

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ - ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ

ΣΤΟΧΟΣ: κυτταρικό τοίχωμα

ΣΤΟΧΟΣ: κυτταρική μεμβράνη

ΣΤΟΧΟΣ: πρωτεϊνοσύνθεση

ΣΤΟΧΟΣ: σύνθεση νουκλεϊνικών οξέων

ΣΤΟΧΟΣ: κυτταρικό τοίχωμα

β-λακταμικά αντιβιοτικά

Πενικιλίνες
Κεφαλοσπορίνες
Μονομπακτάμες
Καρμπαπενέμες

γλυκοπεπτιδικά αντιβιοτικά

Vancomycin
Daptomycin

Αναστολή
πεπτιδογλυκανικού
σκελετού

ΣΤΟΧΟΣ: κυτταρική μεμβράνη

Valinomycins

Polymyxins

Παρεμβολή στη λειτουργία της
κυτταρικής μεμβράνης

ΣΤΟΧΟΣ: πρωτεϊνοσύνθεση

Δρώντα επί της ριβοσωμικής
30S υπομονάδας



Τετρακυκλίνες
Αμινογλυκοζίτες (πχ streptomycin)

Δρώντα επί της ριβοσωμικής
50S υπομονάδας



Χλωραμφενικόλη
Μακρολίδια (πχ erythromycin)
Λινκοζαμίδια (πχ lincomycin)

ΣΤΟΧΟΣ: σύνθεση νουκλεϊνικών οξέων

σουλφοναμίδια

trimethoprim



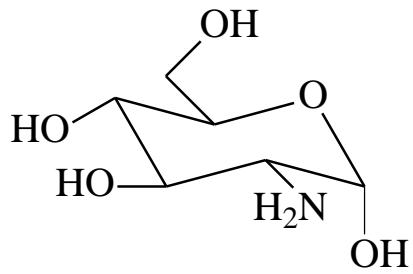
Αναστολή της σύνθεσης φολικού οξέος

κινολόνες

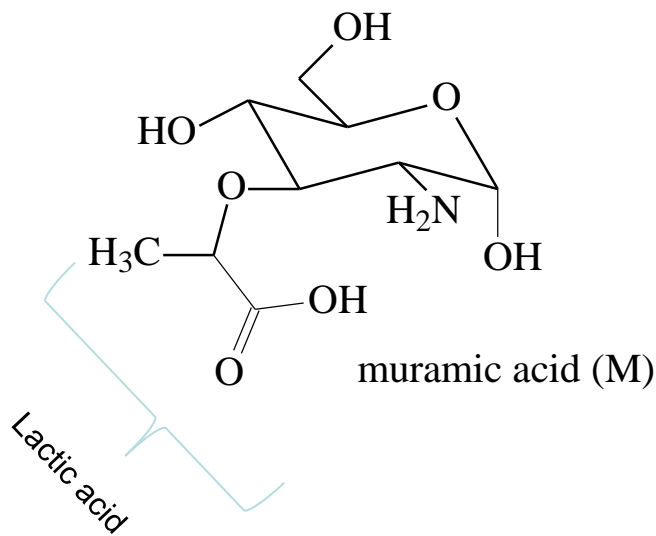
Αναστολή ενζύμων υπεύθυνων για τη διαμόρφωση του DNA

rifamycins

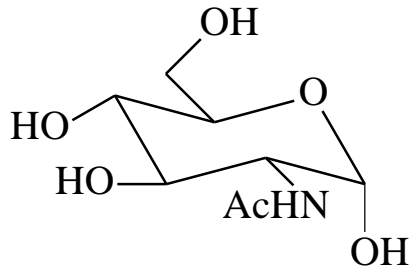
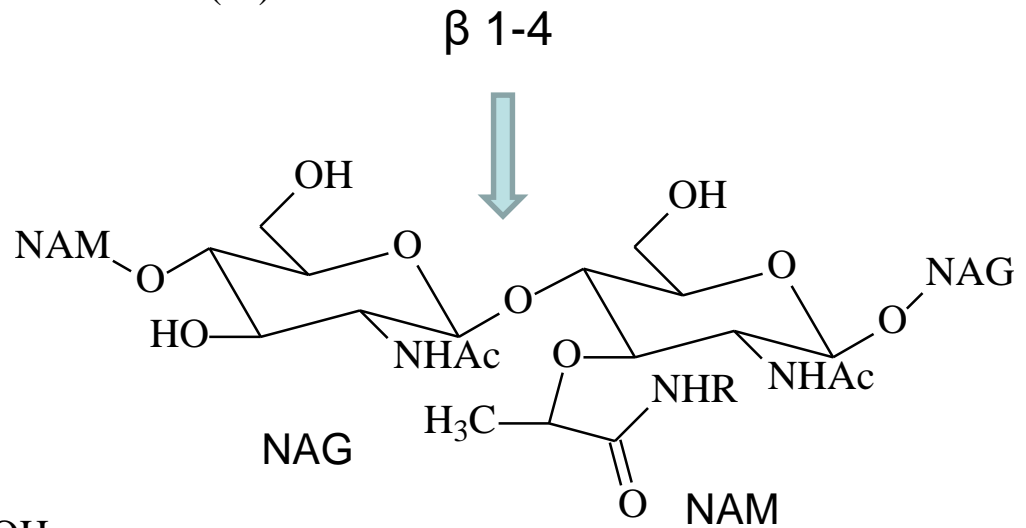
Αναστολή της σύνθεσης m-RNA και RNA polymerase



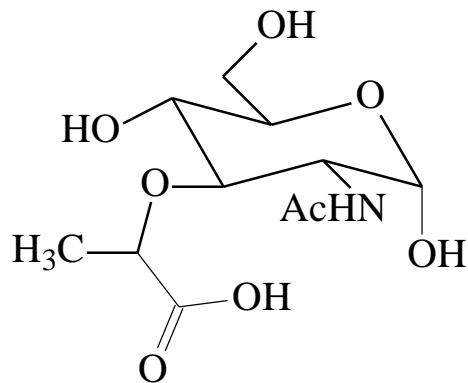
glucosamine (G)



