

ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

ANTIMIKROBNA SREDSTVA KORISTE SE ZA SUZBIJANJE BOLESTI UZROKOVANIH SLIJEDEĆIM MIKROORGANIZMIMA:

❖ - BAKTERIJE

❖ - PATOGENE GLJIVICE

❖ - VIRUSI

❖ - PROTOZOE

❖ - CRIJEVNI PARAZITI (ANTHELMINTICI)

BAKTERIJE – PODJELA:

I – prema obliku stanice :

- zrnate – koki (mikro, diplo, strepto, stafilo, tetra, sarcine...)
- štapićate – bacili (diplo, strepto ...)
- spiralne – (spirile, spirohete, vibrioni...)

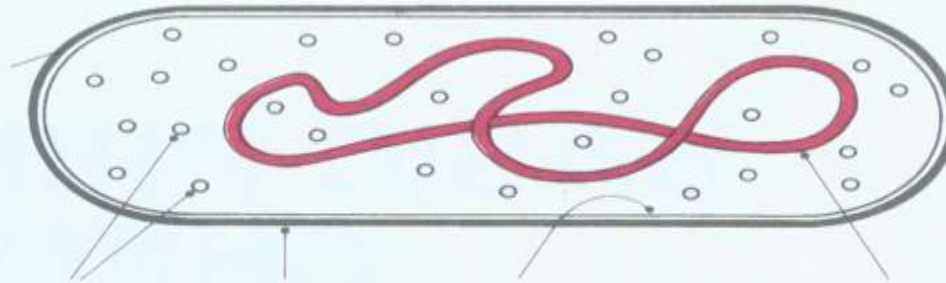
II – prema apsorpciji boje pri postupku bojenja :

- Gram pozitivne i Gram negativne
- Ziehl – Neelsen (tuberkuloze)
- Neisser – Albert (difterija)

III – prema uvjetima u kojim žive :

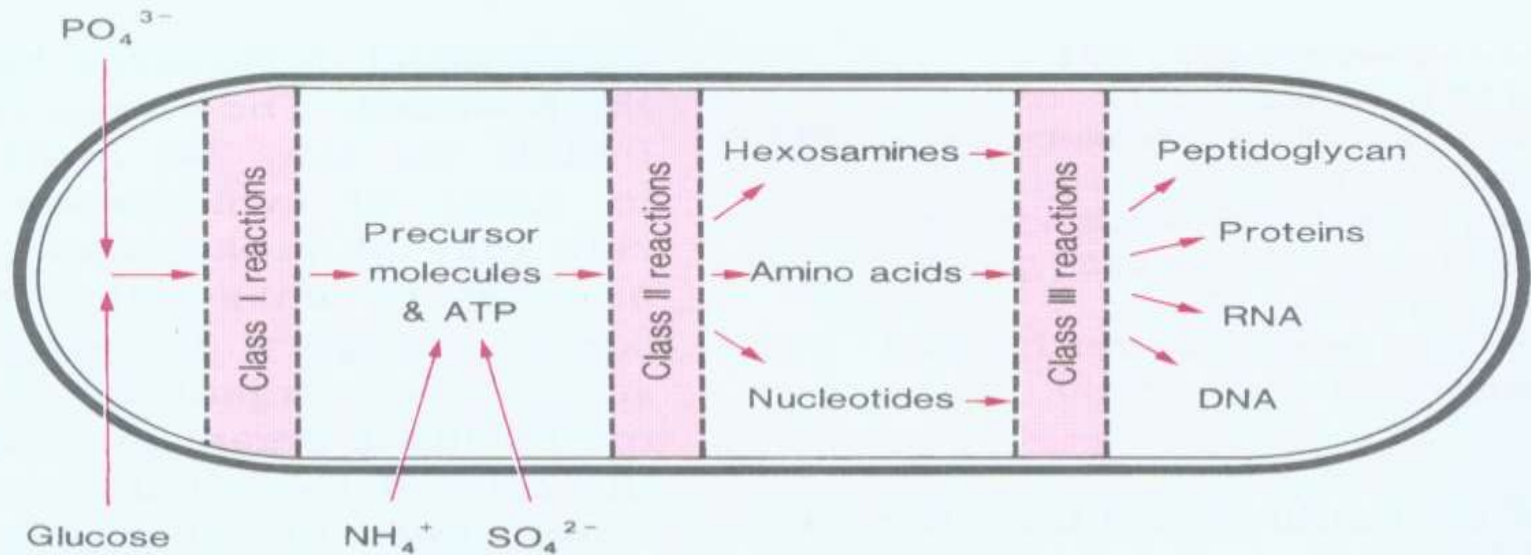
- Aerobne
- Anaerobne

A



RIBOSOMI ST. ZID ST. MEMBRANA DNA (KROMOSOMI)

B



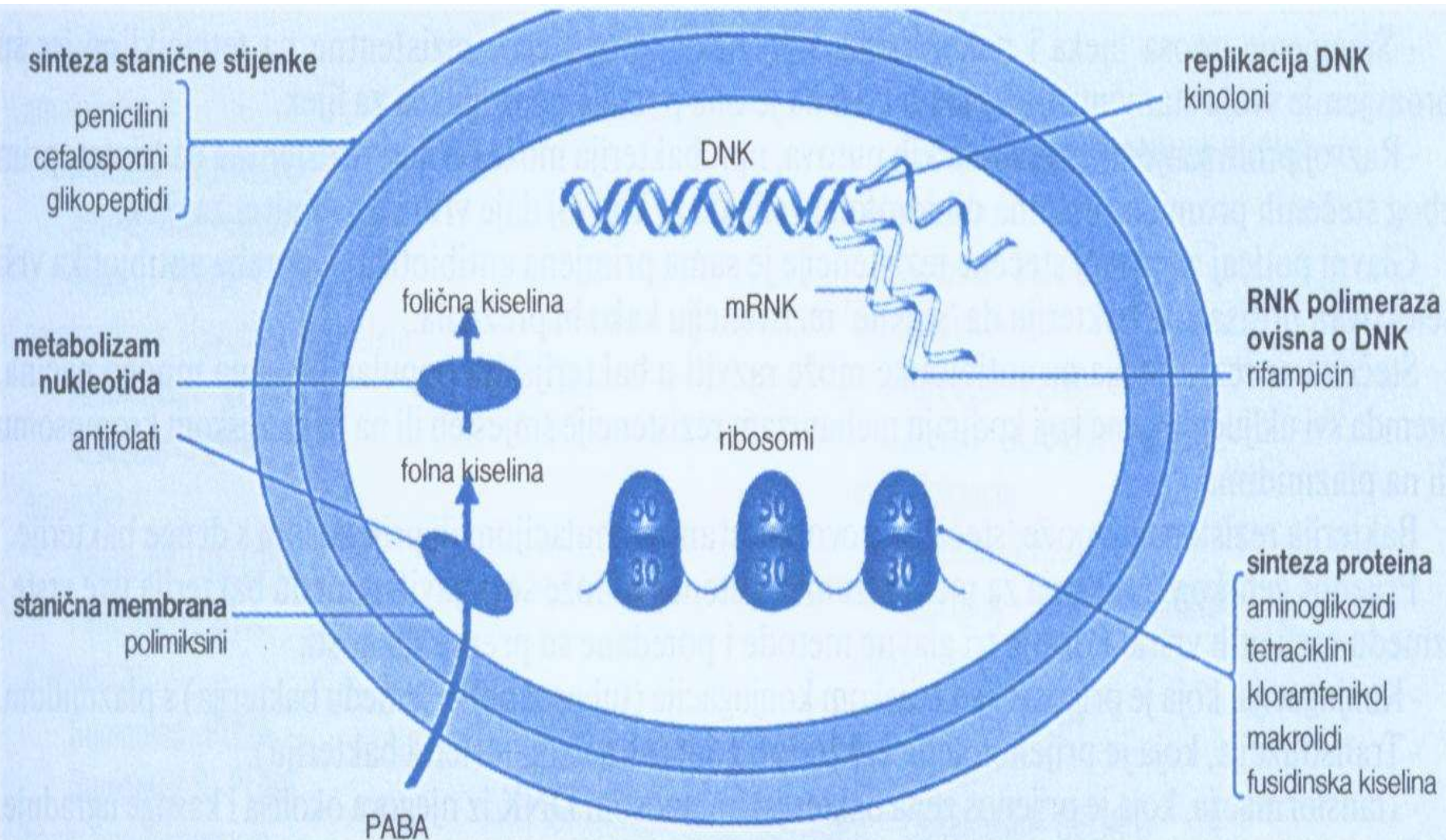
Klasa I reakcija – sinteza prekursora molekula

Klasa II – sinteza gradivnih molekula (šećeri, amino kis., nukleotidi...)

Klasa III – sinteza makromolekula (peptidoglikani, proteini, RNK, DNK)

