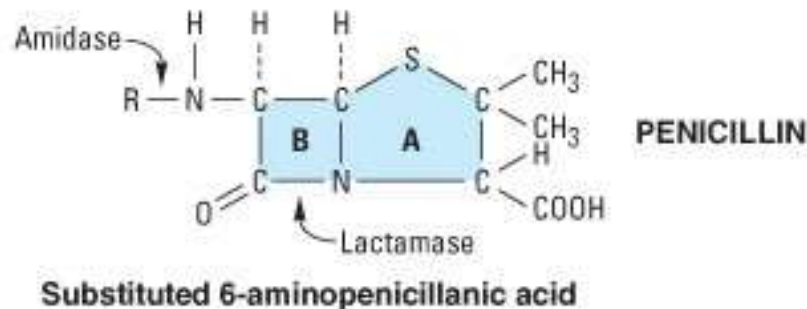


β -laktám antibiotikumok és egyéb sejtfalszintézis gátlók

- Baktérium **sejtfal szintézis gátlók**
 - **β -laktámok**
 - penicillinek
 - cephalosporinok
 - carbapenemek
 - monobactam(ok)
 - glycopeptidek
 - **vancomycin** / teicoplanin / dalbavancin / telavancin
 - egyéb sejtfal szintézis gátlók
 - fosfomicin
 - bacitracin
 - cycloserine
- sejtmembránra ható szerek
 - daptomycin
 - polymixinek

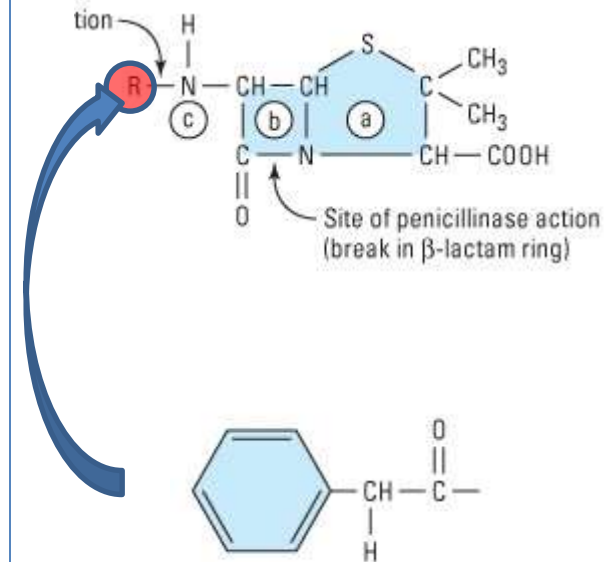
Penicillinek

- alap penicillinek
- antistaphylococcus penicillinek
- szélesített spektrumú penicillinek



Alap penicillinek

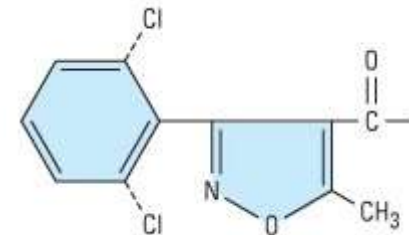
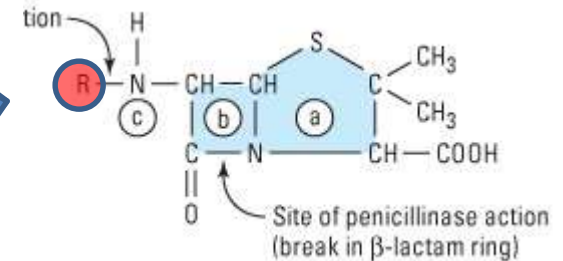
- parenteralis
 - **penicillin G** (benzylpenicillin)
 - benzathine penicillin
 - procaine penicillin G
- oralis
 - penicillin V
 - penamecillin



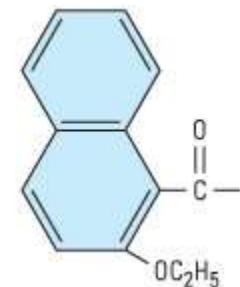
Penicillin G (benzylpenicillin):