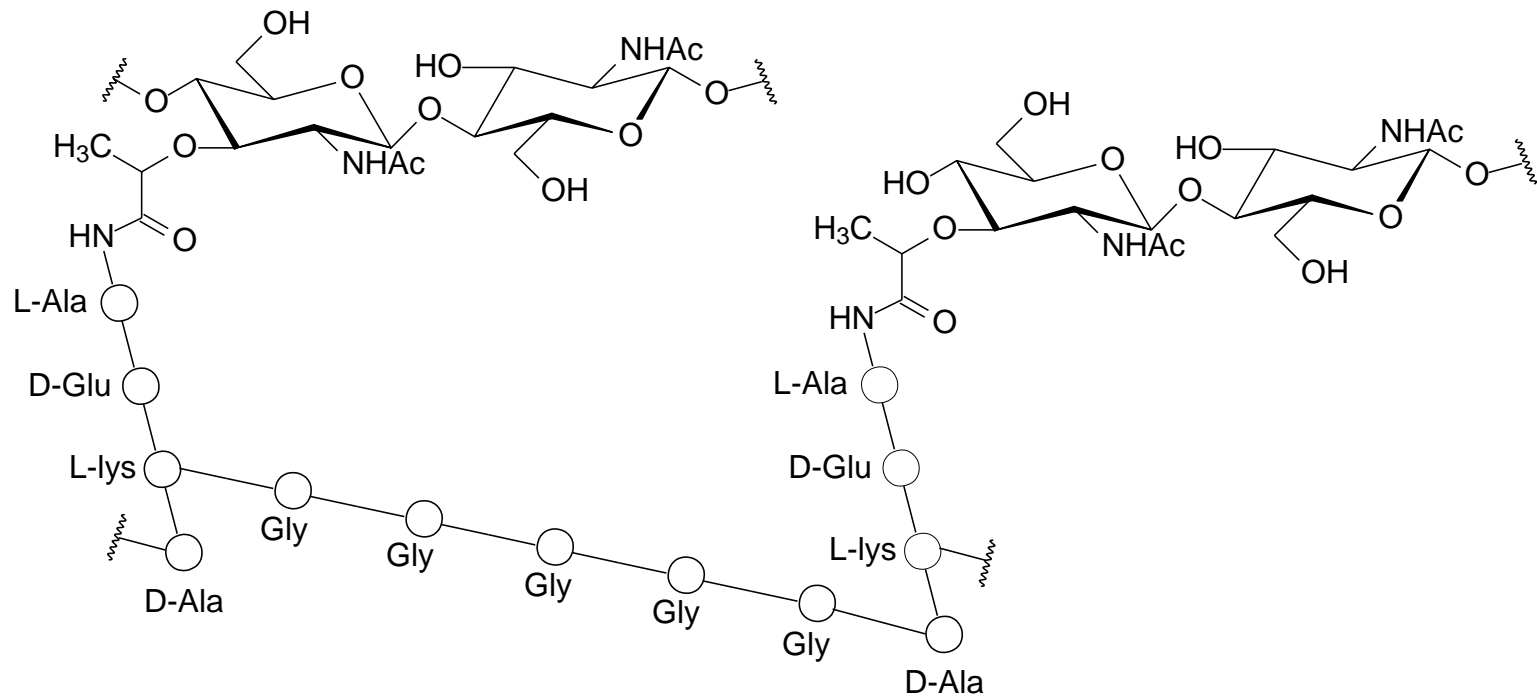
muramic acid (M)

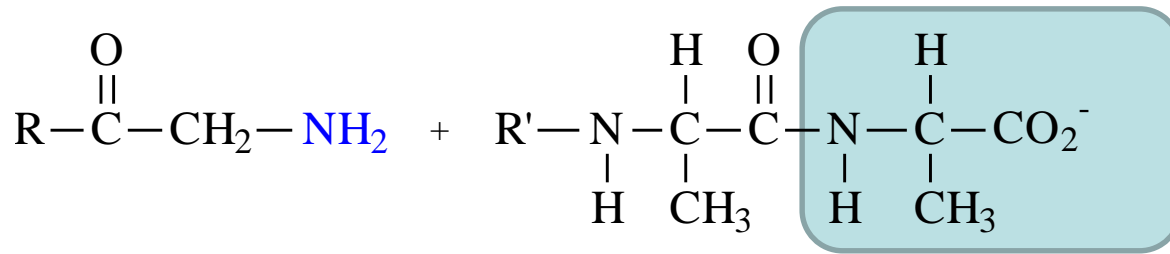


N-acetylglucosamine (NAG)



N-acetylmuramic acid (NAM)



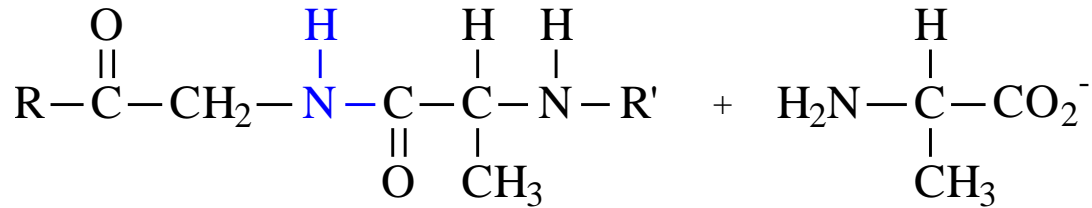


terminal Gly

terminal (D-Ala)-(D-Ala)

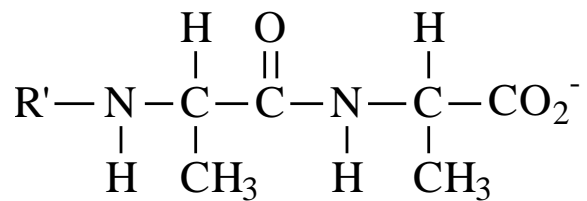


← γλυκοπεπτιδική τρανσπεπτιδάση



Gly-(D-Ala)

D-Ala

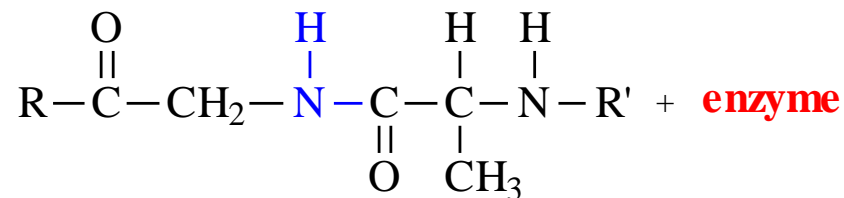
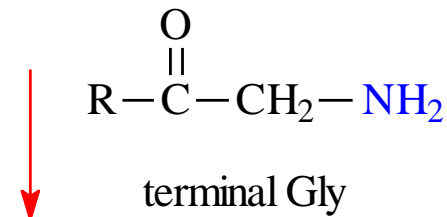


terminal (D-Ala)-(D-Ala)