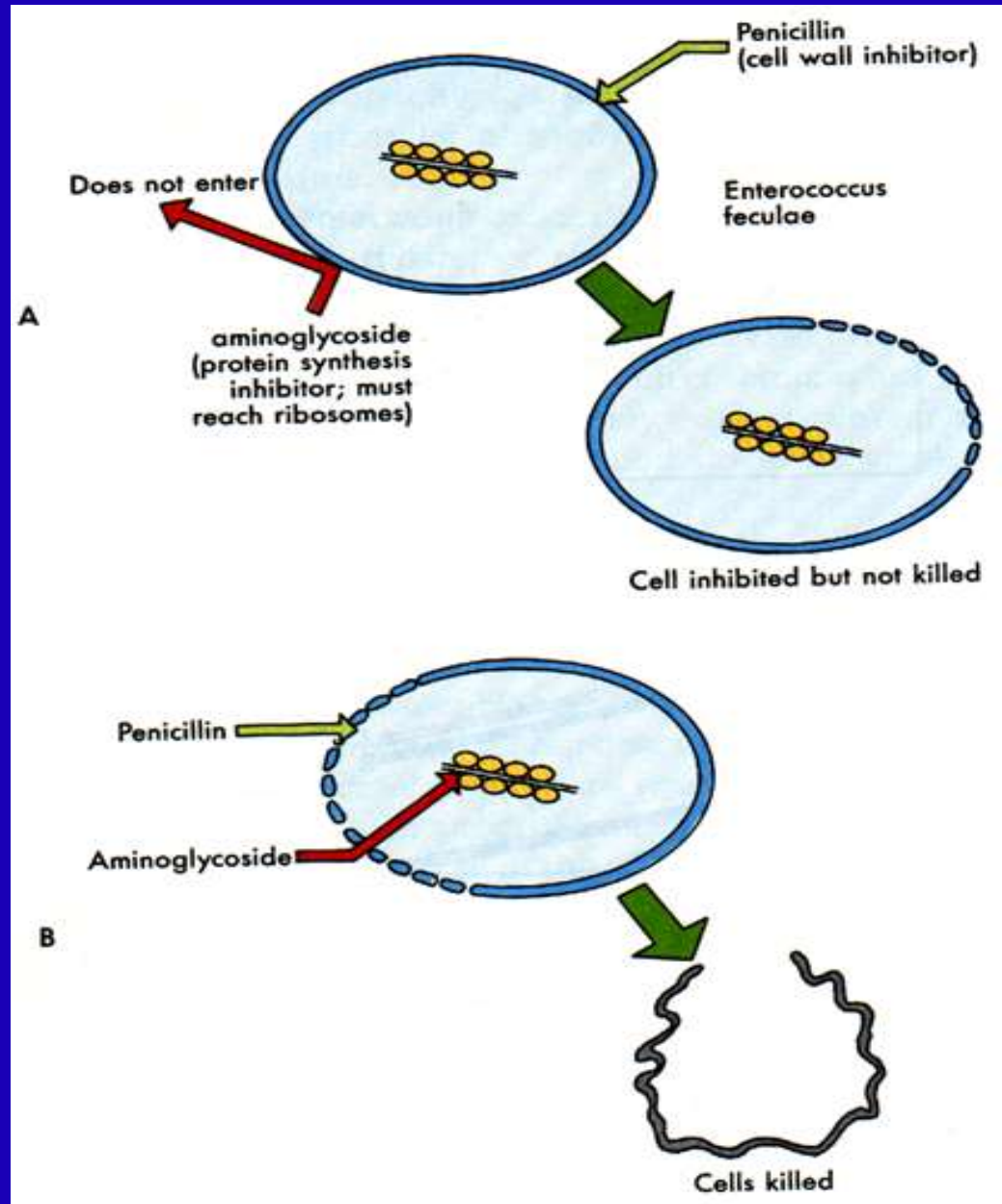
Mehanizmi antibakterijskog djelovanja

- Inhibicija sinteze stanične stijenke
- Povećanje propusnosti stanične membrane
- Inhibicija aktivnosti bakterijskih ribosoma
- Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina
 - izravni inhibitori
 - neizravni inhibitori



Mjesto djelovanja različitih vrsta antibiotika. (PABA, *para*-aminobenzoična kiselina.)

BAKTERIOSTATICI BAKTERIOCIDI



Inhibitori sinteze stanične stjenke

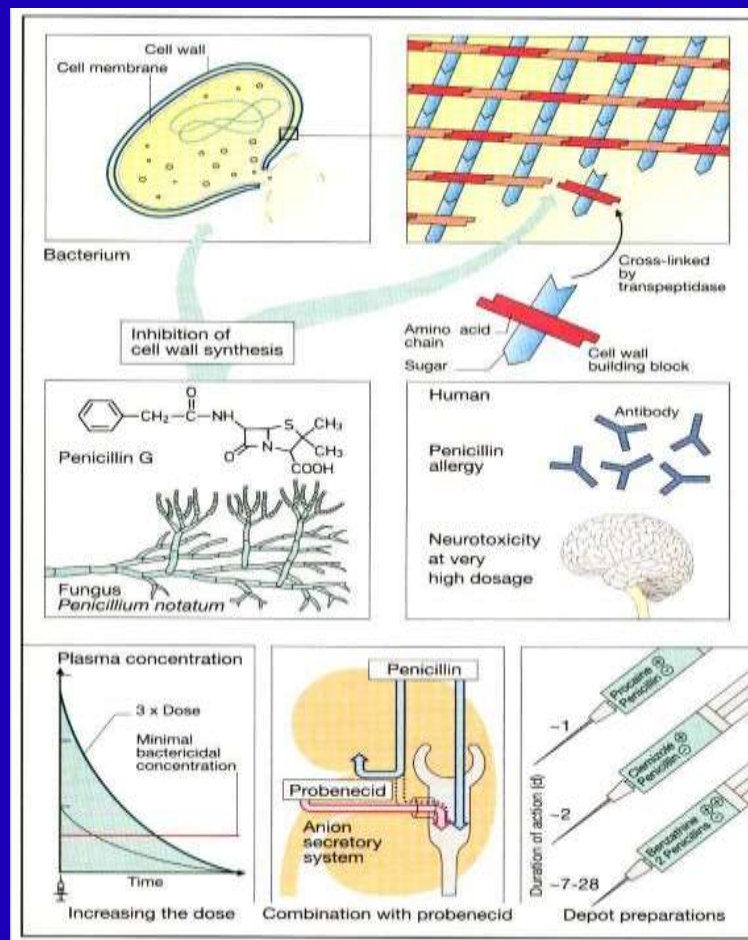
Beta-laktamski antibiotici

penicilini, cefalosporini, karbapenemi,
monobaktami



PENICILINI

- Fleming 1928. godine
- Derivati 6-amino-penicilinske kiseline (slaba kiselina)
- Snažna učinkovitost – mala toksičnost
- Soli penicilina dugog – otopine kratkog vijeka
- Baktericidni antibiotik



PENICILINI

- **Penicilini sa užim spektrom djelovanja**

- *Benzilpenicilini:*

- kristalni G (pe),
- prokain, benzatin (depo),
- bipenicilini (komb),
- fenoksimetil, benzatinfenoksimetil (O)

- G+ - Streptokok, pneumokok, antraks, listerije, klostridij – G - meningokok, gonokok, spirohete

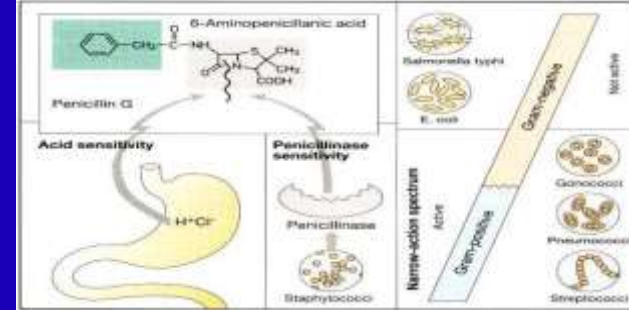
- **Penicilini proširenog spektra**

- ampicilin, amoksicilin
- salmonele, šigele, hemofilus, ešerihije + enterokoki, listerije
- amoksicilin dobra apsorpcija iz probavnog sustava - ampicilin loša
- probavne smetnje, osip kod mononukleoze
- Infekcije gornjeg respiratornog trakta, kronični bronhitis, uroinfekcije, meningitisi, salmoneloza, ulkus

PENICILINI

- **Penicilini koji djeluju na Ps. Aeruginosa**
- karbenicilin, tikarcilin, piperacilin
- Bakteriemije, pneumonije, infekcije kod opekline, uroinfekcije
- **Antistafilokokni**
- kloksacilin, meticilin
- Stafilokokne infekcije – lučenje penicilinaze

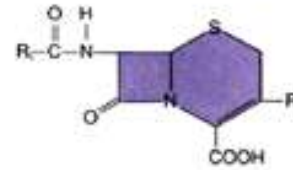
PENICILINI



- **FK:**
 - Dobra resorpcija nakon parenteralne primjene – bolna i.m. primjena
 - Dobra raspodjela po tjelesnim tekućinama
 - Slaba liposolubilnost – slabo prolazi u mozak
 - Poluvijek $\frac{1}{2}$ -1 sat.
 - Eliminacija putem bubrega
 - Velike razlike između pojedinih penicilina
- **Nuspojave** – alergije, anafilaktički šok, toksičnost i lokalne reakcija, konvulzije tijekom intratekalne primjene, serumska bolest, nefritis
- **Rezistencija** – lučenje beta laktamaze, bakterije bez receptora za peniciline, nepropusna stanična membrana, izbacivanje penicilina iz bakterija

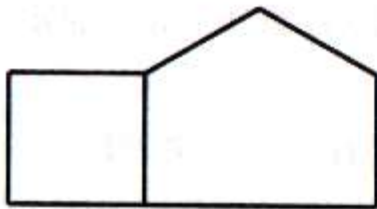
CEFALOSPORINI

Cephalosporins

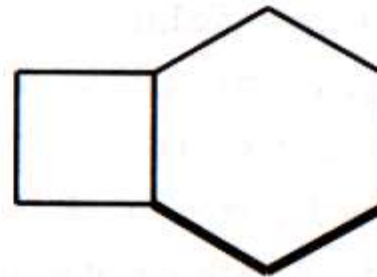


Name	R ₁	R ₂
cephalexin		-CH ₃
cephalothin		-CH ₃ -O-C(=O)-CH ₃
cefadior		-Cl
cefazolin		-CH ₃ -S-
cephradine		-CH ₃
cefadroxil		-CH ₃
cefamandole		-CH ₃ -S-
cefuroxime		-CH ₃ OCONH ₂
cefonicid		-CH ₃ -S-

**PENICILINSKA
JEZGRA**



**CEFALOSPORINSKA
JEZGRA**



CEFALOSPORINI

- Podgrupe - generacije:

- I - cefazolin, cefaleksin

- Gram + bakterije, moraxella, ešerhija, proteus, klebsila
- Cefazolin – perioperativna profilaksa

- II - cefuroksim (pe), cefaklor, cefuroxima aksetil (o)

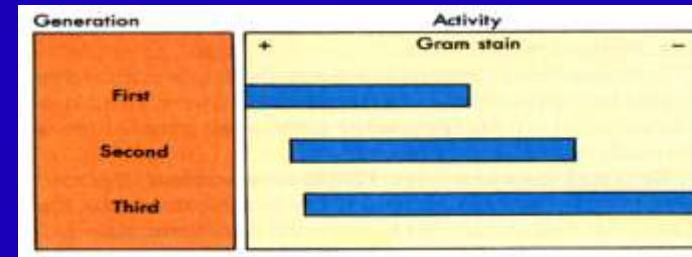
- H. Influenzae, Moraxella, B. Fragilis, K. pneumoniae

- III - ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefiksim (o),

- Ceftriakson - najduži poluvjek, eliminacija putem jetre, gonoreja
- Meningitis uzrokovan - g- bakterijama

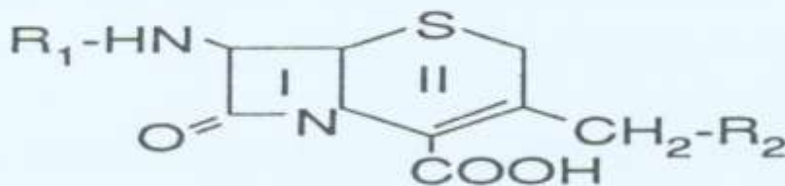
- IV - cefepim

- (Enterobacteriaceae, H.influenzae, , Neisseriae, P:aeruginosa, strepto i stafilokok osjetljiv na meticilin)



CEFALOSPORINI

- derivati 7-aminocefalosporanske kiseline
- Mehanizam djelovanja - ometaju stvaranje stanične stijenke bakterija
- Farmakokinetika – parenteralno, oralno, III i IV generacija prodire u mozak i likvor.
- Izlučuju se bubrezima (ceftriakson putem žuči)
- Malo toksični, rijetke ukrižene rezistencije s penicilinim - cefalosporinaza
- **Neželjeni učinci**: moguća nefrotoksičnost, pogotovu uz aminoglikozide.
- Slične osobine kao disulfiram
- Hipoprotrombinemija – kod krvarenja dati vitamin K.