Antistaphylococcus penicillinek

- *methicillin*
- nafcillin (i.v.)
- isoxazolylyl penicillinek
 - parenteralis
 - **oxacillin**
 - oralis
 - cloxacillin / dicloxacillin



isoxazolylyl penicillins

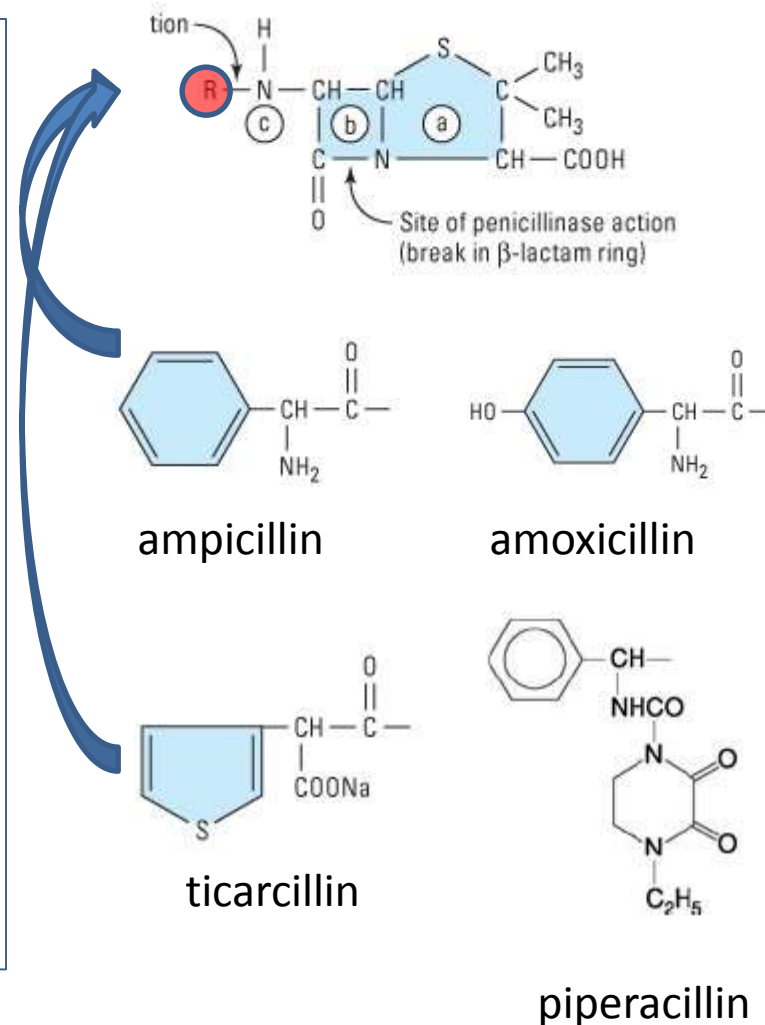


nafcillin

Szélesített spektrumú penicillinek

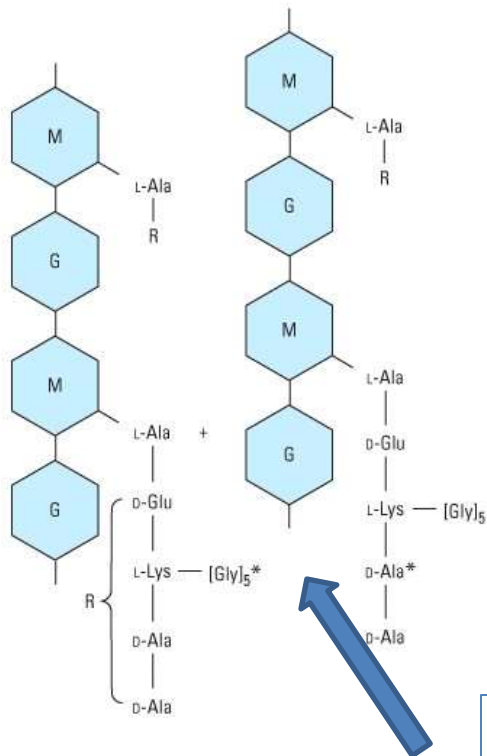
- aminopenicillinek
 - ampicillin
 - amoxicillin
- carboxypenicillinek
 - carbenicillin
 - ticarcillin
- ureidopenicillinek
 - piperacillin
 - mezlocillin
 - azlocillin