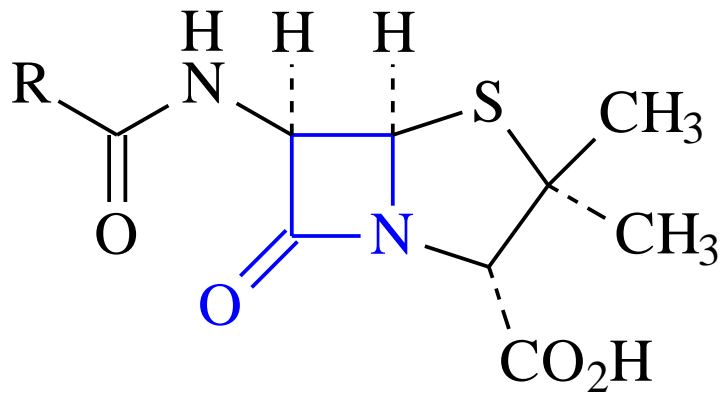
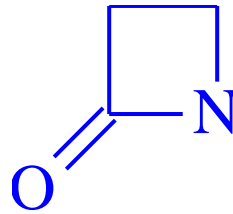
terminal (D-Ala)-enzyme

D-Ala

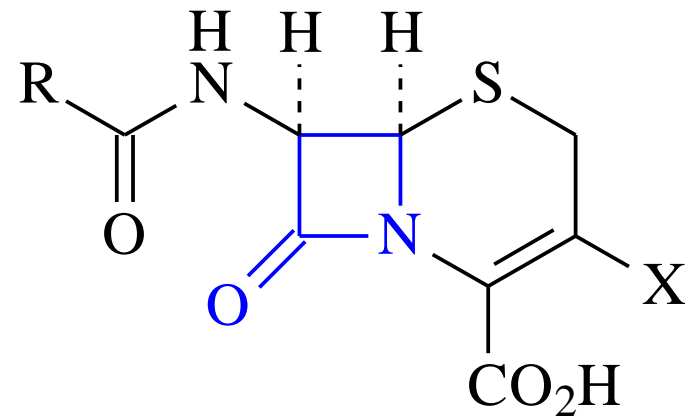


Gly-(D-Ala)

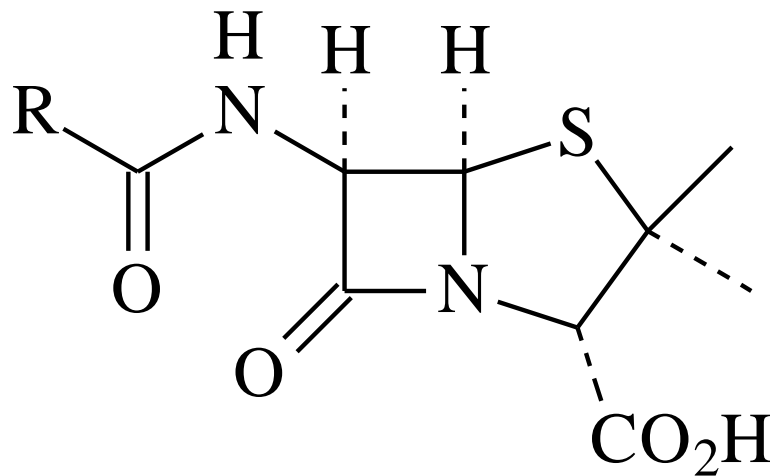
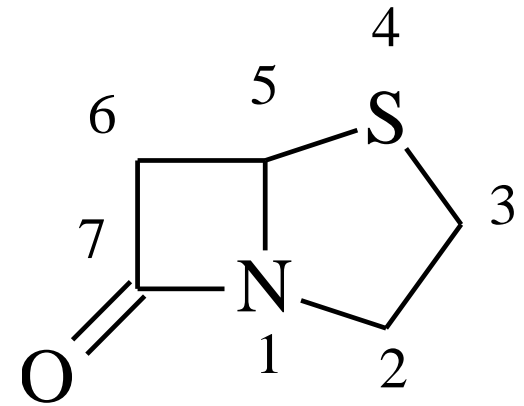
β-ΛΑΚΤΑΜΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ



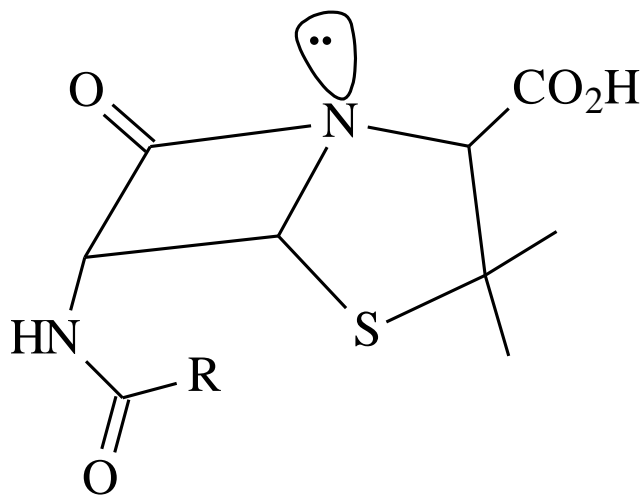
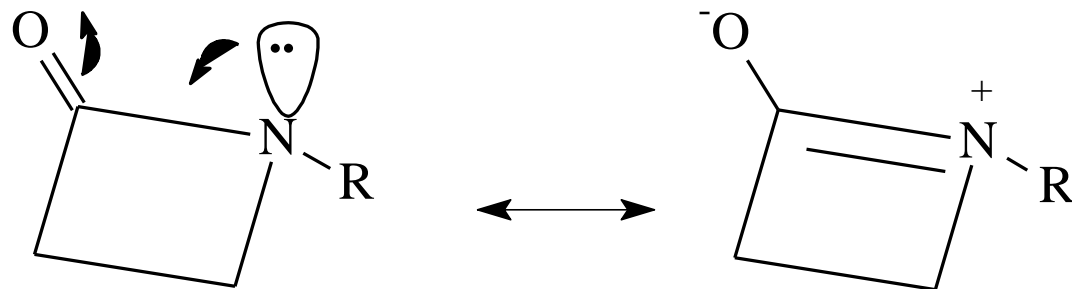
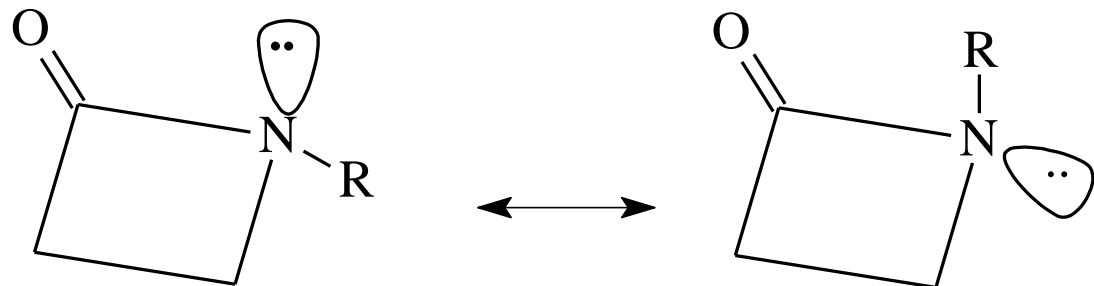
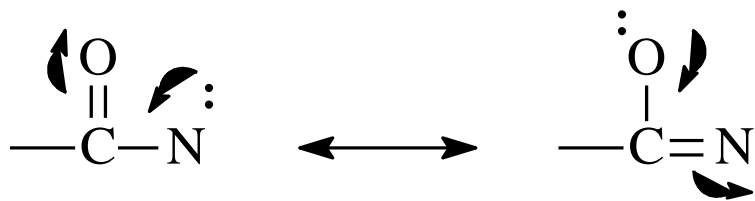
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