Prsteni

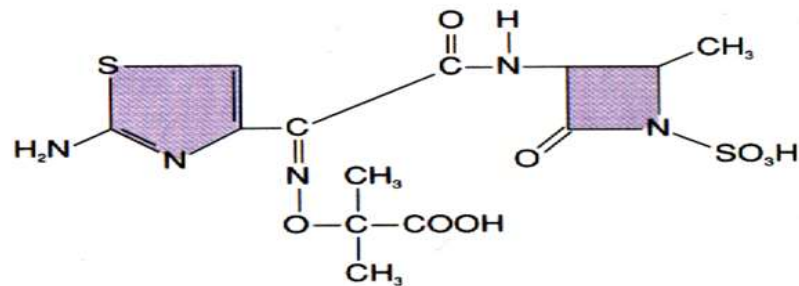
I beta-laktamski

II dihidrotiazidski

Monobaktami

- **aztreonam**: Gram - aerobi uključujući *P. aeruginosa*, ne djeluje na G + i anaerobe
- spektar djelovanja sličan cefalosporinima III. gen.
- dobro prodire u likvor
- otporan na većinu beta- laktamaza
- nema ukrižene osjetljivosti s penicilinom

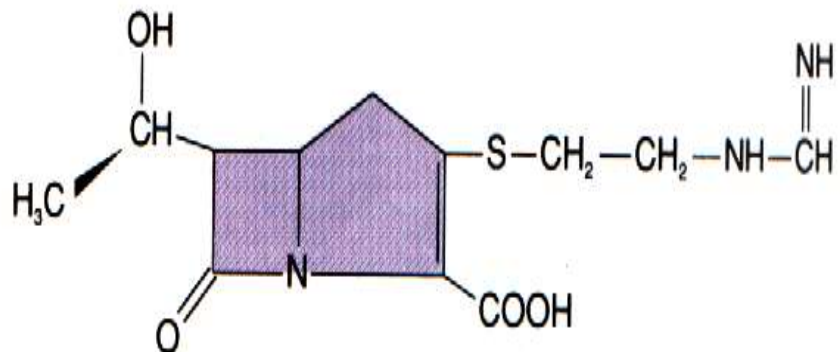
Monobactams
aztreonam



KARBAPENEMI

Carbapenems

imipenem

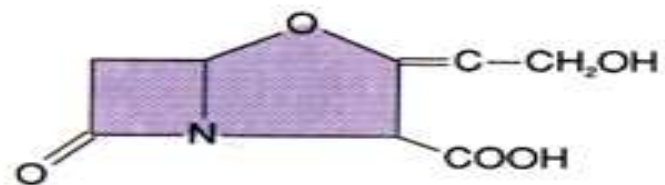


- **Imipenem** - otporni su na beta laktamazu
- Brza hidroliza sa dehidropeptidazom
- Imipenem + cilastatin
- Široki spektar djelovanja (P. Aeruginosa)
- Intravenska primjena
- Kombinacija sa aminoglikozidima
- **Meropenem** neosjetljiv na dehidropeptidazu
- **ERTAPENEM**

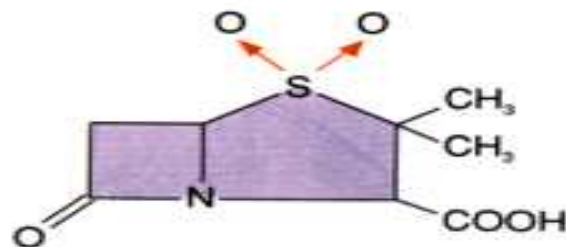
INHIBITORI BETA - LAKTAMAZA

β -Lactamase Inhibitors

clavulanate



sulbactam



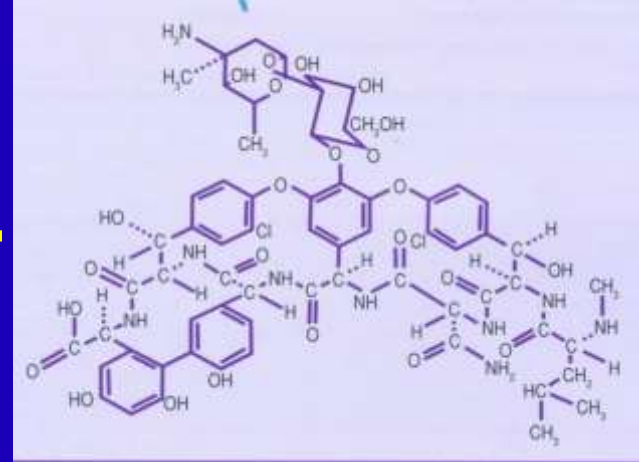
TAZOBAKTAM

Slabo antibakterijsko djelovanje, koriste se kao kombinacije

ampicilin + sulbaktam, lag., Penactam (Krka), 34 kn

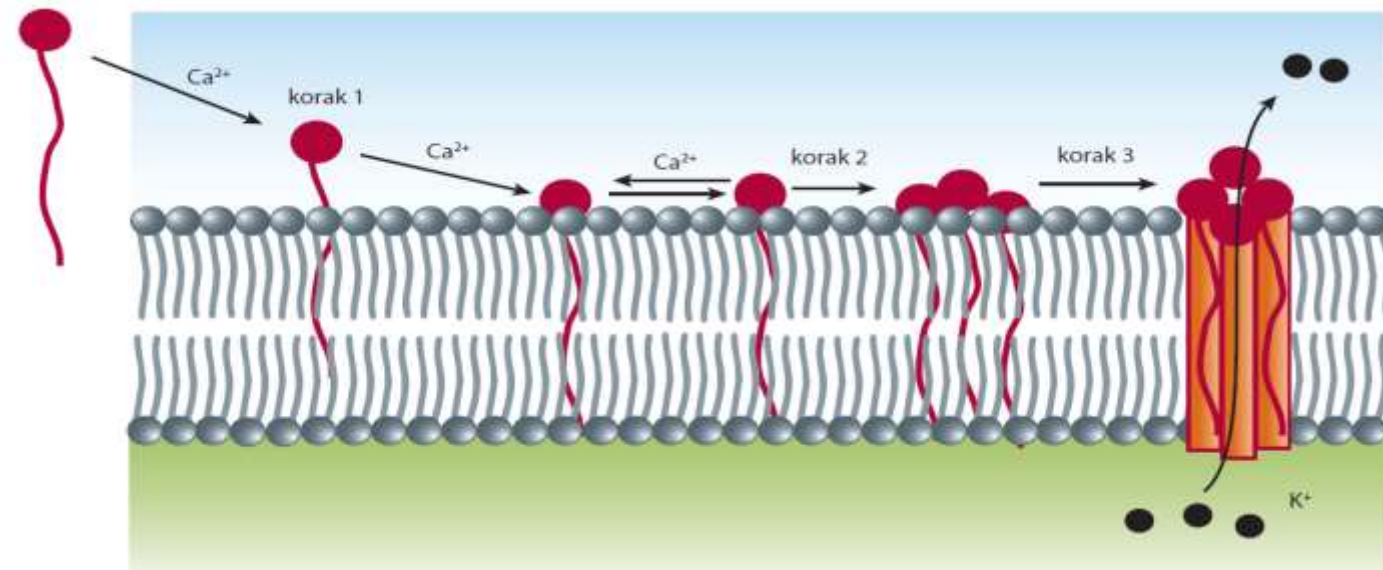
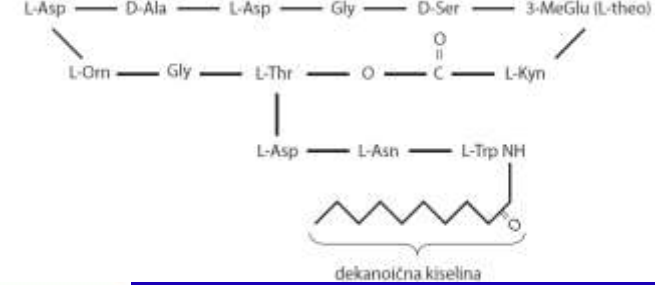
amoksicilin + klavulonska kis.tbl., Klavocin (Pliva), 7.4 kn

Glikopeptidi



- vankomicin,
- Mehanizam djelovanja: ometaju stvaranje stanične stijenke (priječe elongaciju peptidoglikanske jedinice)
- Farmakokinetika – oralno se slabo resorbira (samo za pseudomembranozni kolitis), iv. Se dobro distribuira u tkiva, izlučuje glomerularnom filtracijom
- Nuspojave – oto & nefrotoksičnost, flebitis, “red man”sy
- Spektar: g+ MRSA, Streptococcus viridans, Pneumococcus, Enterococcus (kombinacija s aminoglikozidima)
- Indikacije: endokarditis, meningitis,
- teikoplanin

DAPTOMICIN lag, Cubicin

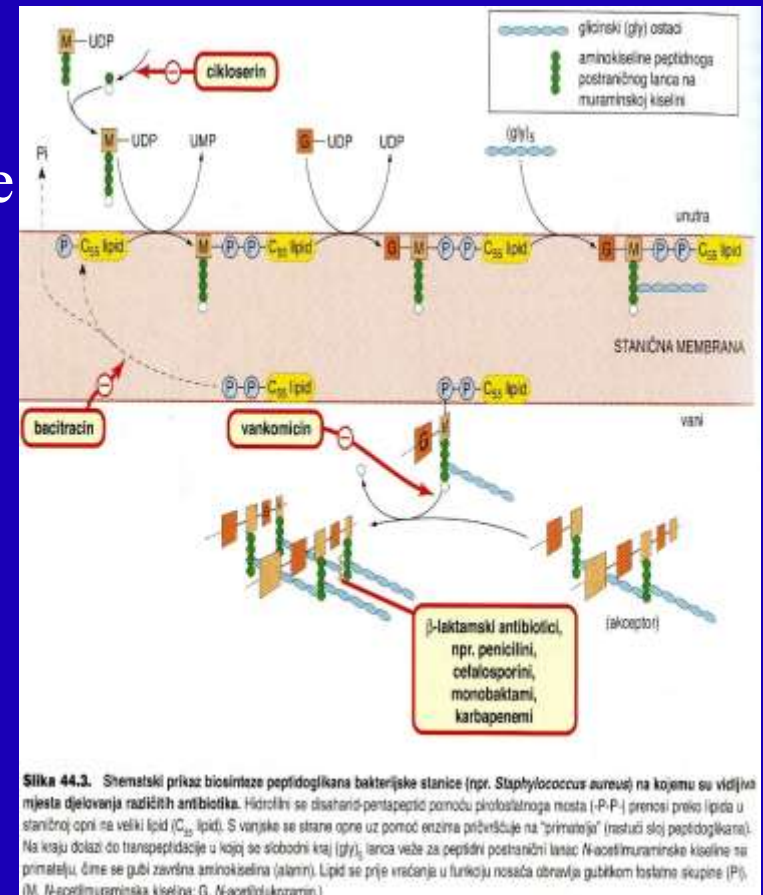


Slika 43-9. Predloženi mehanizam djelovanja daptomicina. Daptomicin se najprije veže za citoplazmatsku membranu (korak 1) te stvara komplekse na način ovisan o kalciju (koraci 2 i 3). Nastali kompleks uzrokuje gubitak staničnog kalija, vjerojatno putem pora i zbog depolarizacije membrane. Potom slijedi prestanak sinteze DNA, RNA i proteina, što konačno dovodi do smrti stanice. Pri tom ne dolazi do lize stanice.

