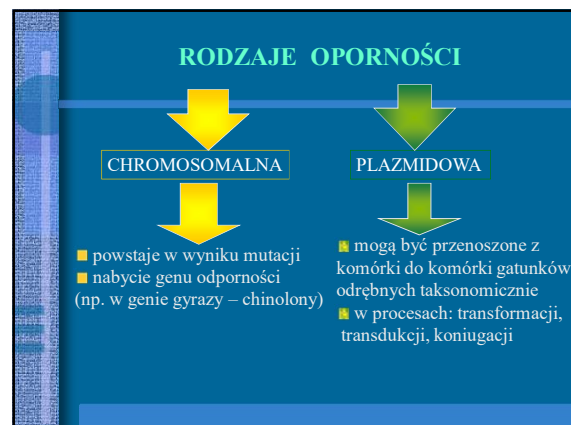


8

### PODZIAŁ ANTYBIOTYKÓW W OPARCIU O SPEKTRUM PRZECIWBAKTERYJNE

Bakterie Gram (+)	Penicylina G, penicylina fenoksymetylowa, glikopeptydy, linkozamidy, makrolidy, kwas fusydowy.
Bakterie Gram (-)	aztreonam
Mieszane spektrum Gram(+) i Gram(-)	Penicyliny szerokowachlarzowe, cefalosponyny, aminoglikozydy, chinolony, tetracykliny, kotrimoksazol
Bakterie beztlenowe (+/-tlenowe)	linkozamidy, metronidazol, chloramfenikol, penicyliny/inhibitory, cefoksytyna/cefotetan
Bakterie atypowe	makrolidy/ketolidy, steptograminy, tetracykliny, rifampicyna, kotrimoksazol

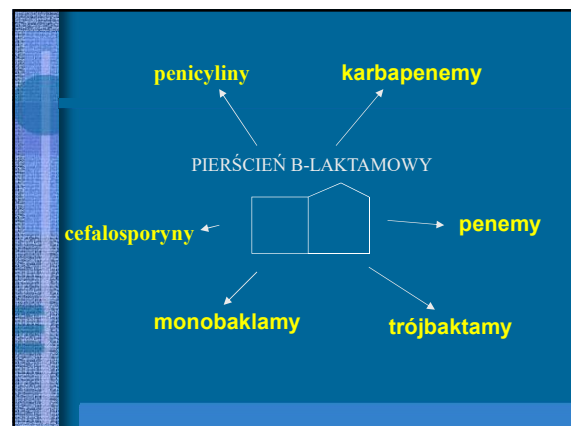
9



10



11



12



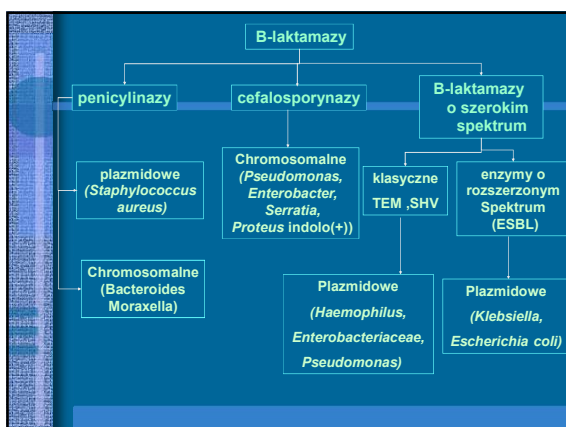
13

### PENICYLINY

#### MECHANIZMY DZIAŁANIA

- ! blokowanie aktywnych transkryptaz PBP biorących udział w syntezie peptydoglikanu ściany komórkowej;
- ! liza bakterii
- ! paciorkowce
- ! gronkowce penicylinazo(-) {gronkowce wrażliwe na penicylinę są zawsze wrażliwe na metycylinę}
- ! beztenowe ziarenkowce
- ! Clostridium i Actinomyces
- ! krętki – (penicylina benzylowa)
- ! Gram (-) Neisseria
- ! Haemophilus influenzae B-laktomazo(-) {ampicylina}
- ! Shigella, Salmonella {ampicylina}