Anti-pseudomonas penicillinek

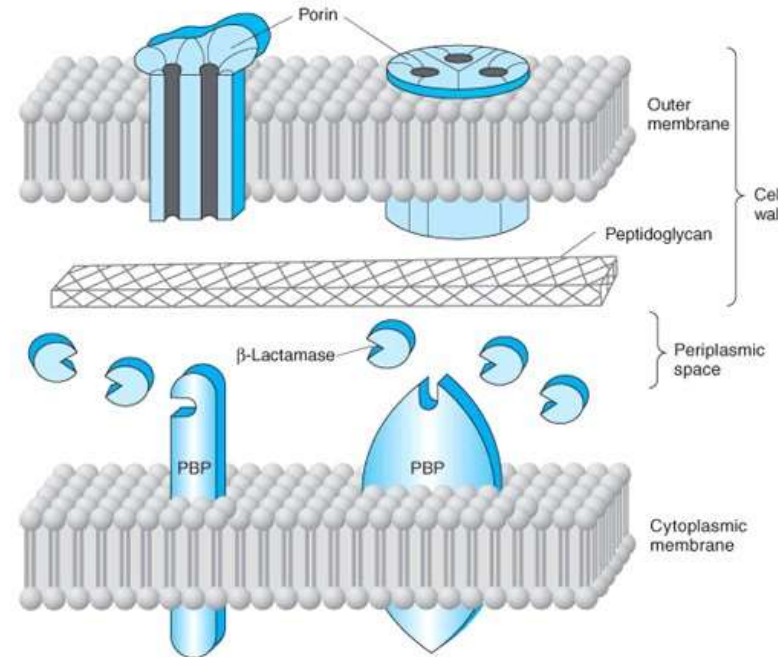


Hatásmechanizmus

- sejtfa peptidoglycan
- transzpeptidáció
- **érvényes minden β -laktámra**



transzpeptidáz (PBP) – keresztkötés



Rezisztencia

- **β -laktamázok** – inaktiválás
 - szűk spektrumúak – csak a penicillineket
 - *S. aureus*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*
 - ESBLs / AmpC – penicillineket és cephalosporinokat is
 - *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*
 - metallo- β laktamázok / carbapenemázok – carbapenemeket is
- **PBP megváltozása**
 - methicillin rezisztens *S. aureus* (MRSA)
 - penicillin rezisztens *S. pneumoniae* / *Enterococci*
- csökkent penetráció
 - csak G- / hiányzó porin
- efflux
 - G- baktériumokban

Felszívódás

- **oralis** – 1-2 órával evés előtt vagy után (kivéve amoxicillin)
 - penicillin V
 - ampicillin / amoxicillin
 - amoxicillin: jobb felszívódás
 - dicloxacillin
- **parenteralis** – i.v. preferált
 - penicillin G – sav-labilis
 - benzathin / procain penicillin
 - i.m. lassú, egyenletes felszívódás
 - egyetlen 1.2 M NE benzathin penicillin – > 0.02 µg/ml 10 napig

Megoszlás

- jelentős a plazmafehérjekötődés
 - nafcillin (90%) / isoxazolyil peniclinek (95-98%)
- kevésbé kötődik plazmafehérjékhez
 - penicillin G (60%) / ampicillin
- legtöbb szövetbe **jól penetrál**
 - **kivételek: KIR** / szem / prostata
 - DE aktív meningitisben 18-24 M NE naponta OK

Elimináció

- vesén keresztül választódik ki
 - glomerularis filtráció (~10%)
 - tubularis szekréció (~90%)
 - lásd **probenecid**
- $t_{1/2}$ – 30 perc - 1 óra
- epével kiválasztódóak
 - **nafcillin** / oxacillin / cloxacillin / dicloxacillin

Antibakteriális spektrum

- alap penicillinek
 - G+ / G- cocci / anaerobok
 - csak β -laktamázt NEM termelő törzsek
 - *T. pallidum*
 - rezisztencia egyre gyakoribb: *N. gonorrhoeae* és *S. pneumoniae*
- antistaphylococcus penicillinek
 - szűk spektrum
 - **staphylococcusok** (β -laktamáz termelő!) **de nem MRSA!**
- szélesített spektrumú penicillinek
 - penicillin spektruma + javított G-
 - csak β -laktamázt nem termelő törzsek (DE lásd β -laktamáz gátlók)
 - pseudomonas ellenes penicillinek
 - *P. aeruginosa* / *Klebsiella* spp.
 - esetleg aminoglikoziddal vagy fluorokinolonnal kombinálva
 - csökkentheti a *P. aeruginosa* rezisztencia terjedését / csak nem húgyúti fertőzésben