Podskupina	Mehanizam djelovanja	Učinak	Klinička primjena	Farmakokinetika, štetni učinci, interakcije
LIPOPEPTID				
• daptomicin	veže se za staničnu membranu, čime izaziva depolarizaciju i brzu staničnu smrt	baktericidan za osjetljive bakterije • djeluje brže baktericidno od vankomicina	infekcije uzrokovane gram-pozitivnim bakterijama, uključujući sepsu i endokarditis	iv. • bubrežni klirens (poluvijek 8 h) • doziranje jednom na dan • inaktivira ga plućni surfaktant te se ne smije rabiti za liječenje pneumonija • štetni učinci: miopatija • preporučuje se tjedno praćenje vrijednosti kreatin-fosfokinaze

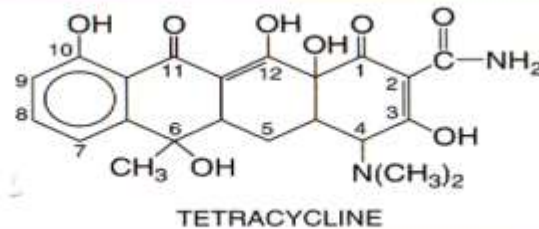
BACITRACIN

- djelotvoran protiv G+ bakterija
- ometa defosforilaciju lipidnog nosača koji prenosi peptidoglikanske jedinice u bakterijsku stijenku
- samo lokalna primjena (sistemski jako nefrotoksičan) za površinske lezije kože i sluznica
- često u kombinaciji s polimiksinom ili neomicinom
- nema ukrižene rezistencije s drugim antibioticima



Inhibitori sinteze proteina

TETRACIKLINI

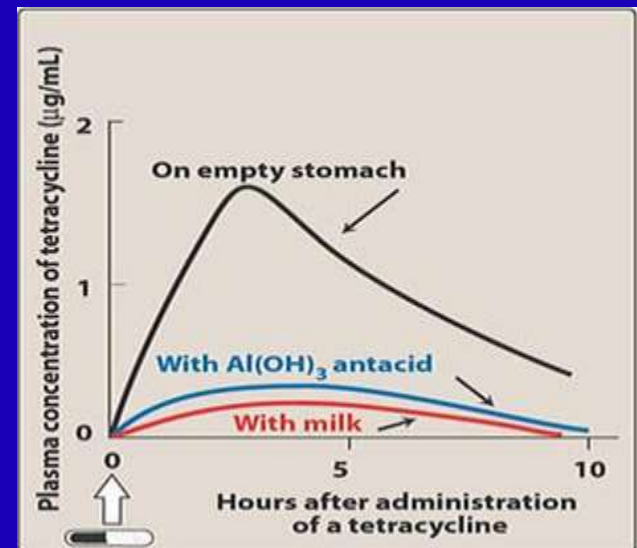
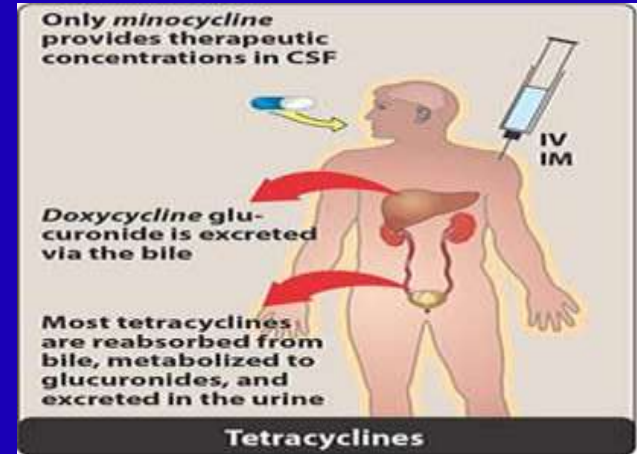


CONGENER	SUBSTITUENT(S)	POSITION(S)
Chlortetracycline	—Cl	(7)
Oxytetracycline	—OH, —H	(5)
Demeclocycline	—OH, —H; —Cl	(6; 7)
Methacycline	—OH, —H; =CH ₂	(5; 6)
Doxycycline	—OH, —H; —CH ₃ , —H	(5; 6)
Minocycline	—H, —H; —N(CH ₃) ₂	(6; 7)

- Doksiciklin, oksitetraciklin
- Mehanizam djelovanja: inhibiraju sintezu proteina u uzročniku –elongacija peptidnog lanca (vežu se na 30S podjedinicu ribosoma)
- **Bakteriostatici**
- **Rezistencija** – otežan utok ili izbacivanje, otežano vezanje za ribosome, enzimatska inaktivacija

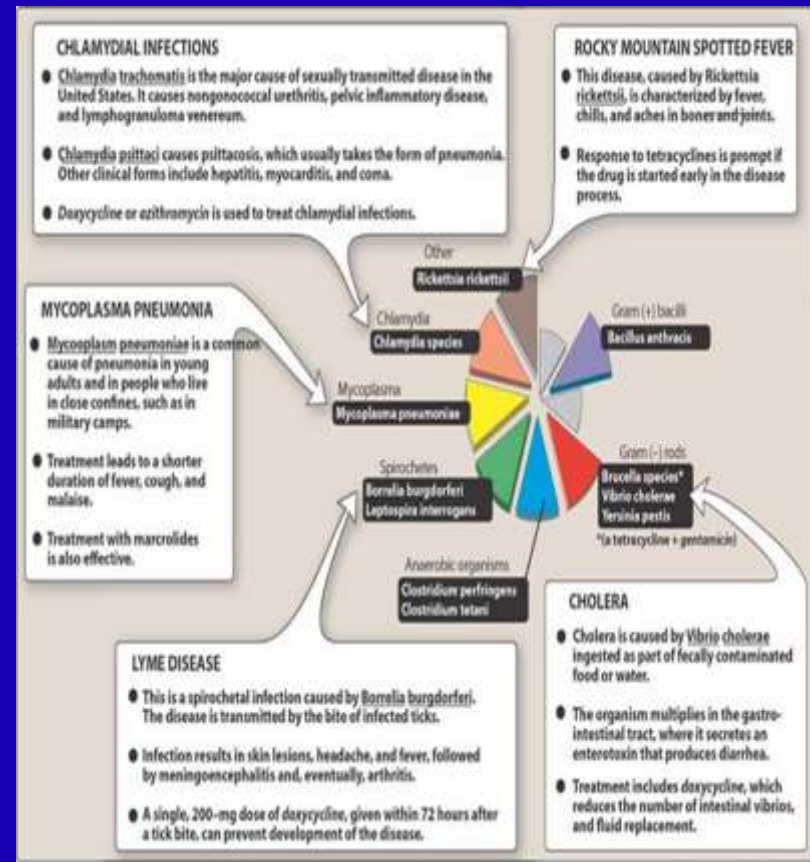
TETRACIKLINI

- Farmakokinetika – relativno slaba resorpcija per os (antacidi, mlijeko),
- iv i im primjena je rijetka i ne preporuča se
- dobra raspodjela uključujući prostatu, slabije u CNS
- nakupljaju se tijekom rasta u zubima i kostima
- izlučuju bubrezima i žuči (djelomično enterohepatalno kruženje)



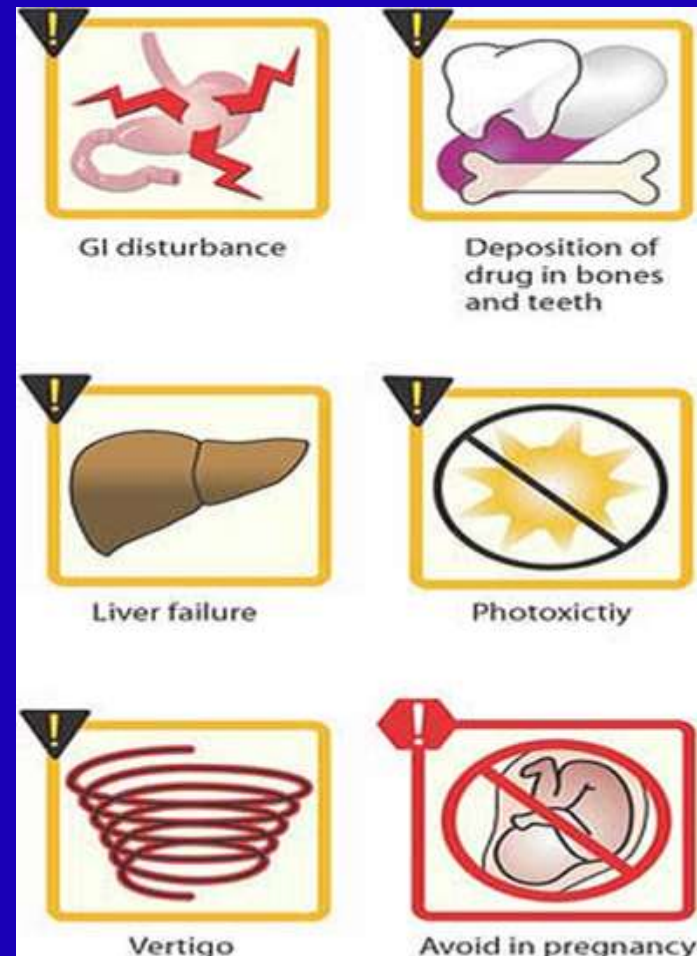
TETRACIKLINI

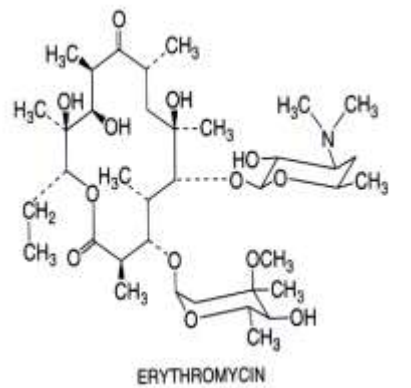
- Primjena – rikecioze, pneumonija (mikoplazma), lijek izbora za liječenje i prevenciju kolere, gonoreja, za akne