14



15

### PREPARATY SKOJARZONE

- KWAS KLAWULANOWY + AMOKSACYCYLINA → AUGMENTIN
- KW KLAWULANOWY + TIKARCYLINA → TIMENTIN
- TAZOBAKTAM + PIPERACYLINA → TAZOCIN
- SULBAKTAM + AMPICYLINA → UNASYN

16

### CEFALOSPORYNY

I generacja	II generacja	III generacja	IV generacja
cefalorydyna	cefaklor	<i>parenteralne:</i> Cefotaksym	cefpriom
cefalotyna	cefamandol	ceftyzoksym	cefeplim
cefaleksyna	cefuroksym	cerodzym	cefklidyna
cefradyna	cefprozil	cefmenoksym	
cefadroksyl	cefoksytyna	cefoperazon	
cefazolina	cefotetan	ceftriaksion	
		ceftazydym	
		moksalaktam	
		<i>doustne:</i>	
		ceftibutan	
		cefiksym	
		cefetamet	
		cefpodoksym	

17

### SPEKTRUM CEFALOSPORYN

- I GENERACJA**
  - ziarenkowce Gram(+)
  - (z wyjątkiem Enterococcus oraz SPPR)
  - Staphylococcus
  - (z wyjątkiem MRSA i MRCNS)
  - pałeczki Gram(-)
  - Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae
- II GENERACJA**
  - ziarenkowce Gram(+) i(-)
  - Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria, Moraxella
  - pałeczki Gram(-)
  - H.influenze, E.coli
- III GENERACJA**
  - ziarenkowce Gram (+)
  - pałeczki Gram(-)

18

### MONOBAKTAMY

- tylko pierścień B-laktamowy
- AZTREONAM, KARUMONAM, TIGEMONAM
- spektrum tlenowe Gram(-):
  - + Ziarenkowe (Neisseria)
  - + pałeczki (Enterobacteraceae, Haemophilus Pseudomonas)
- AZTREONAM – oporny na B-laktamazy Gram(-)

**19**

### KARBAPENEMY

- ◆ IMIPANEM, MONOPENEM, PANIPENEM
- ◆ grupy antybiotyków o najszerszym spektrum, działają na beztlenowe i tlenowe
- ◆ oporna na B-laktamazy
- ◆ rozkładane przez metaloenzymy
- ◆ mają powinowactwo do PBP-2

**20**

### SPEKTRUM

- ✗ tlenowe bakterie Gram (+)
  - ✗ S. aureus
  - ✗ S. epidemidis
  - ✗ S.pneumoniae(SPPR)
- ✗ tlenowe bakterie Gram (-)
  - ✗ Haemophilus influenzae
  - ✗ Enterobacteriaceae
  - ✗ Neisseria gonorrhoeae
- ✗ beztlenowe Gram (+) (-)
  - ✗ Prevotella
  - ✗ Bacteroides fragilis

Poza spektrum:

- ⊕ MRSA
- ⊕ Enterococcus faecium
- ⊕ Chlamydia
- ⊕ Clostridium difficile
- ⊕ Mycoplasma pneumoniae

**21**

### AMINOGLIKOZYDY

**NATURALNE**

- STREPTOMYCyna
- NEOMYCyna
- KANAMYCyna
- GENTAMYCyna
- TOBRAMYCyna

**PÓLSYNTETYCZNE**

- NETYLMYCyna (pochodna sisomycyny)
- AMIKACYNA (pochodna kanamycyny A)
- ISEPAMYCyna (niezarejestrowana w Polsce)

**22**

### DZIAŁANIE

- BAKTERIOBÓJCZE
- WIAŻĄ SIĘ Z PODJEDNOSTKĄ 30S RYBOSOMU, CO PROWADZI DO ZABURZENIA ODCZYTU INFORMACJI GENETYCZNEJ I ZAHAMOWANIA SYNTEZY BIAŁEK BAKTERYJNYCH

**23**

### OPORNOŚĆ

- ◆ ZMIANA BUDOWY RECEPTORA KOMÓRKOWEGO (BIAŁKO S12 PODJEDNOSTKI 30S)
- ◆ MODYFIKACJA ENZYMATYCZNA LEKU

ADD	APH	AAC
nukleotydtransferazy	fosfotransferazy (fosforylacja grup hydroksylowych OH)	acetylotransferazy (acetylowanie grup -NH <sub>2</sub> )

Powstałe nukleotido-, fosforo- lub acetylo pochodne odpowiedniego antybiotyku aminoglikozydowego są pozbawione aktywności przeciwbakteryjnej!!!