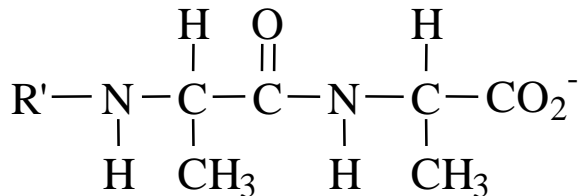


ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ



[2S-(2α,5α,6β)]-3,3-διμεθυλο-7-οξο-6-αλκυλοκαρβονουλαμινο-4-θεια-1-αζαδικυκλο[3.2.0]επτανο-2-καρβοξυλικό οξύ





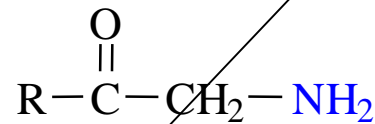
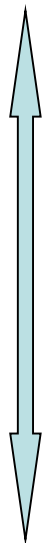
terminal (D-Ala)-(D-Ala)

enzyme

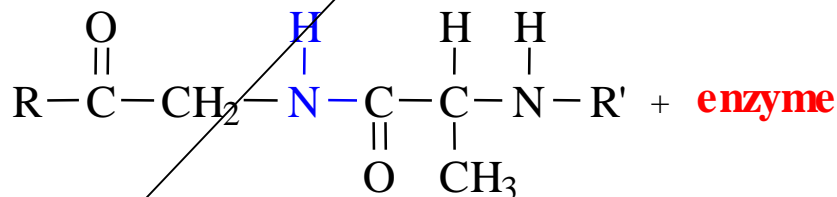


terminal (D-Ala)-enzyme

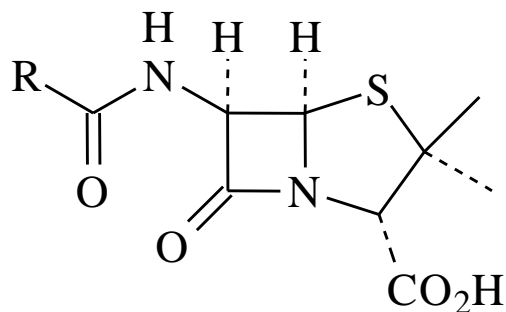
D-Ala



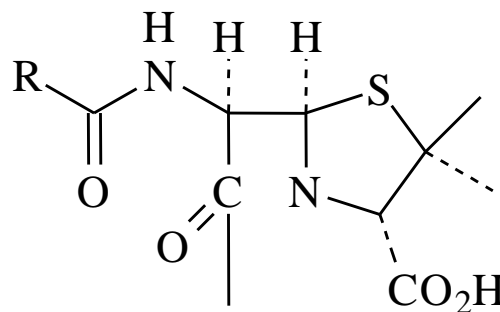
terminal Gly



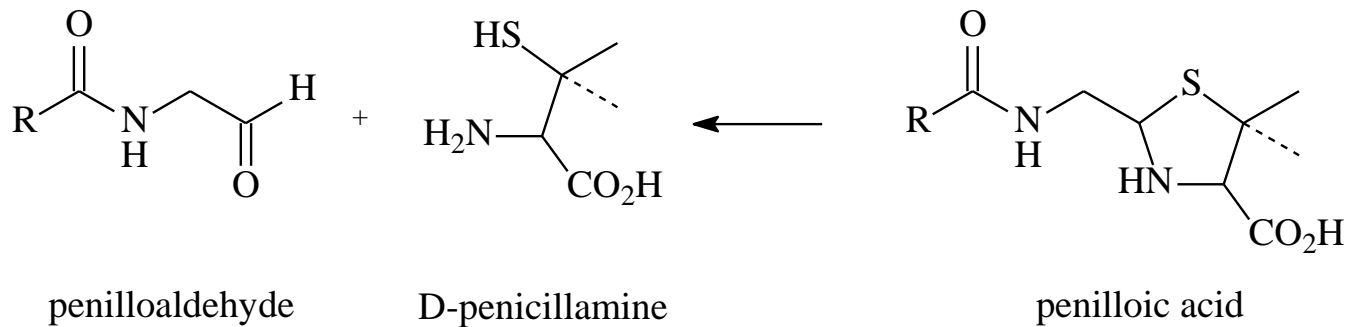
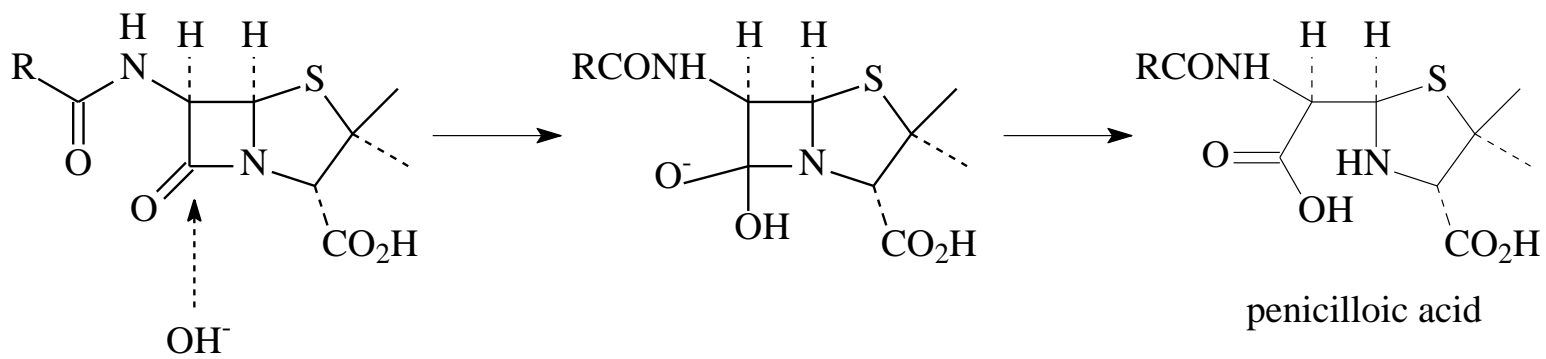
Gly-(D-Ala)