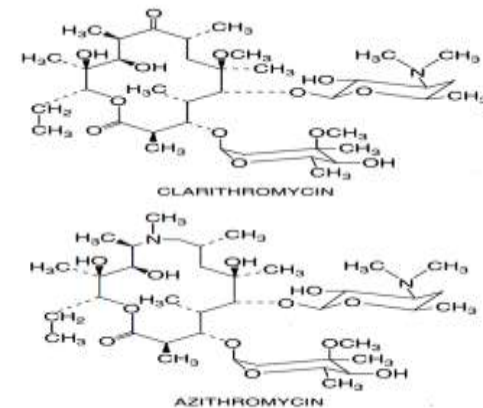
TETRACIKLINI

- Nuspojave – u početku GIT (pomaže uzimanje uz hranu)
- moguća supresija crijevne flore (kandidijaza, stafilokokni enterokolitis)
- Alergija
- Hepatotoksičnost
- oštećenje bubrega

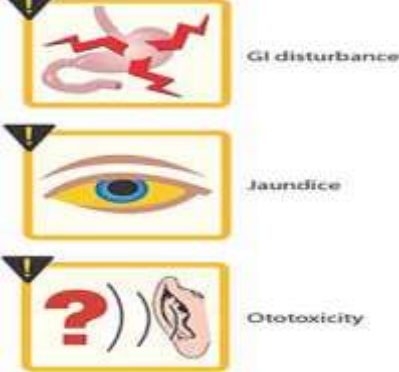




MAKROLIDI

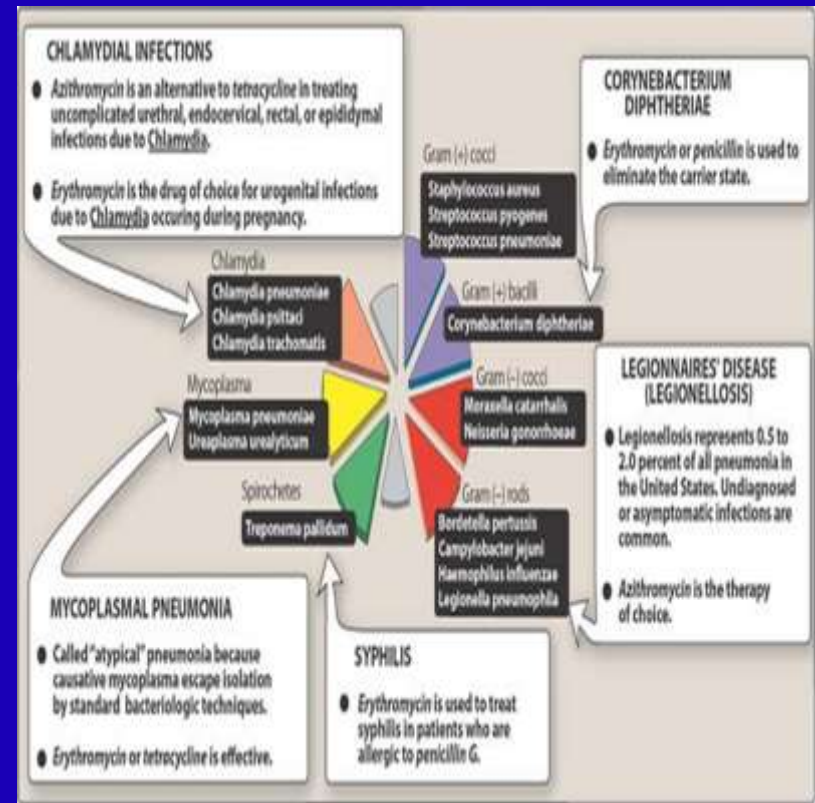


- Eritromicin, azitromicin, klaritromicin
- Laktonski prsten (11-19 C atoma) i glikozidski vezani šećeri
- Mehanizam djelovanja - inhibiraju sintezu –translokaciju- bakterijskih proteina (vežu se na 50S podjedinicu ribosoma).
- Farmakokinetika – per os dobro, ne prodiru u CNS, prodiru u prostatu, izlučuju se putem žuči



MAKROLIDI

- **Nuspojave** – GIT, povišenje jetrenih enzima.
- **Spektar:** G+, G-, klamidije, mikoplazme, legionele, boreliji, bordateli, neke mikobakterije, H.pylori, Mycobacterium avium, Protozoe (Toxoplasma, Plasmodium)

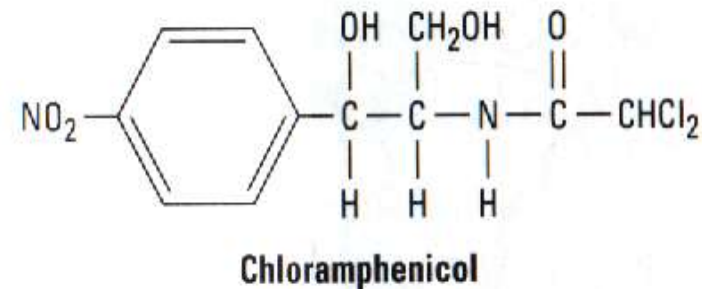


KLINDAMICIN

- isto vezno mjesto na 50S jedinici s makrolidima
- bakteriostatski na Gram + aerobe, te G+ i G- anaerobe
- Farmakokinetika – per os dobro, slabo u CNS, prodiru u kosti (osteomijelitis), u apscese, preko žuči i mokraće
- pretežno izlučivanje jetrom (jetrena funkcija!)
- Nuspojave; pseudomembranozni kolitis (0,1 - 10%)
- Primjena – anaerobni B.fragilis, stafilokoki otporni na penicilin

KLORAMFENIKOL

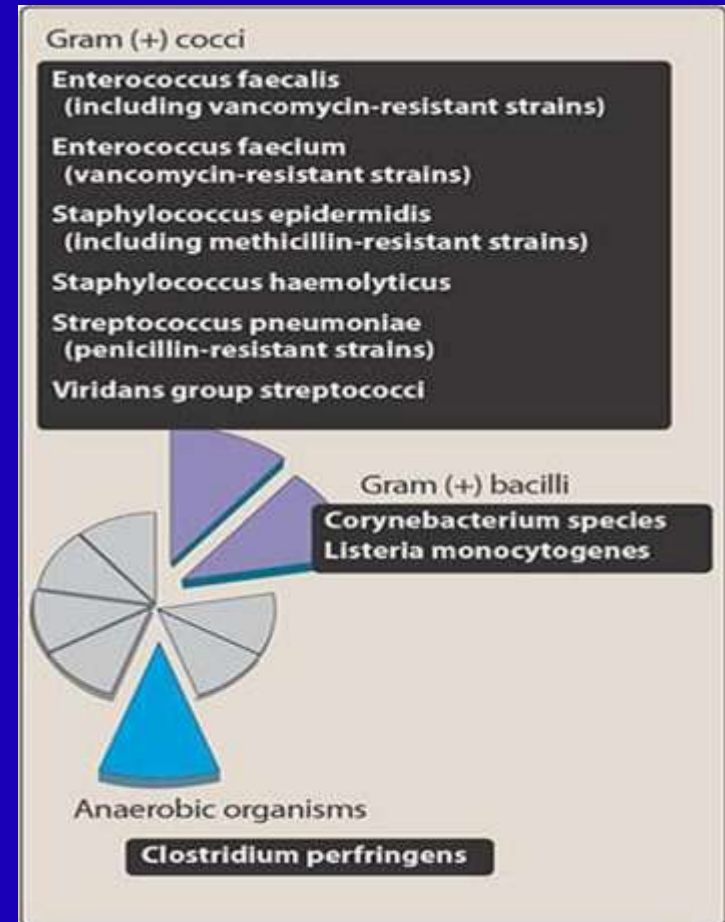
- **Mehanizam djelovanja:** inhibicija ribosoma 50S,
- Ne kombinirati s baktericidnim lijekovima!
- Metabolizam i eliminacija putem jetre
- **Nuspojave:** Učinak na humanu RNA u mitohondrijima (toksičnost!)
- Sivi sindrom, aplastična anemija, hepatotoksičnost
- **Spektar;** G+,G-, anaerobi, bakteriostatik, baktericid za HI, per os, lokalna primjena, dobra apsorpcija i raspodjela
- Liječenje tifusa i meningitisa (HI),



Streptogramini

Streptogramini

- quinupristin-dalfopristin
- Mehanizam djelovanja: inhibiraju sintezu proteina – elongaciju peptidnog lanca - u uzročniku vezivanjem za 50S podjedinicu ribosoma
- Skroman bakteristatski učinak – kombinacije **BAKTERICIDNE**
- Spektar: G+ koke, MRSA, Enterokok rez. na vankomicin,



Oksazolidinoni

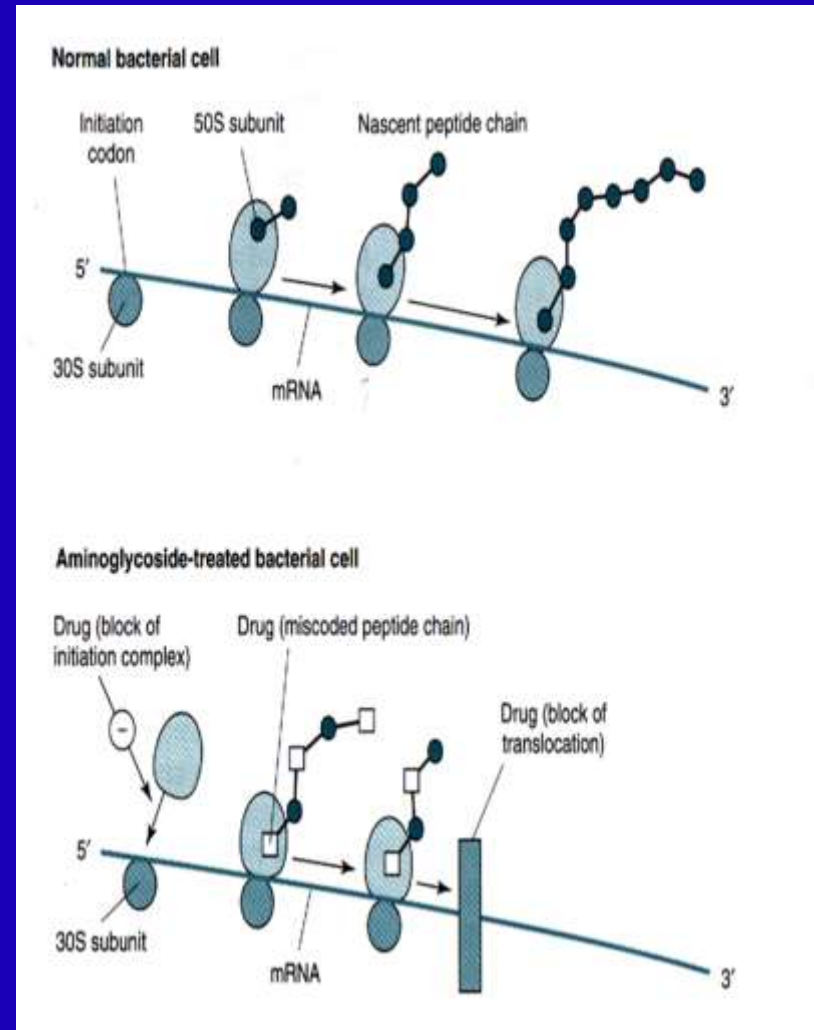
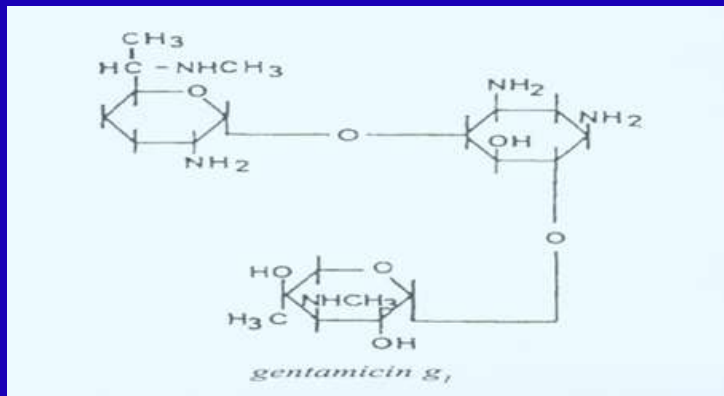
- Linezolid
- Mehanizam djelovanja: inhibiraju sintezu proteina u uzročniku djelujući na 50S podjedinicu
- Spektar: G+, MRSA, S. epidermidis, S. aureus i Enterococcus otporan na vankomicin