Mellékhatások

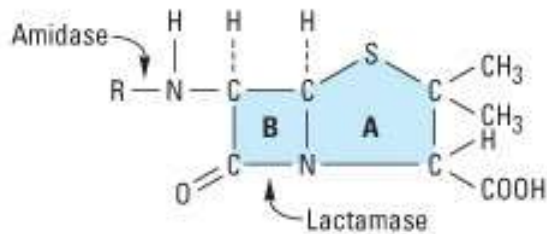
- **hiperszenzitivitás**

- gyakoriság 0.7-4%
 - anafilaxiás sokk 4-40:100000 / lethalis ~ 1:100000 (300 haláleset évente világszerte)
- a rizikó mindegyik vegyület esetén hasonló
- bármely korban megjelenhet / nem szükséges ismert korábbi expozíció
- keresztallergia egyéb beta laktámokkal (nem teljes)
- megjelenési formák (csökkenő gyakoriság)
 - maculopapularis bőrkiütés
 - urticaria
 - láz
 - bronchospasmus
 - vasculitis
 - serum betegség (IgG mediált, 7-12 nappal az expozíció után)
 - exfoliativ dermatitis
 - Stevens-Johnson szindróma
 - *anafilaxia*
 - *fatalis anafilaxia előfordult min adag után! , változó klinikai megjelenés*
- anamnézis nem megbízható, de egyéb AB ha lehet
 - densensitizatio (csak ITO / veszélyes és hatékonysága nem bizonyított)

Mellékhatások

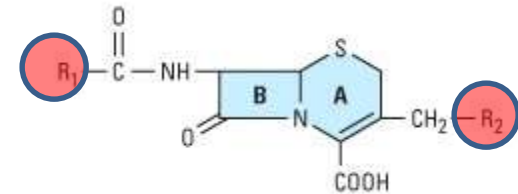
- gastrointestinalis (hasmenés, hányinger, hányás)
- methicillin
 - interstitialis nephritis – már régen kivonva
- nafcillin
 - neutropenia
- ampicillin
 - pseudomembranosus colitis (*C. difficile*)
- aminopenicillinek
 - nem-allergiás bőrkiütés

Cephalosporinok



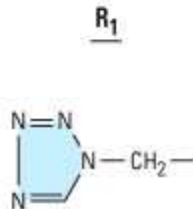
Substituted 6-aminopenicillanic acid

PENICILLIN

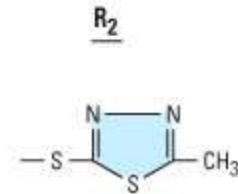


7-amino-cephalosporanic acid

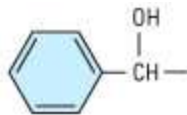
1st generation



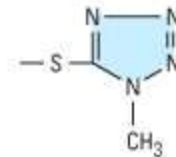
Cefazolin



2nd generation



Cefamandole



A cephalosporinok osztályozása és antibakteriális hatása

generáció	példák	Gram +	Gram -	B. fragilis	P.aeruginosa
első	cefazolin cephalexin	jó	közepes	rezisztens	rezisztens
második	cefaclor cefamandole cefuroxime cefoxitin	mint első	nagyobb mint első, de kisebb mint harmadik	cefoxitin	rezisztens
harmadik	cefoperazone cefotaxime ceftazidime ceftriaxone cefixime	kiseb mint első	jó	rezisztens	ceftazidime cefoperazone
negyedik	cefepime	jó	jó	rezisztens	jó

Nem hatnak:

- penicillin-rezisztens *S. pneumoniae* (kiv. 3.)
- methicillin-rezisztens *S. aureus* (kiv. 5.)
- Enterococcusok
- anaerobok (kiv. cefoxitin)
- ESBL termelő Gram- (*E. coli* és *Klebsiella*)

A cephalosporinok farmakokinetikája

generáció	oralis	parenteralis
első	cephalexin	cefazolin
második	cefaclor cefuroxime axetil	cefuroxime cefamandole cefoxitin
harmadik	cefixime	cefoperazone cefotaxime ceftazidime ceftriaxone
negyedik	-	cefepime

- Kiválasztás: vese – kivétel: cefoperazone / ceftriaxone (epe)
- Felezési idő: 1-2 óra – kivétel: ceftriaxone (8 hours)
- KIR penetráció: ceftriaxone / cefotaxime / cefepime esetén jó
- Nem metabolizálódnak – kivéve: cefotaxime