**24**

### SPEKTRUM

- BAKTERIE Gram(-) zwłaszcza pałeczki (z wyjątkiem Haemophilus) prątki gruźlicy gronkowce
- oddziałują synergicznie z B-laktamami, wobec paciorkowców zwiększając przepuszczalność dla antybiotyków B-laktamowych
- działania niepożądane – leki potencjalnie oti i nefrotoksyczne

25

### TETRACYKLINY

MINOCYKLINA      DOKSYCYKLINA

**MECHANIZM DZIAŁANIA**

- blokowanie syntezy błony na poziomie rybosomu

**OPORNOŚĆ**

- bariery przepuszczalności
- aktywne usuwanie antybiotyku z komórki
- zmiana miejsca docelowego

26

### SPEKTRUM

- BAKTERIE GRAM (+) – ZIARENKOWCE
- BAKTERIE GRAM (-)
- RICKETSIA, COXIELLA
- CHLAMYDIA, MYCOPLASMA, UREOPLASMA
- TREPONAMA PALLIDUM,
- LEPTOSPIRA
- BORRELIA
- HELICOBACTER PYLORI
- TRĄDZIK
- PIERWOTNIKI

27

### MAKROLIDY

<b>C<sub>14</sub></b>	<b>C<sub>15</sub></b>	<b>C<sub>16</sub></b>
Erytromycyna Oleandomycyna Roksytromycyna Klarytromycyna Dirytromycyna Davercin (cykliczny węglan 11,12-erytromycyny) Ketolidy: Troitromycyna	Azytromycyna (azalid)	Josamycyna Spiramycyna

28

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Blokowanie biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S.

Miejscem docelowym działania jest podjednostka 23S (identyczny mechanizm działania wykazują linkozamidy i streptograminy).

Nie są aktywne wobec bakterii Gram(-), które nie przepuszczają antybiotyku do wnętrza komórki.

29

### OPORNOŚĆ

- ENZYMATYCZNA MODYFIKACJA LEKU
- AKTYWNE USUWANIE ANTYBIOTYKU Z KOMÓRKI (MAKROLIDY)
- MODYFIKACJA MIEJSCA DOCELOWEGO DZIAŁANIA (metylacja) BIAŁKO 23S rRNA
- WSPÓLNY DLA GRUPY MLS<sub>B</sub>

fenotyp MLS<sub>B</sub> OZNACZA KRZYŻOWĄ OPORNOŚĆ NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI ANTYBIOTYKU W ŚRODOWISKU

30

### SPEKTRUM

<b>ZIARENKOWCE</b> Gram (+) (-)	<b>TLENOWE</b> Streptococcus Staphylococcus	<b>BEZTLENOWE</b> Peptococcus
<b>PAŁECZKI Gram (-)</b>	Bordetella	Prevotella
<b>ATYPOWE</b> Mycoplasma pneumoniae Chlamydia Legionella Ureoplasma		
<b>PIERWOTNIAKI</b> Toxoplasma Gondii		

31

### LINKOZAMIDY

- LINKOMYCYNNA
- KLINDAMYCYNNA

Różnią się chemicznie od makrolidów, jednak charakteryzują się zbliżonym spektrum przeciwbakteryjnym, mechanizmem działania przeciwbakteryjnego i właściwościami farmakokinetycznymi.