Aminoglikozidi

- ***Gentamicinska:*** gentamicin, netilmicin – širok spektar, česta primjena, kombinacije sa drugim antibioticima
- ***Kanamicinska:*** kanamicin, amikacin, tobramicin-pseudomonas
- ***Neomicinska:*** neomicin – nefrotoksičnost, lokalna primjena, sterilizacija crijeva
- ***Streptomicinska:*** streptomycin – liječenje TBC, g-, tularemija, kuga, bruceloza, brza rezistencija, rijetka primjena
- ***Ostali:*** spektinomycin

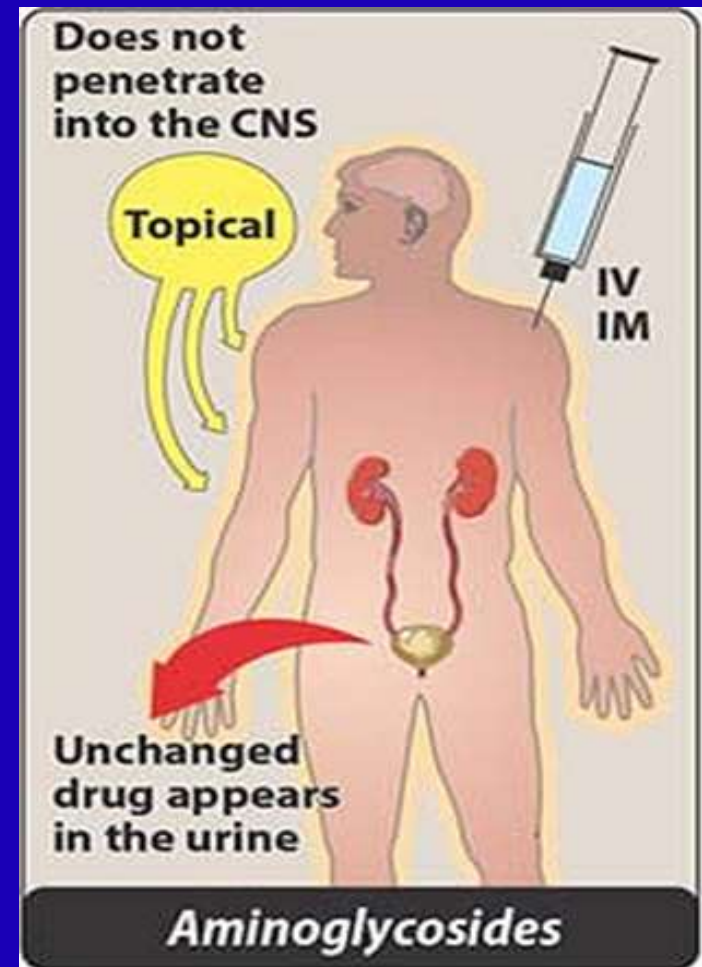
Aminoglikozidi

- Mehanizam djelovanja - inhibiraju sintezu proteina u uzročniku
- Potreban kisik za ulazak u stanice – kod anaeroba ne djeluju
- Bektericidni antibiotik
- Imaju izrazit post-antibiotski efekt.



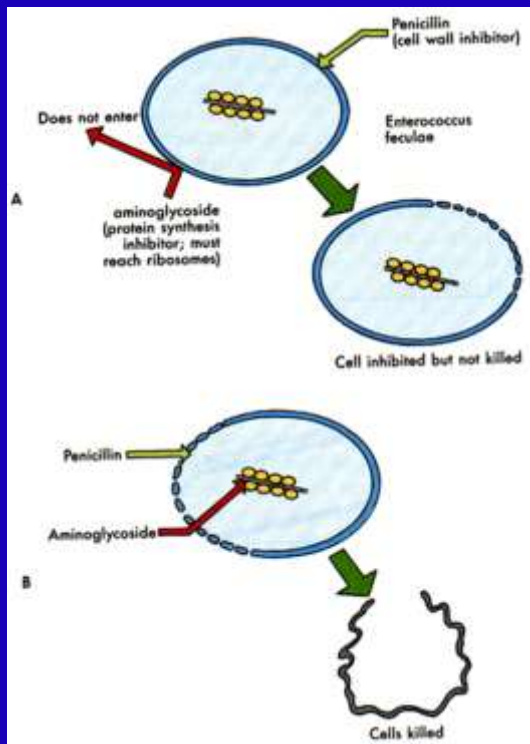
Aminoglikozidi

- Farmakokinetika – visokopolarni kationi, Ne resorbiraju se GIT-a i ne prodiru u SNS – intratekalno ili intraventrikularno
- Gomilaju se u bubrezima i unutarnjem uhu
- Izlučuju se nepromijenjeni glomerularnom filtracijom
- Kod oštećene bubrežne funkcije smanjiti doze ili povećati interval doziranja



Aminoglikozidi

- **Spektar:** G- aerobi, stafilokok, u kombinaciji s penicilinom ili vankomicinom za strepto i enterokok, P. Aerogunosa, Proteus



TULAREMIA

- Tularemia is commonly acquired during rabbit-hunting season by hunters skinning infected animals.
- Pneumonic tularemia results from infection by the respiratory route or by bacteremic seeding of lung.
- *Gentamicin* is effective in treating this rare lymphoid disease.

INFECTIONS DUE TO ENTEROCOCCI

- Enterococci are intrinsically resistant to most antibiotic classes and require two synergistic antibiotics for effective therapy.
- Recommended therapy is with *gentamicin* or *streptomycin* plus *vancomycin* or a β -lactam, such as *penicillin G*.

The pie chart shows the following antibiotic coverage:

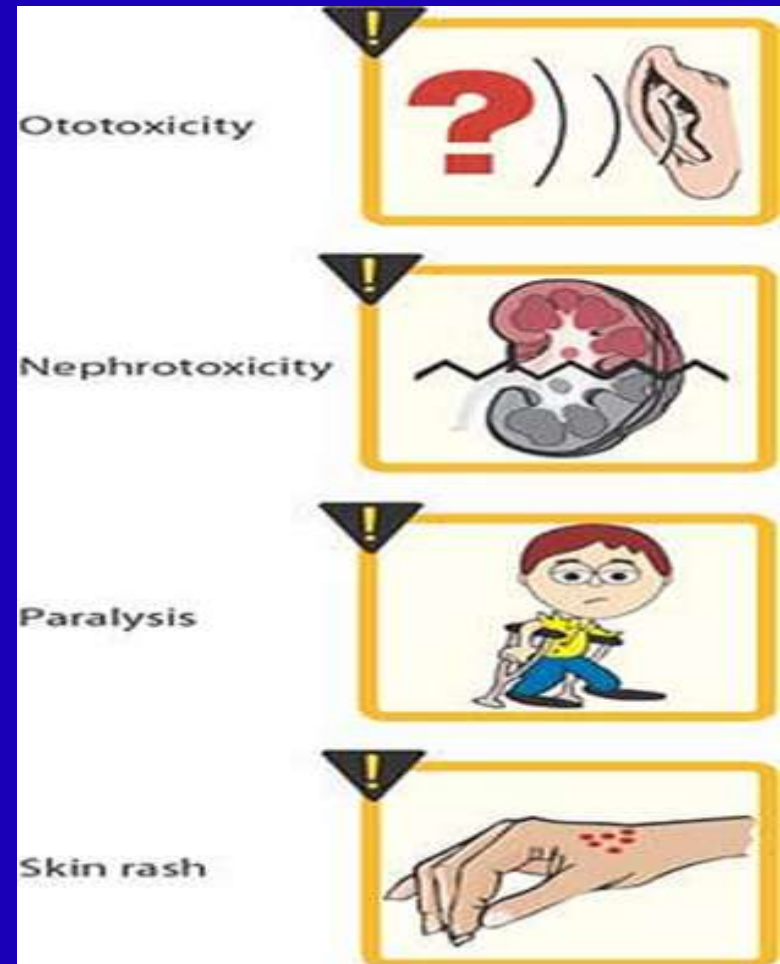
- Gram (+) cocci:**
 - Enterococcus species (*gentamicin* + *penicillin G*)
 - Streptococcus agalactiae (*gentamicin* + *penicillin G*)
- Gram (-) rods:**
 - Brucella species (*gentamicin* + *doxycycline*)
 - Francisella tularensis (*gentamicin*)
 - Klebsiella species (*gentamicin* + an antipseudomonal penicillin)
 - Pseudomonas aeruginosa (*tobramycin* + an antipseudomonal penicillin)
 - Yersinia pestis (*streptomycin* + *doxycycline*)

INFECTIONS DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- *Pseudomonas aeruginosa* rarely attacks healthy individuals, but can cause infections under special circumstances, for example, in immunocompromised patients, and in burn victims.
- Treatment includes *tobramycin* alone or in combination with an antipseudomonal penicillin, such as *piperacillin* or *ticarcillin*.