A cephalosporinok klinikai alkalmazása

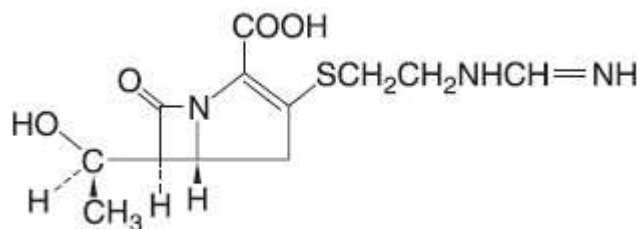
- első generációs
 - oralis – **cephalexin** – húgyúti fertőzések
 - parenteralis – **cefazolin** – sebészi prophylaxis (sebfertőzés)
- második generációs
 - oralis – sinusitis, otitis
 - cefuroxim – közösségben szerzett pneumonia
 - cefoxitin – peritonitis, diverticulitis
- harmadik generációs
 - súlyosabb fertőzések
 - **ceftriaxon / cefotaxime** – meningitis
 - penicillin rezisztens *S. pneumoniae*
 - ceftriaxone / cefotaxime
 - **ceftriaxon** – gonorrhea
 - lázas neutropenia
 - aminoglikozidokkal kombinálva
- negyedik generációs
 - hasonló a harmadikhoz
 - kromoszómális β -laktamázokkal szemben ellenállóbbak
 - **DE NEM ESBL**
- ötödik generációs
 - ceftaroline – MRSA / Enterococcus

Mellékhatások

- **hiperszenzitivitás**
 - keresztallergia penicillinekkel: ~5-10%
 - **penicillin anaphylaxia – cephalosporin TILOS!**
- helyi irritáció
 - fájdalom (i.m.)
 - thrombophlebitis (i.v.)
- cefamandol/cefoperazon (methylothiotetrazol)
 - hypoprothrombinemia
 - disulfiram-szerű reakció

Carbapenemek

- imipenem/ meropenem/ ertapenem/ doripenem
- széles spektrum
 - G+, G- (*P. aeruginosa* de **ertapenem NEM**), anaerob
 - választandó ha más nem jó
 - pl. ESBL termelő G-, *Enterobacter spp.*
 - rezisztensek: *E. faecium*, MRSA, *C. difficile*



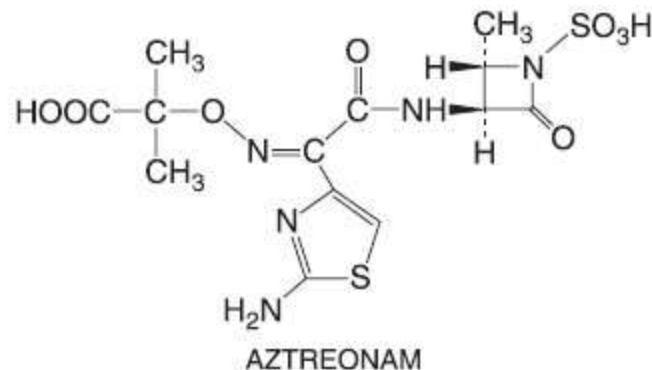
IMIPENEM

A carbapenemek farmakokinetikája

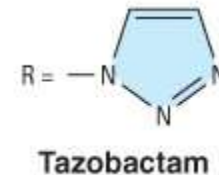
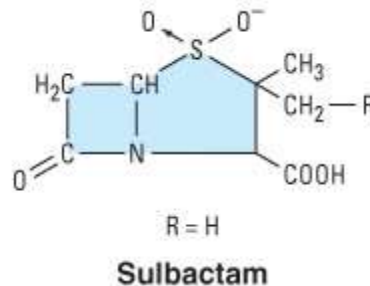
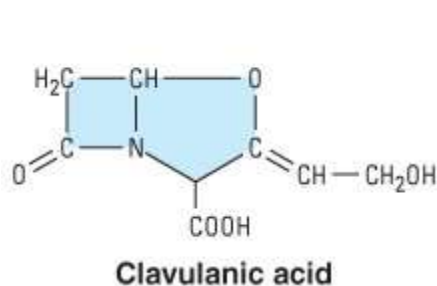
- vesében dehydropeptidáz – imipenem
 - cilastatin
- parenteralis alkalmazás
- jó KIR penetráció
- kiválasztás vesében
- napi háromszori adagolás
 - imipenem / meropenem / doripenem
- leghosszabb $t_{1/2}$: ertapenem (4 óra)
 - napi egyszeri adagolás