32

### SPEKTRUM

- STREPTOCOCCUS z wyjątkiem Enterococcus
- STAPHYLOCOCCUS
- BAKTERIE BEZTLENOWE (wysoka aktywność)
  - \* ziarenkowce
  - \* pałeczki Gram(-)
  - \* łaseczki
- PIERWOTNIAKI – TOXOPLASMA GONDI

### OPORNOŚĆ

- METYLACJA BIAŁKA 23S
- KRZYŻOWA OPORNOŚĆ Z MAKROLIDAMI

33

### STREPTOGRAMINY

- MIKAMYCYN**
- PRISTINAMYCYN**
- OSTREOMYCYN**
- WIRGINAMYCYN**

### DZIAŁANIE:

- bakteriostatyczne
- hamowanie biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S (grupa antybiotyków MLS)

34

### TRZY MECHANIZMY OPORNOŚCI

- MODYFIKACJA MIEJSCA DOCELOWEGO
- INAKTYWACJA LEKU
- CZYNNE USUWANIE LEKU Z KOMÓRKI (EFFLUX)

35

### OKSAZOLIDYNOY

- ☞ nowa klasa związków syntetycznych
- ☞ działanie bakteriostatyczne
- ☞ miejscem docelowym są obydwie podjednostki rybosomu DNA
- ☞ mechanizm działania polega na zahamowaniu syntezy białek komórkowych (blokowanie pierwszego etapu – proces translokacji tRNA, przez co tworzone łańcuchy peptydowe ulega skróceniu)

36

### SPEKTRUM

**ZIARENKOWCE GRAM (+)**

- Enterococcus faecium
- Streptococcus pneumoniae
- Staphylococcus aureus (MRSA)

Przedstawicielem oksazolidynonów jest **LINEZOLID**

37

### ANTYBIOTYKI GLIKOPEPTYDOWE

- HETEROCYKLICZNE ZWIĄZKI WIELKOCZĄSTECzkOWE, ŻŁE PENETRUJĄCE DO TKANEK I NARZĄDÓW

**WANKOMYCINA      TEIKOPLANINA**

- BAKTERIOBÓJCZE – ZABURZAJĄ II ETAP SYNTAZY PEPTYDOGLIKANU ŚCIANY KOMÓRKOWEJ

UDP — Mur — L — Ala — D-Glu — L — Lys — D-Ala — D-Ala

glikopeptyd

Blokowanie przez antybiotyków glikopeptydowy terminalnych cząsteczek D-Ala-D-Ala pentapeptydu będącego prekursorem peptydoglikanu (UDP - dwufosforan urydyny; Mur - muranylpentapeptyd)

38

### SPEKTRUM

<b>Streptococcus</b>	Enterococcus Streptococcus pneumoniae B-hemolizujące
<b>Staphylococcus</b>	S. Aureus S. Epidermidis MRSA
<b>Clostridium difficile</b>	(biegunka poantybiotykowa)
<b>Corynebacterium jeikeium</b>	

39

### SULFONAMIDY I TRIMETOPRIM

- ZWIĄZKI SYNTETYCZNE, BLOKUJĄCE WCZESNY ETAP SYNTAZY KWASU FOLIOWEGO

**-sulfonamidy** – bakteriostatyczne, działają tylko na namnażające się bakterie

**-trimetoprim** – słaba zasada, blokująca reduktazę dwuhydrofoliową i ich kojarzenie: kotrimoksazol, biseptol

40

### SPEKTRUM

**ZIARENKOWCE Gram (+)**

- S. pneumoniae
- N. Meningitidis
- Actinomyces
- Nocardia

**PALECZKI Gram (-)**

- H.influenzae

**CHLAMYDIA**

**PIERWOTNIAKI:**

- Pneumocystis carini
- Toxoplasma
- Plasmodium

41

### NITROIMIDAZOLE

Syntetyczne, heterocykliczne związki o 5 członowym jądrze;

Aktywność bakteriobójcza do :

- pierwotniaków;
- beztlenowców;

**5-NITROIMIDAZOL  
TYNIDAZOL  
ORNIDAZOL  
NIMORAZOL**

**Mechanizm działania:**  
Blokowanie syntezy DNA (przez pośrednie metabolity, które powstają we wnętrzu komórki bakteryjnej).

42

### SPEKTRUM

POCZĄTKOWO METRONIDAZOL – TRICHOMONAS VAGINALIS  
PO 2 LATACH OPORNE

BAKTERIE BEZTLENOWE

Do leczenia zakażeń mieszanych kojarzony z innymi antybiotykami.