Aminoglikozidi

- Rezistencija se razvija brzo – promjene u strukturi površine stanice, nestanak receptora lučenje enzima
- Nuspojave – oto i nefrotoksičnost (potenciraju je furosemid i etakrinska kis. i manitol odnosno vankomicin, polimiksin), akutna respiratorna paraliza



Inhibitori sinteze nukleinskih kiselina

SULFONAMIDI

Predstavnici: I skupina : sulfadiazin, sulfametoksazol
II skupina : sulfadoksin (antimalarik)
III skupina : sulfasalazin (ulcerozni kolitis)
IV skupina : sulfacetamid, srebrnisulfadiazin

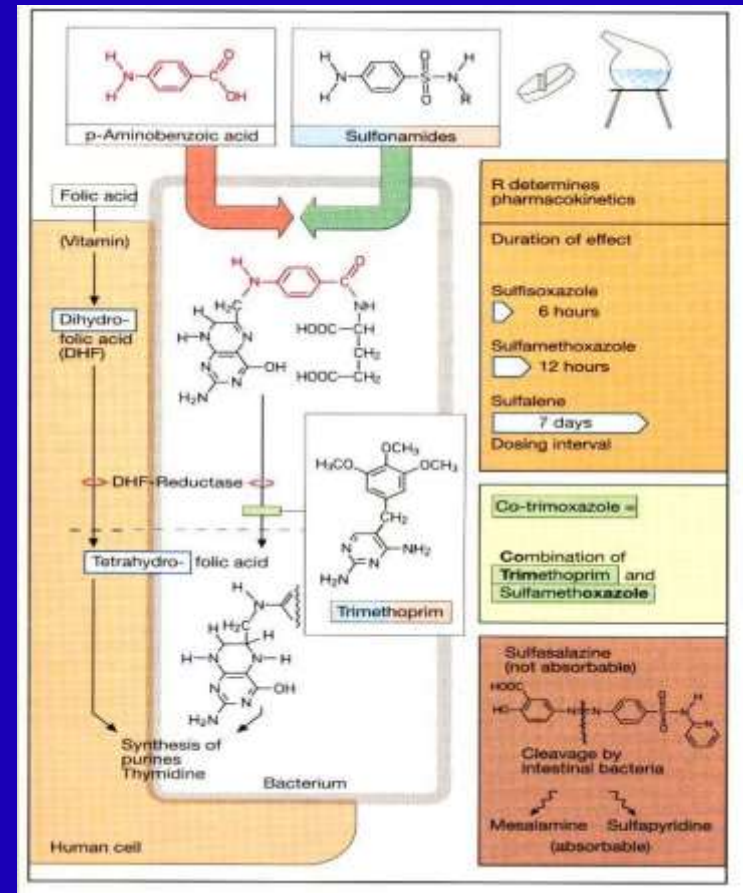
- derivati sulfanilne kiseline
- prvi sintetski antibiotici
- Baktriostatici
- Veliki broj rezistentnih bakterija, grupna rezistencija

SULFONAMIDI

INHIBITORI SINTEZE TETRAHIDROFOLATA

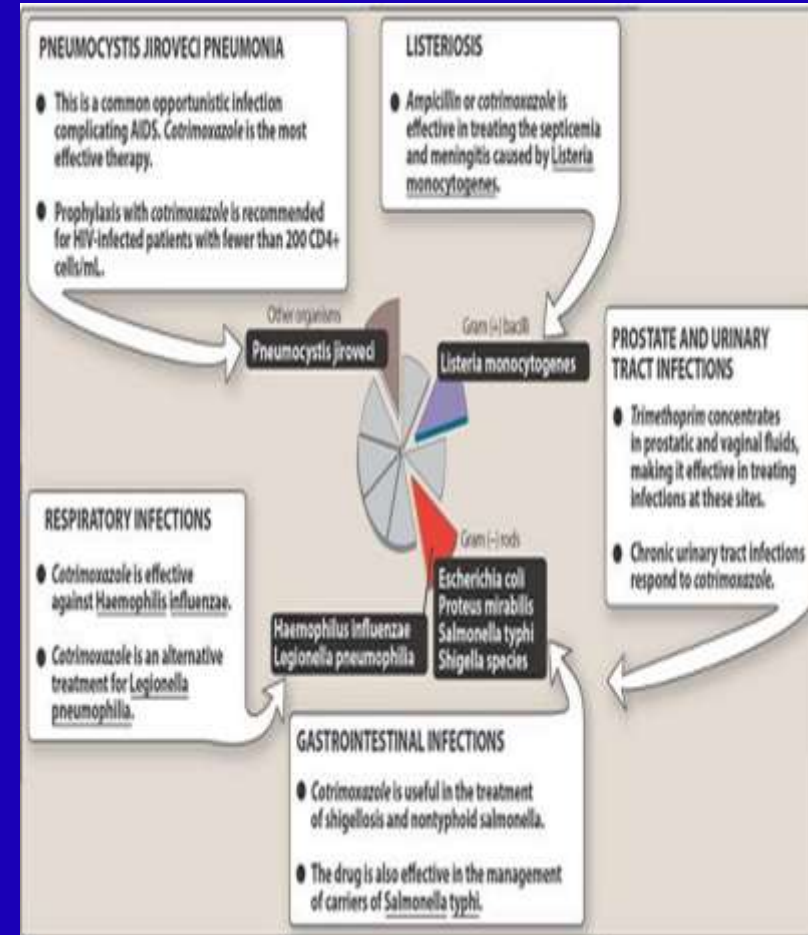
Farmakokinetika – peroralno
se dobro resorbiraju i dobro
penetriraju u tkiva

Nuspojave – toksičnost,
kristalurija, akutna
hemolitička anemija i
agranulocitoza, u
novorođenčadi kernikterus.



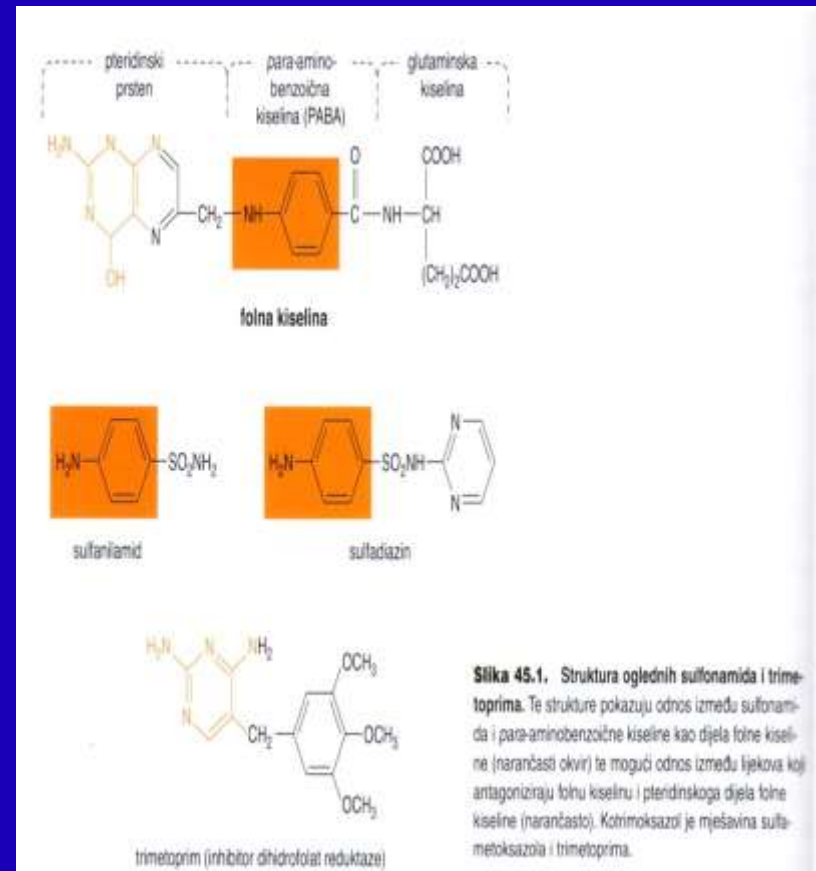
Terapijska primjena

- Širok antimikrobni spektar: G+, G-, nokardije, Chl. Trachomatis, neke protozoe, enterobakterije, enterobacter spp., P. carinii (sada jiroveci), toksoplazma
 - Infekcije donjeg urotrakta
 - Limfogranuloma venerum
 - Nokardioza
 - Toksoplazmoza
 - Prevencija reumatske vrućice– kod osjetljivih na peniciline
 - IBD
 - Pneumocistis carinii

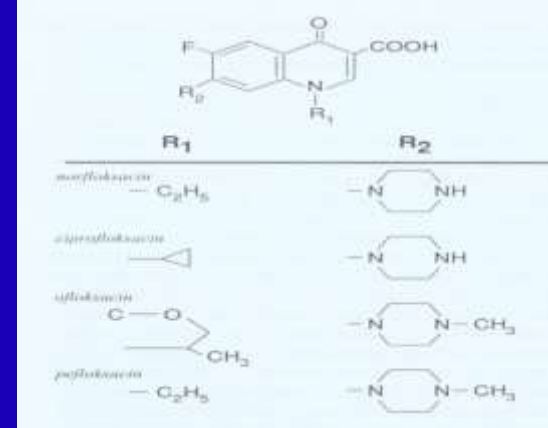


TRIMETOPRIM

- isti spektar, potentniji, volumen raspodjele veći nekoliko puta (kombinacija 1 : 5, tj u tkivima 1 : 20), nuspojave mučnina i proljev, nedostatak folata.
- Spektar: Str.pyogenes i pneumoniae, H.influenzae i ducreyi, Nocardia, Chlamidiya, Protozoe (Toxoplasma i Plasmodium



KINOLONI



- Fluorirani derivati nalidiksične kiseline
- *Kinoloni*: nalidiksična kis., cinoksacin, pipemidna kis...
- *Fluorokinoloni I* : norfloksacin, lomefloksacin, enoksacin...
- *Fluorokinoloni II* : fleroksacin, ciprofloksacin*, ofloksacin...
- *Fluorokinoloni III* : levofloksacin, sparfloksacin, gatifloksacin...
- *Fluorokinoloni IV* : trovafloksacin, moksifloksacin...