Monobactam(ok)

- aztreonam
 - csak G- pálcák ellen hat (e.g. *pseudomonas*)
 - pl. cisztikus fibrosisban *P. aeruginosa* krónikus szuppressziója aerosol formában (FDA 2010)
 - nincs keresztallergia penicillinnel
 - nincs jelentős toxicitása



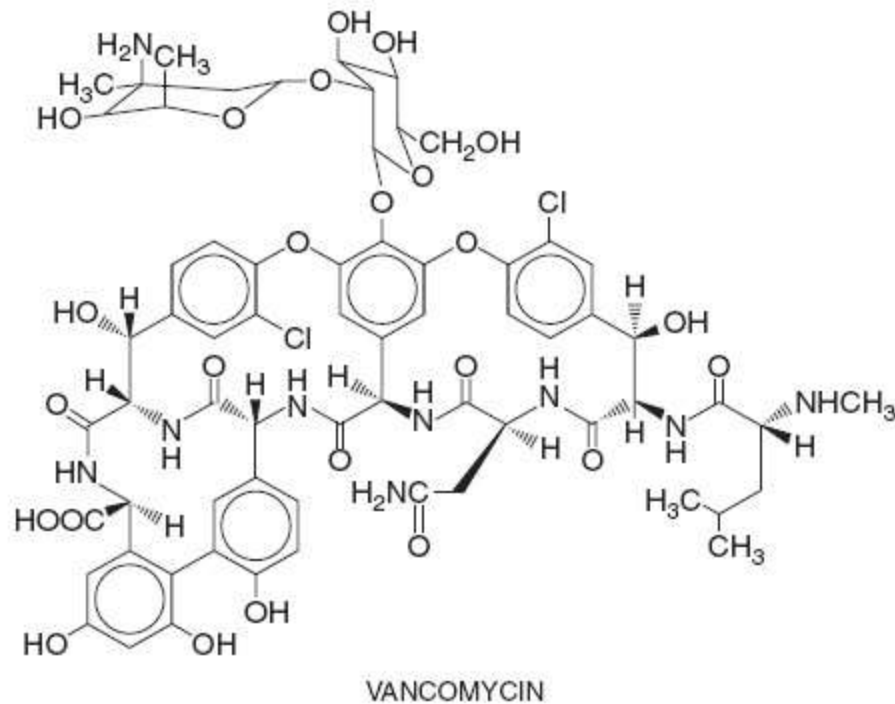
β -laktamáz gátlók



- gyenge antibakteriális hatás
 - DE van kivétel: sulbactam – *A. baumannii*
- nem minden β -laktamázt gátolnak
- fix kombinációk
 - amoxicillin+klavulánsav
 - ampicillin+sulbactam
 - piperacillin+tazobactam

Glycopeptidek

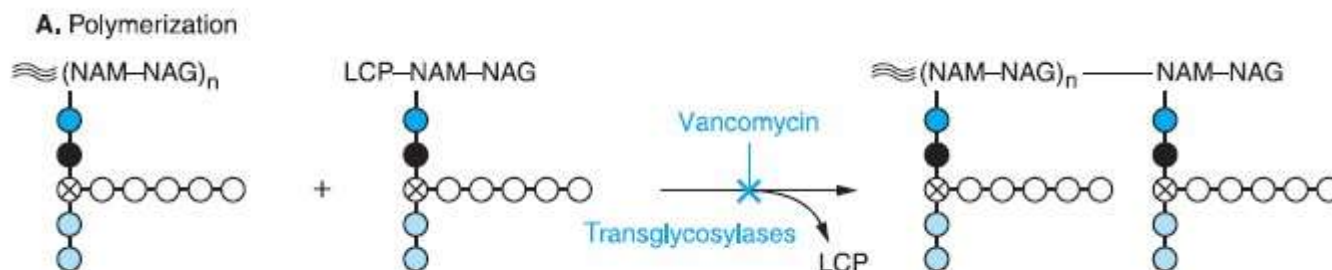
- **vancomycin** / teicoplanin / dalbavancin / telavancin