ENTAMOEBY HYSTOLICA

GIARDIA LAMBLIA

43

### NITROFURANY

-SYNTETYCZNE, HETEROCYKLIKNE  
POCHODNE FURANÓW

-BAKTERIOBÓJCZE, HAMUJĄ MIĘDZY INNYMI  
BIOSYNTĘZY DNA

44

### SPEKTRUM

SZEROKIE – TLENOWE Gram (+) I (-)  
BEZTLENOWCE

ZIARENKOWCE Gram(+)

STREPTOCOCCUS (ENTEROCOCCUS)  
S.AUREUS  
S.EPIDERMIDIS

PALECZKI Gram(-)

ENTEROBACTERIACEAE,  
CAMPYLOBACTER,  
HELICOBACTER

45

### CHINOLONY I FLUOROCHINOLONY

Chinolony	Fluorochinolony	Polifluorochinolony	Naftyrydynochinolony
I generacja Kwas Niedoksydowy Kwas Pipemidynowy <sup>1</sup> cinkosacyna	II generacja Norfloksacyna ofloksacyna Sparfloksacyna <sup>2</sup> pefloksacyna ciprofloksacyna <sup>2</sup> lewofloksacyna	III generacja fleroksacyna	IV generacja <sup>2</sup> <sup>3</sup> Moksifloksacyna Gemfloksacyna Kinafloksacyna trowfloksacyna <sup>2</sup> lomefloksacyna gatfloksacyna des 6-chinolon

1) ma także umiarkowaną aktywność wobec Pseudomonas aeruginosa  
2) najbardziej aktywna wobec Pseudomonas aeruginosa  
3) wywołana z ryzykiem (z powodu objawów toksycznych)  
aktywna także w stosunku do Streptococcus pneumoniae opornych na penicylinę  
(PFR), a także wobec bakterii kwasu.

#### MECHANIZM BAKTERIOBÓJCZEGO DZIAŁANIA FLUOROCHINOLONÓW

46

### SPEKTRUM

BAKTERIE TLENOWE Gram (+) I (-)

antybiotyki naturalne

STAPHYLOCOCCUS ( w tym MRSA i PRSA)  
STREPTOCOCCUS  
PALECZKI Gram (-) Z ROZDZAJU ENTEROBACTERIACEAE  
H. INFLUENZAE, N.MENINGITIDIS, N.GONORRHOEAE  
MORAXELLA CATARRHALIS  
CHLAMYDIA, LEGIONELLA, MYCOPLASMA  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA (Ciprofloksacyna)  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

47

### LEKI PRZECIWRZYBICZNE

POLIENY antybiotyki naturalne	AZOLE (syntetyczne o 5- członowym pierścieniu)	ANTYMETABOLITY	ECHINOKANDYNY
Amfoterycyna B Nystatyna natamycyna	*imidazole (zawierające dwa atomy azotu): ketokonazol, ekonazol, mikonazol, tiokonazol, terkonazol, klotrimazol *triazole (trzy atomy azotu): itraconazol flukonazol warikonazol rawukonazol posakonazol	5-fluorocytosyna	kapsiofungina

najważniejszym antybiotykiem w tej grupie jest amfoterycyna B, która mimo potencjalnego działania toksycznego należy do najskuteczniejszych antybiotyków w leczeniu układowych zakażeń grzybiczych.

48



### POLIENY

ANTYBIOTYKI NATURALNE, WYTWARZANE PRZEZ PROMIENIOWCE:  
 Streptomyces hodosis (amfoterycyna)  
 Streptomyces nursei (nystatyna)  
 Streptomyces natalensis (natamycyna)

PIERŚCIEN MAKROLIDOWY, WŁAŚCIWOŚCI HYDROFOBOWE LUB HYDROFILNE

WIAŻĄ SIĘ ZE STEROIDAMI BŁON KOMÓRKOWYCH CO PROWADZI DO ZWIEKSZENIA ICH PRZEPUSZCZALNOŚCI DLA JONÓW K<sup>+</sup> ORAZ AMINOCUKRÓW NA ZEWNĄTRZ GRZYBA  
 EFEKT: ZABURZENIA METABOLIZMU I ŚMIERĆ