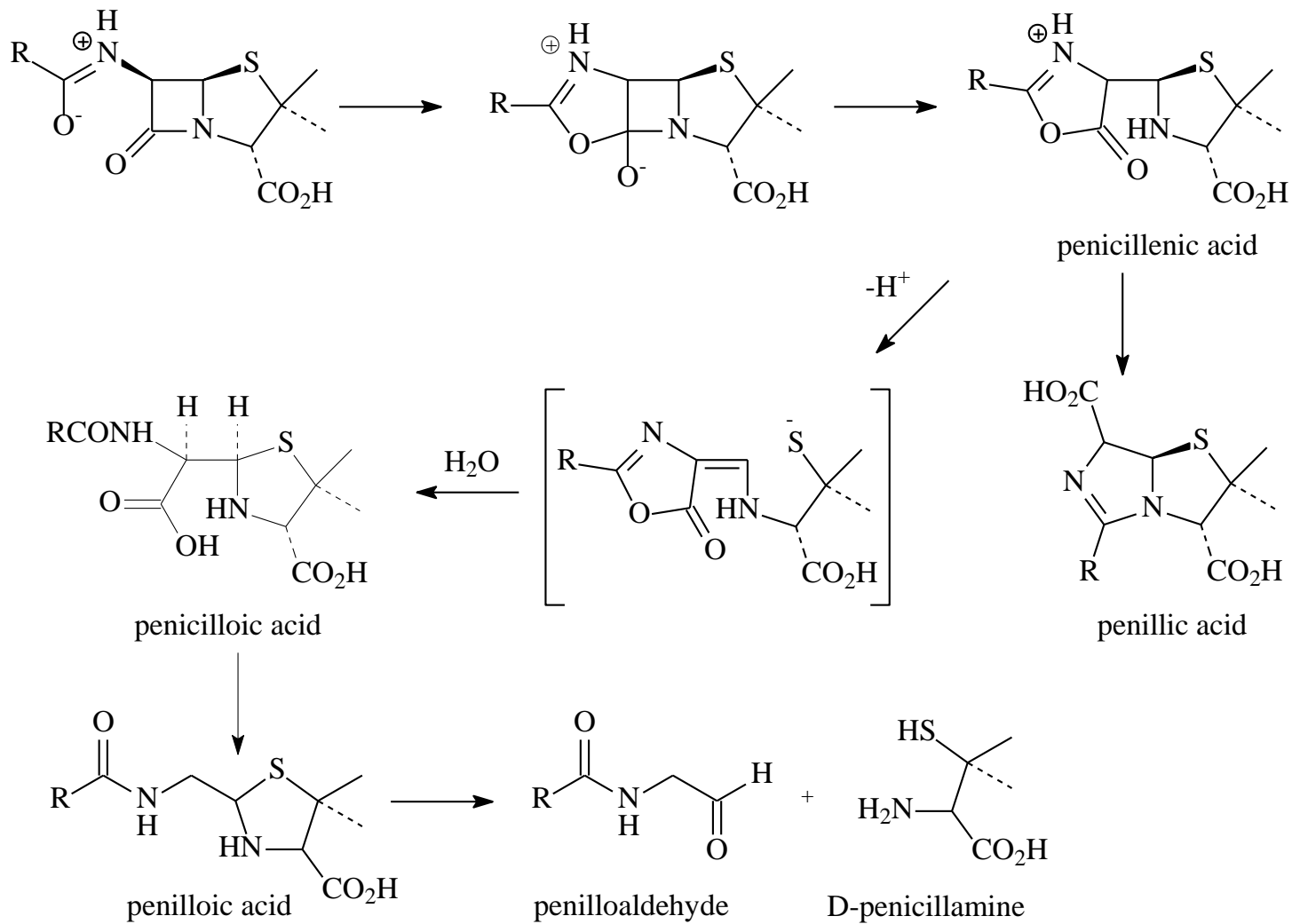


enzyme



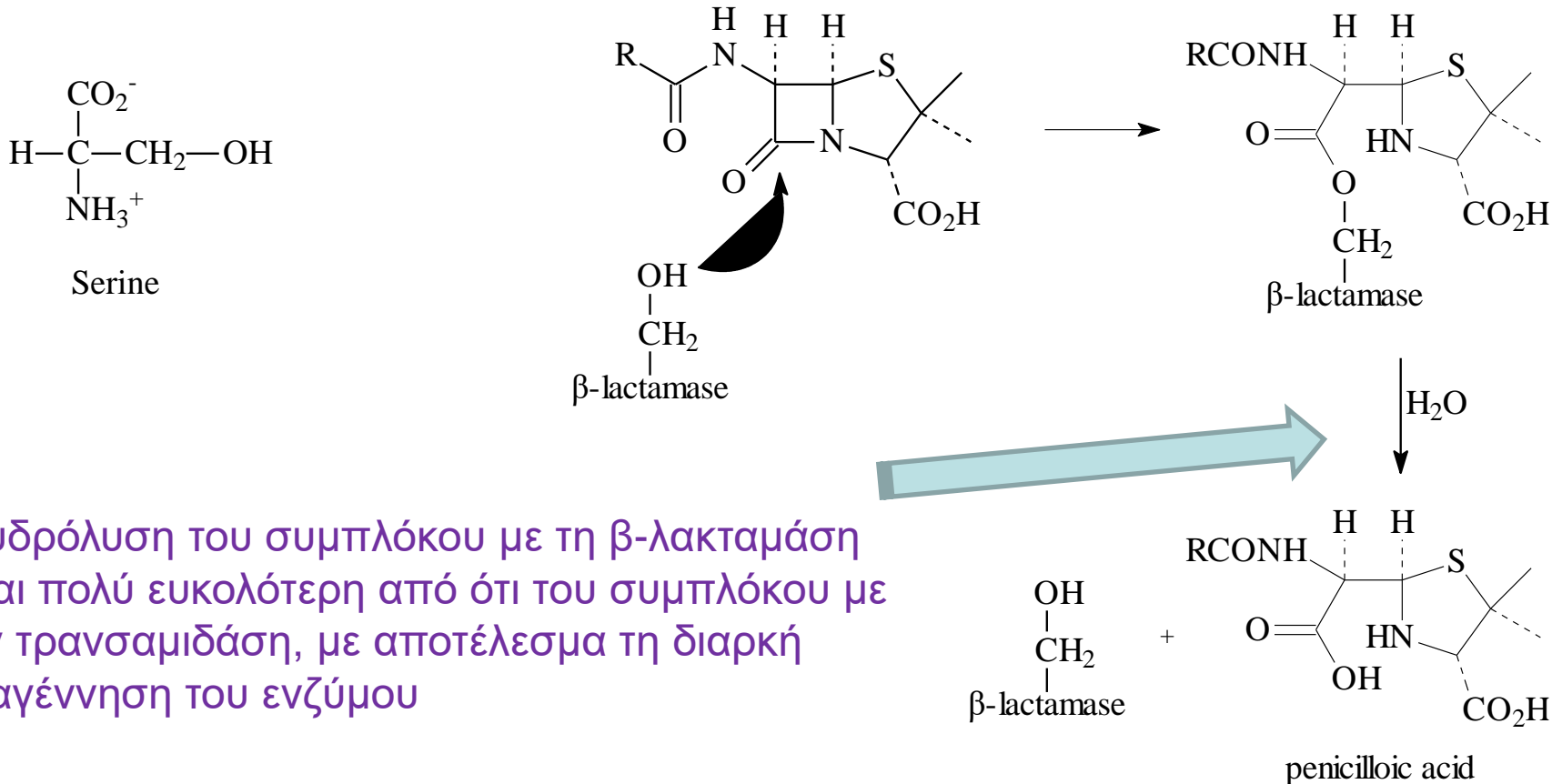
enzyme





Ανάπτυξη αντοχής

- Μπορεί να οφείλεται σε **μειωμένη πρόσληψη** του φαρμάκου
- Σε **μειωμένη συγγένεια** προς τις PBP's (λόγω μετάλλαξής τους), αλλά επίσης
- Οι μικροοργανισμοί αναπτύσσουν ποικιλία πενικιλινασών (**β-λακταμασών**) που καταλύουν την προσβολή του β-λακταμικού δακτυλίου



Η υδρόλυση του συμπλόκου με τη β-λακταμάση είναι πολύ ευκολότερη από ότι του συμπλόκου με την τρανσαμιδάση, με αποτέλεσμα τη διαρκή αναγέννηση του ενζύμου

Ρόλος πλευρικής αλυσίδας

Ο υποκαταστάτης επηρεάζει τη σταθερότητα της πενικιλίνης και το αντιμικροβιακό της εύρος

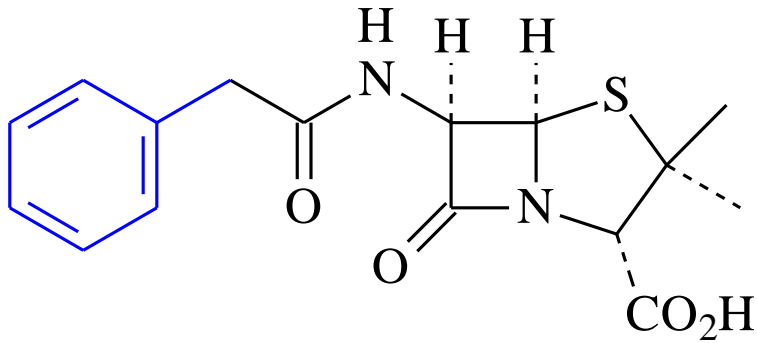