- oralisan nem szívódik fel
- Gram negatívokra nem hat

Hatásmechanizmus

- a peptidoglikán polimerizációt gátolja (transzglikozilázt)
- a D-Ala-D-Ala terminálishoz kötődik



vanA rezisztencia: terminális D-alanin \rightarrow D-laktát

Farmakokinetika

- a GI traktusból rosszul (nem) szívódik fel
 - szisztémás fertőzésben i.v. kell adni
 - pseudomembranosus colitis (*C. difficile*) oralis
 - de NEM az első választandó (lásd metronidazol)
- meningitisben használható
 - pl. empírikusan penicillin rezisztens *S. pneumoniae* (ha gyakori)
 - liquor szintek a szérum 7-30%-a → agresszív adagolás
- a **vesében** glomerularis filtrációval választódik ki

Spektrum / klinikai alkalmazás

- csak G+, MRSA is
 - *in vitro* szinergizmus gentamicinnel
 - *E.faecium* / *E. faecalis*
- MRSA sepsis / endocarditis
- penicillin rezisztens *S. pneumoniae* meningitis
- oralisan – pseudomembranosus colitis
 - de nem első választandó

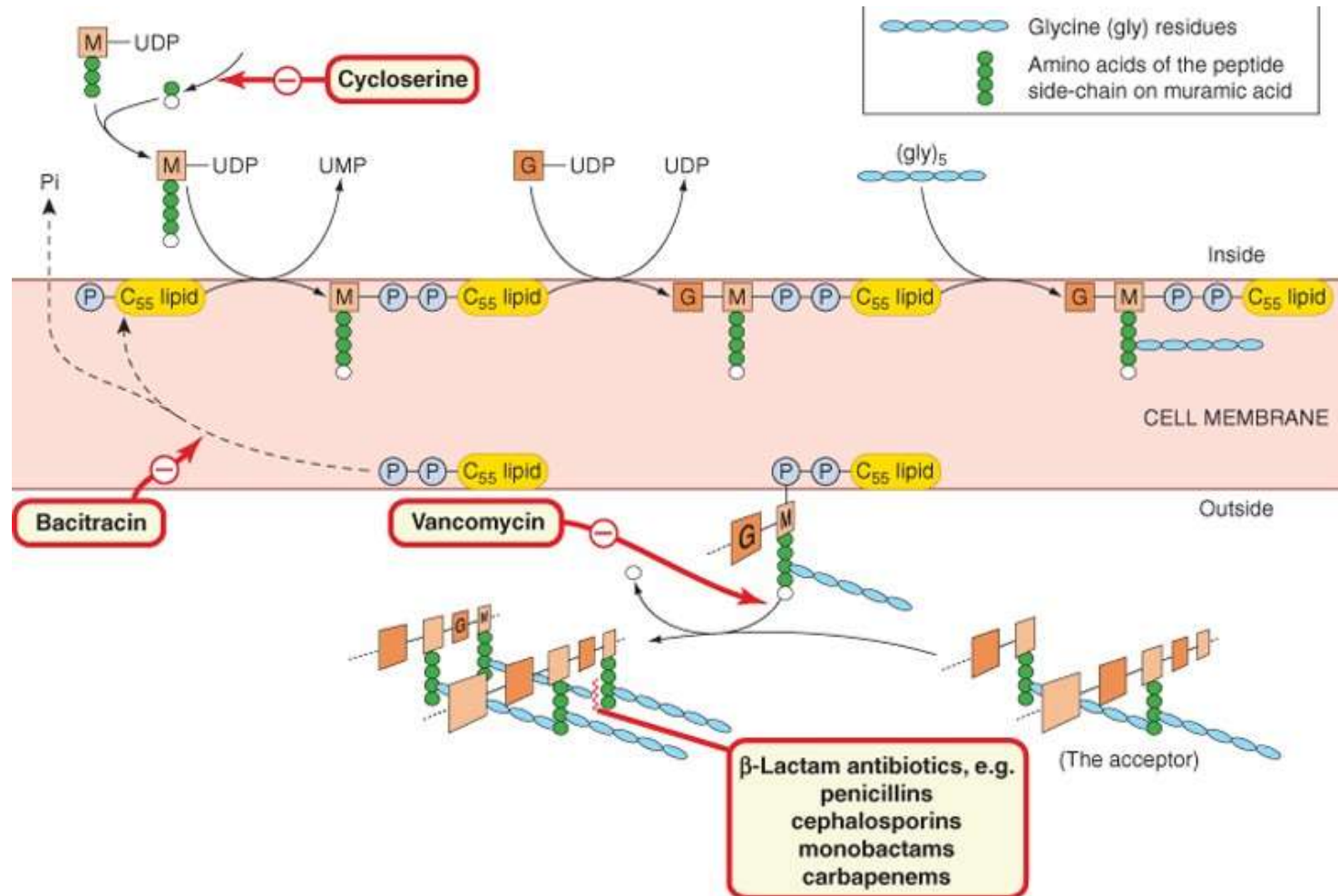
Mellékhatások

- phlebitis, fájdalom
- hidegrázás, láz
- **“red man / red neck”** szindróma
 - hisztamin felszabadulás
 - lassúbb infúzióval megelőzhető
- nephrotoxicitás / ototoxicitás
 - adagolás, koncentrációmérés (veseelégtelenség – circulus vitiosus)
 - különösen kombinációban alkalmazásnál (**aminoglik.**)

Egyéb glycopeptidek

- teicoplanin
 - im. adható (nem csak iv.)
 - hosszú $t_{1/2}$ (akár 100 h vs. ≈ 6 h) – napi egyszer
- telavancin / dalbavancin
 - félszintetikus / lipoglycopeptid
 - csökkent vancomycin érzékenységben is hat
 - telavancin: plusz mechanizmus – membránkárosodás
 - dalbavancin: hetente egyszer

Sejtfal szintézis gátlók hatásmechanizmusa



Egyéb sejtfal szintézis gátlók 1.

- **Fosfomicin**

- foszfoenolpiruvát analóg