49

### AZOLE

POCHODNE IMIDAZOLU, W WIĘKSZOŚCI GRZYBOSTATYCZNE

HAMUJĄ SYNTEZĘ ERGOSTEROLU W BŁONACH KOMÓRKOWYCH GRZYBÓW, ZABURZAJĄ SYNTEZĘ TRÓJGLICERYDÓW

ZMIENIAJĄ AKTYWNOŚĆ OKSYDAZ I DEHYDROGENAZ, A TYM SAMYM PROWADZĄ DO NISZCZENIA ORGANELLI WEWNĄTRZ KOMÓRKOWYCH

FLUKONAZOL – SZEROKIE ZASTOSOWANIE W LECZENIU GRZYBIC NARZĄDOWYCH I UOGÓLNIONYCH

50

### ANTYMETABOLITY

#### FLUCYTOZYNA – POCHODNA PIRYMIDYNY

PRZENIKA DO CYTOPLAZMY DZIEKI ENZYMOWI TRANSPORTUJĄCEMU CYTOZYNĘ I ADENINĘ

ZREDUKOWANA WBUDOWUJE SIĘ W RNA

BLOKADA SYNTAZY BIAŁKA

51

### SPEKTRUM

	POLIENY	AZOLE	5-FLUOROCYTOZYN A
<i>Cryptococcus</i>	+	+	+
<i>Candida</i>	+	+ <sup>1</sup>	+
<i>Aspergillus</i>	+	+ <sup>2</sup>	+?
<i>Epidermophyton</i>	-	+	-
<i>Microsporum</i>	-	+	-
<i>Trichophyton</i>	-	+	-
<i>Histoplasma</i>	+	+	-
<i>Coccidioides</i>	+	+	-
<i>Blastomyces</i>	+	+	-
<i>Mucor</i>	+	-	-
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	+	-

<sup>1</sup> z wyjątkiem *Candida krusei* oraz *Candida glabrata*, <sup>2</sup> tylko itraconazol

52

### CHEMIOTERAPEUTYKI PRZECIWWIRUSOWE

#### Charakterystyka leku przeciwwirusowego

hamowanie genomu wirusa bez uszkodzenia genomu gospodarza

↓

Zdolność penetracji do miejsca Docelowego działania

Aktywność zewnątrz- i wewnątrzkomórkowa

↓

Stabilność metaboliczna

53

#### 2. Replikacja wirusa w komórce przebiega w kilku etapach i polega na:

1. absorpcji na powierzchni komórki
2. penetracji do wnętrza komórki
3. wczesnej transkrypcji i translacji białek regulatorowych
4. replikacji
5. późnej transkrypcji i translacji białek strukturalnych
6. dojrzewaniu wirusów
7. uwalnianiu wirusów z komórki

#### 2 GRUPY LEKÓW:

Inhibitory odwrotnej transkryptazy

- delawirdyna (DLV)
- newirapina (NVP – Virmame)
- etawirez (EFV)

Inhibitory proteaz wirusowych

- sakwinawir
- ritonawir
- indinawir
- nelfinawir

54

**3. Najczęściej stosowane leki o aktywności przeciwwirusowej**

- acyklowir - *herpes zoster-varicella*
- gancyklowir - CMV
- zydowudyna - HIV
- lamiwudyna - HIV *hepatitis B*
- rybawiryna – RSV, wirus Lassa, wspomaganie działania interferonu  $\alpha$  w WZW typu C
- widarabina - *herpes zoster*
- amantadyna - wirus grypy A
- didanozyna - HIV (przy nietolerancji zydowudyny)
- foskarnet - CMV
- interferon - *hepatitis B, hepatitis C* (przewlekłe)
- delawirdyna (DLV), efawirenz (EFV), newirapina (NVP)
- zanamir - wirus grypy
- sakwinawir, ritonawir (RTY), indinawir (IDV), nelfinawir (NLF) - HIV-1, HIV-2, SIV

**55**

**KONIEC**



**56**