Υποκαταστάτες-ηλεκτρονιοδέκτες μειώνουν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του πλευρικού καρβονυλίου και έτσι προστατεύεται η πενικιλίνη από διάνοιξη (αντοχή στο pH του στομάχου)

Λιπόφιλες πλευρικές αλυσίδες ευνοούν τη σύνδεση των πενικιλινών με πρωτεΐνες του ορού: προστατεύεται το φάρμακο από την αποικοδόμηση, αλλά μειώνεται η αποτελεσματική βακτηριοκτόνος συγκέντρωση στο αίμα.

Ογκώδεις αλυσίδες αυξάνουν τη σταθερότητα έναντι των β-λακταμασών. Οι β-λακταμάσες είναι λιγότερο επιδεκτικές σε στερεοχημική παρεμπόδιση από τις PBP's

Υδρόφιλοι υποκαταστάτες ευνοούν τη διέλευση μέσω των πόρων της εξωτερικής μεμβράνης των Gram- βακτηρίων και έτσι το φάρμακο έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα

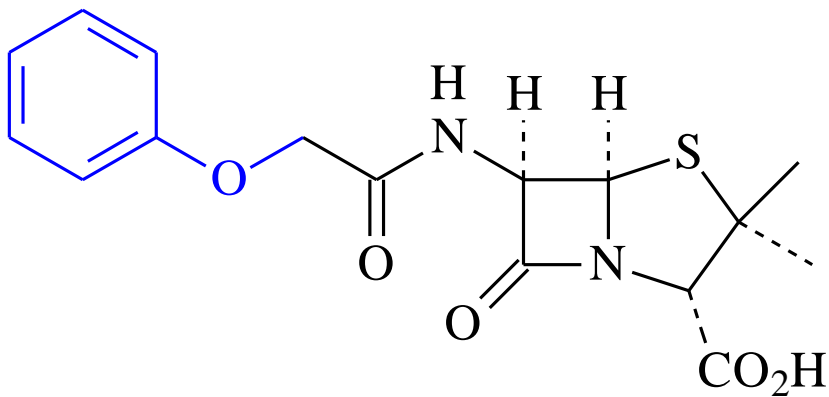
ΒΙΟΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ



benzylpenicillin

Penicillin G

Έναντι Gram + μικροβίων
Κυρίως παρεντερική χορήγηση

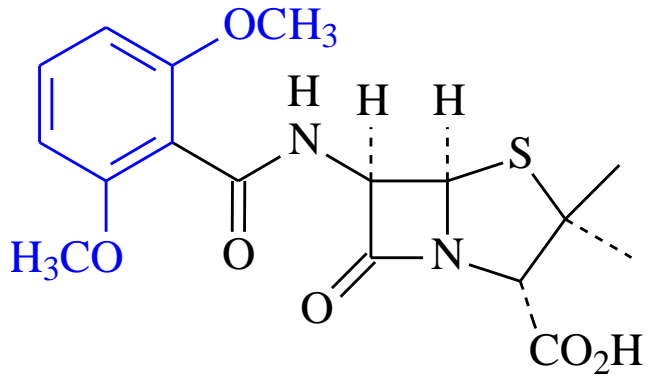


phenoxymethylpenicillin

Penicillin V

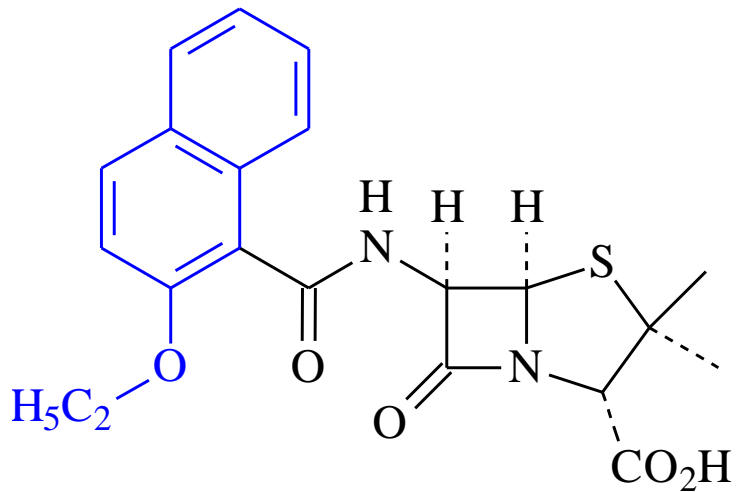
Σταθερότερο στο όξινο pH (λόγω του ηλεκτραρνητικού O, per os χορήγηση)

**ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ,
ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΕΣ,
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ**



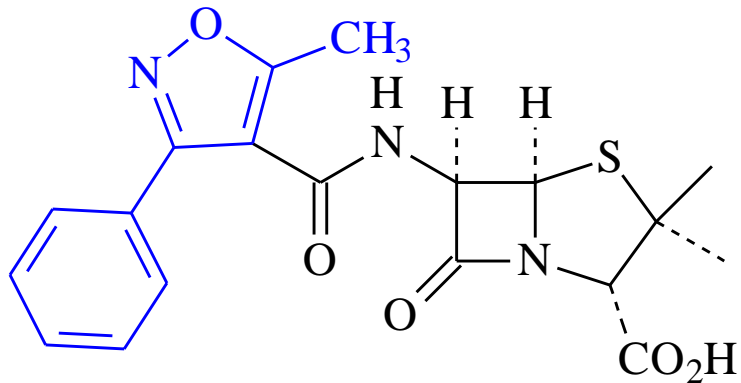
methicillin

Συχνά αναπτύσσονται ανθεκτικά στελέχη (MRSA) μετά από μετάλλαξη των PBP's
Έχει υποκατασταθεί από άλλα παράγωγα



nafcillin

**ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ,
ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΕΣ,
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ**

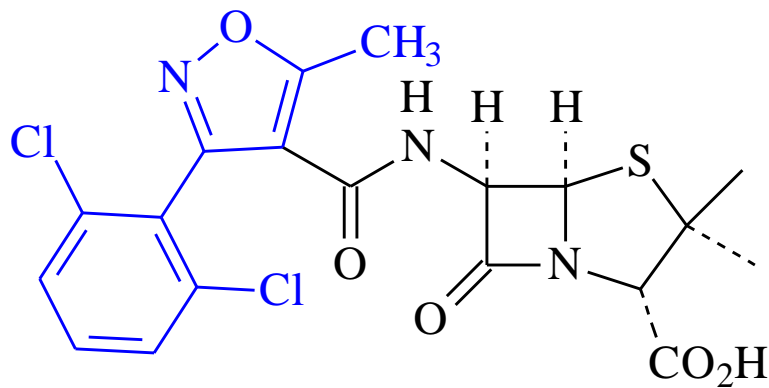


oxacillin

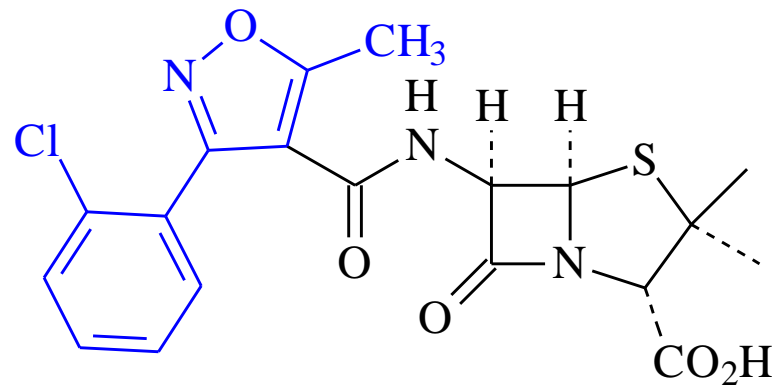
Σχετικά σταθερές στο στομάχι.

Συχνή ανάπτυξη αντοχής

Χρήση κυρίως έναντι *Staphylococcus aureus*.

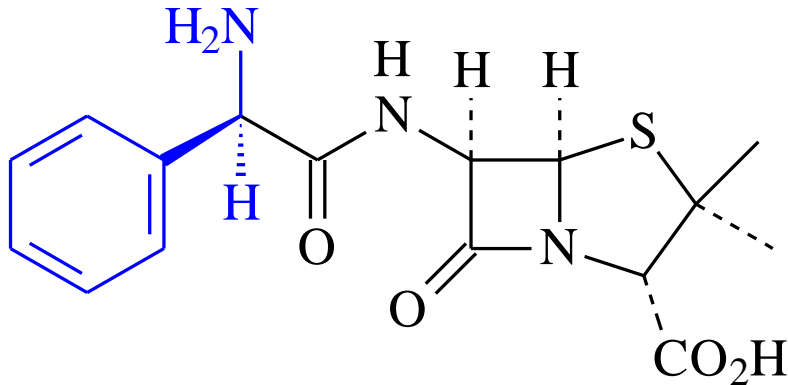


dicloxacillin



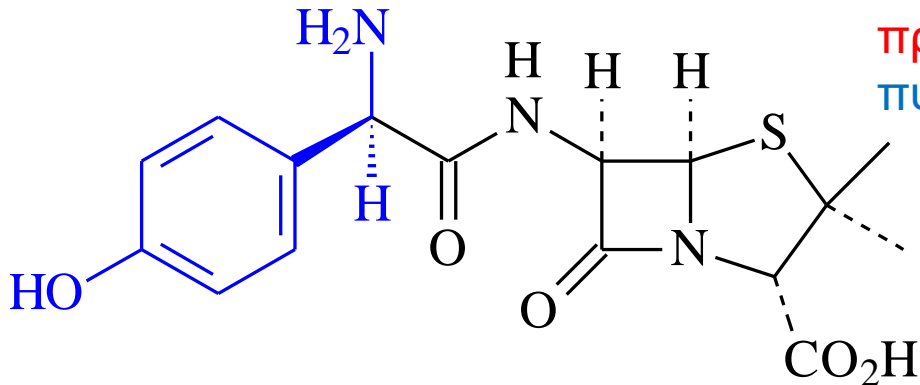
cloxacillin

**ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ,
ΕΥΑΙΣΘΗΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΕΣ, ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ**