 - N-acetilmuraminsav szintézisét gátolja
- széles spektrum
 - rezisztencia: csökkent transzport
 - *in vitro* szinergizmus
 - β -laktámok, aminoglikozidok, fluoroquinolonok
- orális (trometamol) / parenteralis (dinatrium)
 - jól felszívódik, vizeletben változatlanul ürül
 - **egyetlen adag !**
- alkalmazás
 - **nők húgyúti fertőzései**
 - terhességben is adható
 - ESBL / multirezisztens ?



Egyéb sejtfal szintézis gátlók 2.

- **Bacitracin**

- természetes eredetű ciklikus peptid – *Bacillus subtilis* Tracy I
- Gram+ spektrum
- a szállító lipid defoszforilációját gátolja
- **csak lokálisan** alkalmazzák (nephrotoxicitása miatt)

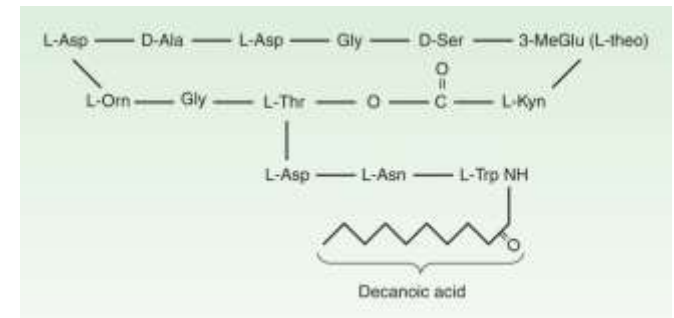
- **Cycloserine**

- második vonalbeli szer *M. tuberculosis* ellen
- D-alanin analóg – gátolja a sejtfalba beépülést
- orálisan adandó – jól penetrál (KIR is)
- dózis függő **KIR toxicitás (akár 50% - “psycho-serine”)**
 - fejfájás, tremor, akut psychosis, konvulziók, suicid gondolatok

Sejtmembránra ható szerek 1.

- **Daptomycin**

- természetes eredetű ciklikus lipopeptid - *Streptomyces roseosporus*
- Gram+ spektrum
- **vancomycin rezisztencia** (VRE, VRSA) esetén aktív
- citoplazma **membránban** pórust képez – baktericid
- csak i.v. adható, napi egyszeri adagban
- tüdőben **surfactant inaktiválja** → pneumoniában nem alkalmas
- fő mh.: myopathia (↑CK)



Sejtmembránra ható szerek 2.

- **Polymixinek**

- egyszerű bázikus peptidek
 - polymixin B / polymixin E = **colistin**
- **kationios detergentek** – membránkárosodást okoznak
- csak Gram- gátló hatásuk van
- endotoxint (LPS) inaktiválhatnak
- klinikai alkalmazás
 - főként lokálisan DE
 - a multirezisztens patogének megjelenésével
 - » *A. baumannii*
 - » *P. aeruginosa*
 - » **parenterális mentő terápia**