*1989. propisan jednom od 44 amerikanca

KINOLONI

- Mehanizam djelovanja: inhibicijom bakterijske DNA-giraze (topoizomeraza II) priječe replikaciju bakterijske DNA

negativno superuvijena DNA

ADP
ATP
DNA-giraza

relaksirana DNA

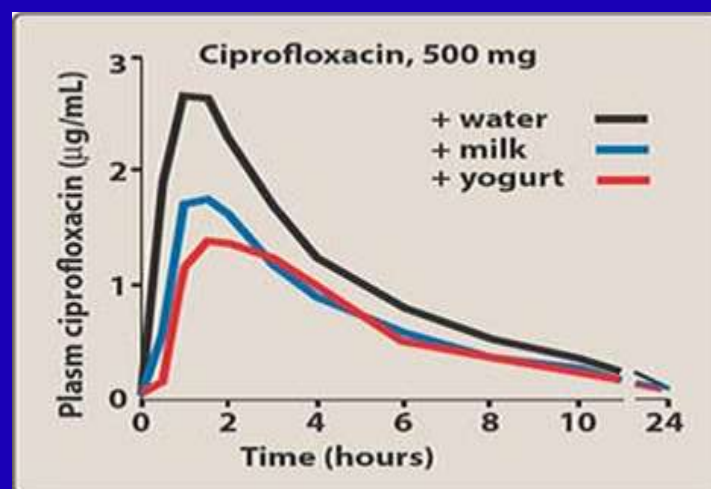
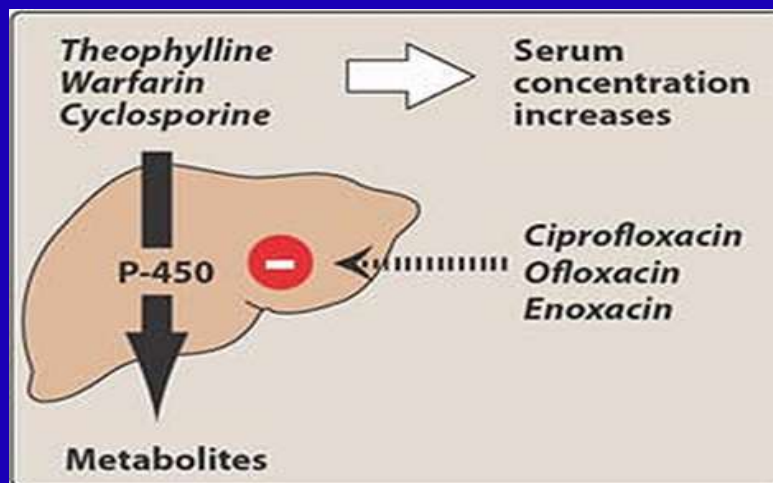
DNA-giraza

pozitivno superuvijena DNA

Slika 24.43.
Katalitičke aktivnosti DNA-giraze

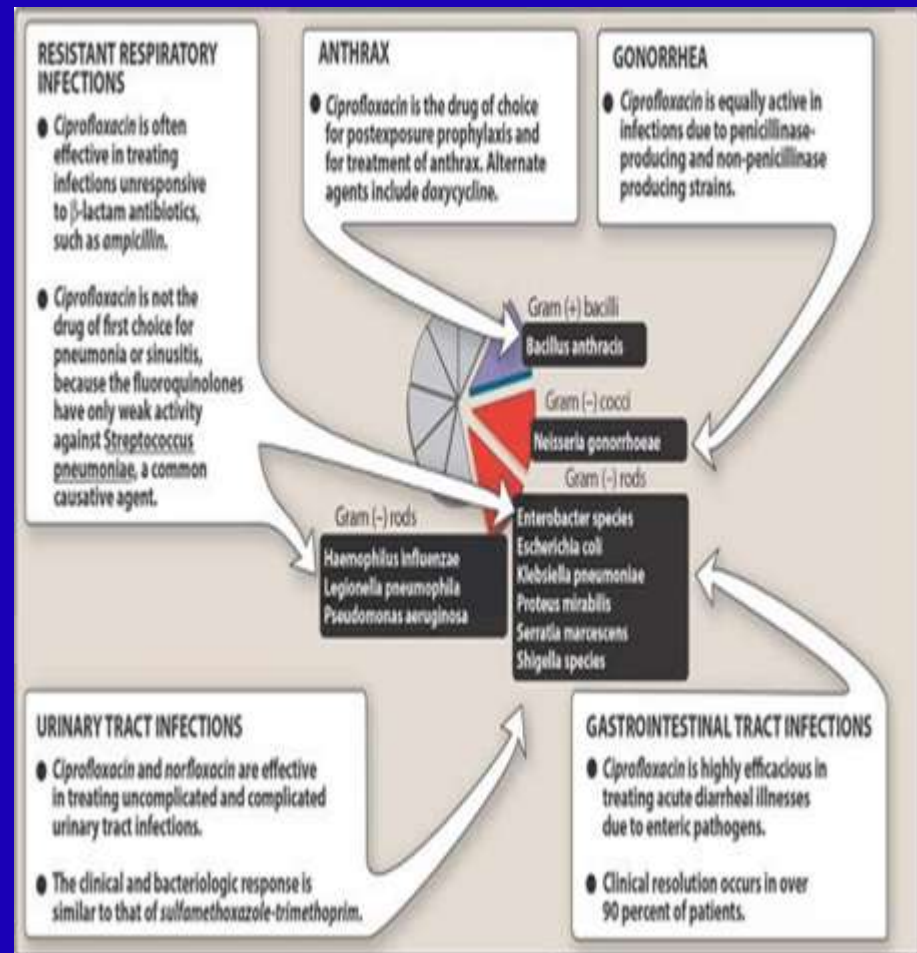
KINOLONI

- Farmakokinetika
- oralna primjena (antacidi !)
- veliki volumen raspodjele, prostata, pluća, bubrezi
- izlučuju nepromijenjeni bubrežima



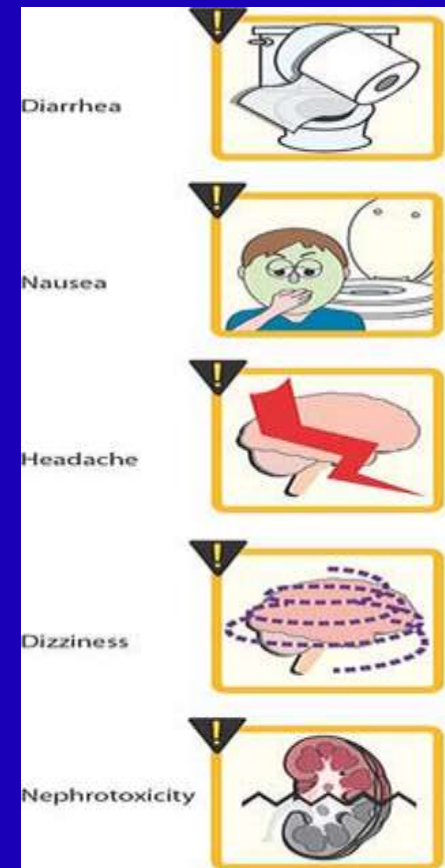
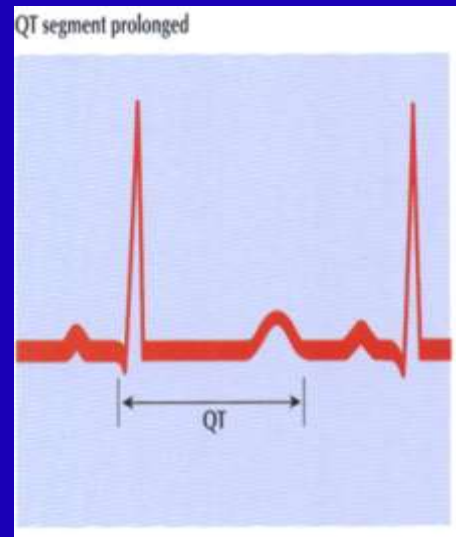
KINOLONI

- **Spektar:**
G+, G-, klamidije, mikoplazme, legionele, brucele, mikobakterije, anaerobi (samo na sparfloksacin)



KINOLONI

- Nuspojave
- GIT, glavobolja, nesanica, u djece se ne primjenjuju, oštećenje hrskavica, tetiva, (otekline zglobova), oprez kod primjene uz teofilin i NSAID, fotosenzitivnost,



METRONIDAZOL

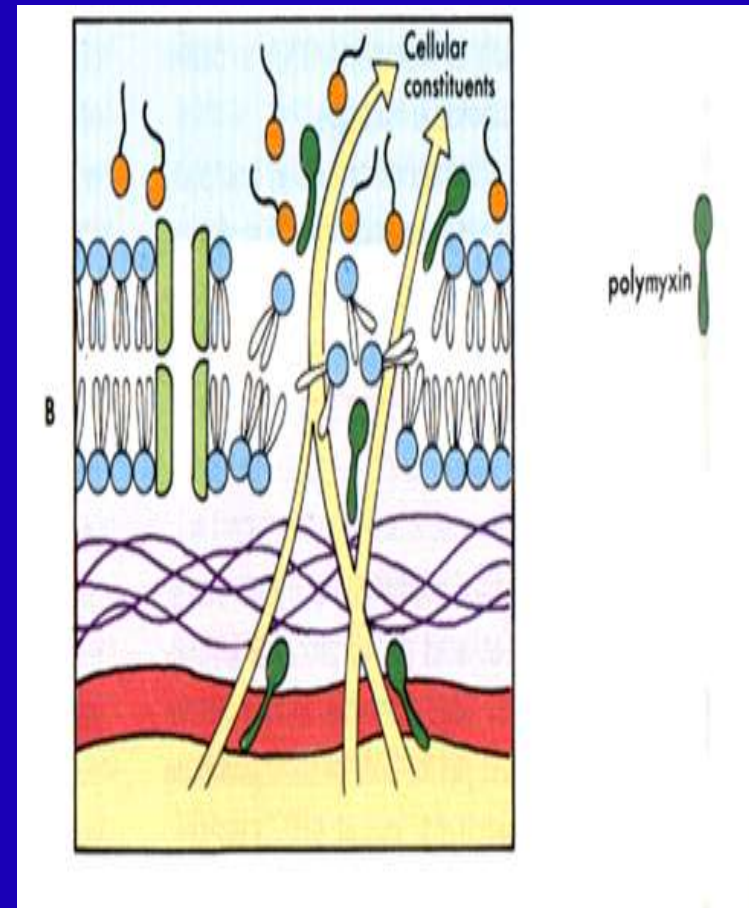
- Anaerobi
- Praživotinje
- Pseudomembranozni kolitis
- Alkohol
- Kombinacije

Mupirocin

- Inhibira stafilokoknu izoleucil tRNA sintetazu
- Liječenje manjih stafilokoknih infekcija kože, impetigo, uklanjanje stafilokoka iz nosa

Polimiksin

- Polimiksin B i polimiksin E (kolistin)
- Djeluju na G- bakterije
- Oštećuju staničnu membranu detergentnim djelovanjem, inaktiviraju endotoksine
- Uglavnom lokalna primjena zbog sistemske toksičnosti
- Kombinacija sa bacitracinom ili neomicinom
- Kolistin se primjenjuje i sistemski – (pseudomonas i acinetobacter)



Nitrofurantoin

- Bateriostatik i baktericid – G-, G+
- Brzi metabolizam i eliminacija bubregom te nema sistemskih učinaka – djeluje kao uroantiseptik
- Bolje djeluje u kiselom urinu
- Moguća dugotrajna primjena
- **Nuspojave:** anoreksija, mučnina, povraćanje, hemolitička anemija, neuropatije (G6FD)