ampicillin

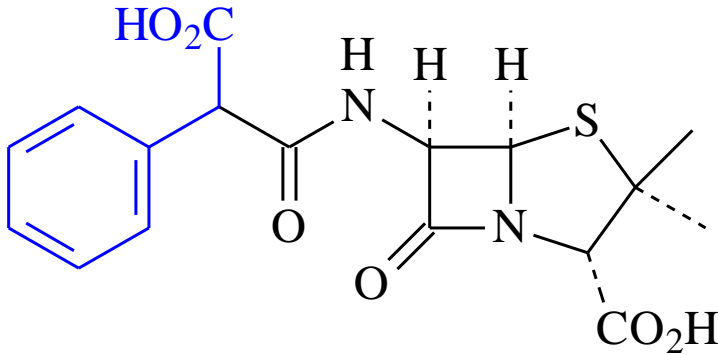
Ισχυρό -I της NH₂ και κυρίως της NH₃⁺
Συχνή ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών



amoxicillin

και αλλεργιών που οφείλονται σε **αντιγονικά προϊόντα αυτοσυμπύκνωσης** (ιδιαίτερα στα πυκνά διαλύματα)

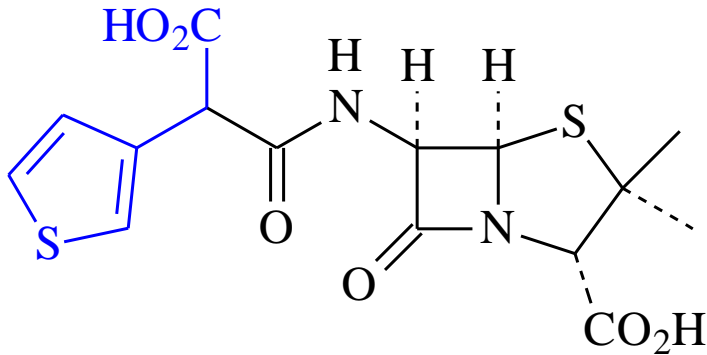
**ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ,
ΕΥΑΙΣΘΗΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΕΣ, ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ**



carbenicillin

Χορηγείται το ρακεμικό μίγμα

Αποκαρβοξυλιώνεται προς βενζυλοπενικιλίνη με συνέπεια τη **σχετική αδρανοποίηση**.



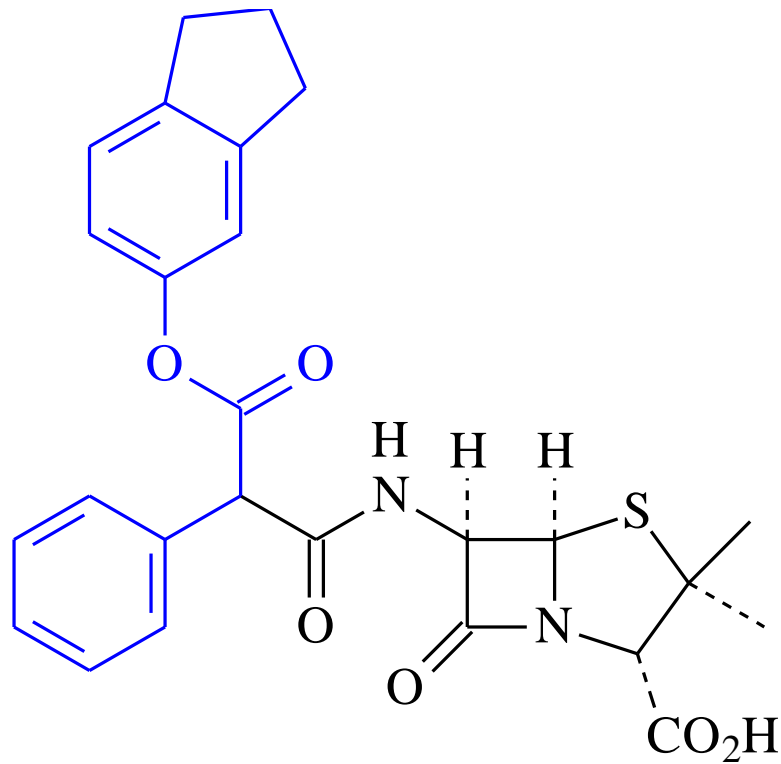
ticarcillin

Βιοϊσοστερές που δεν αποκαρβοξυλιώνεται

Προφάρμακο.

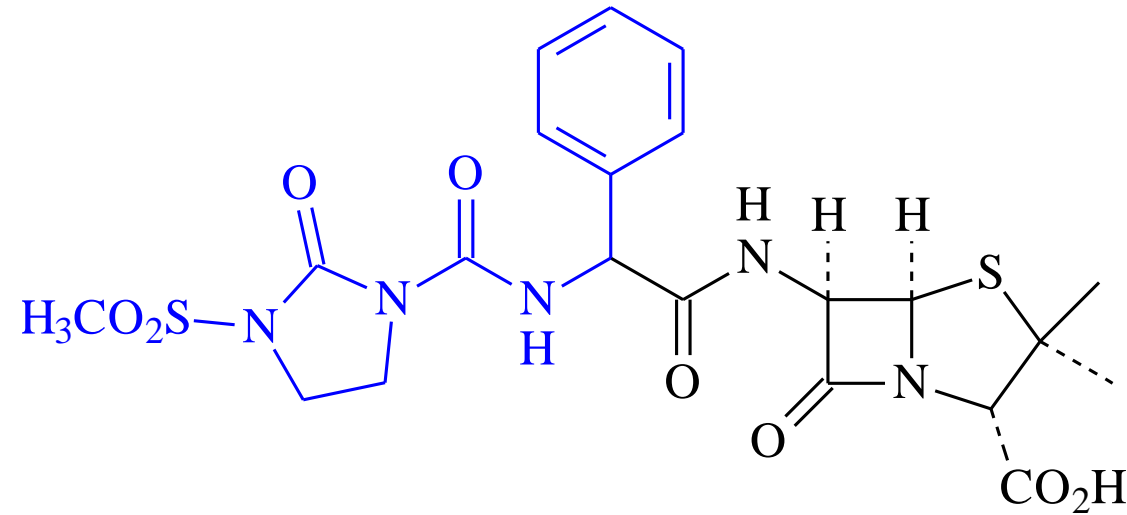
Αποτρέπεται η αποκαρβοξυλίωση.

Χορηγείται per os σε μολύνσεις του ουροποιητικού.

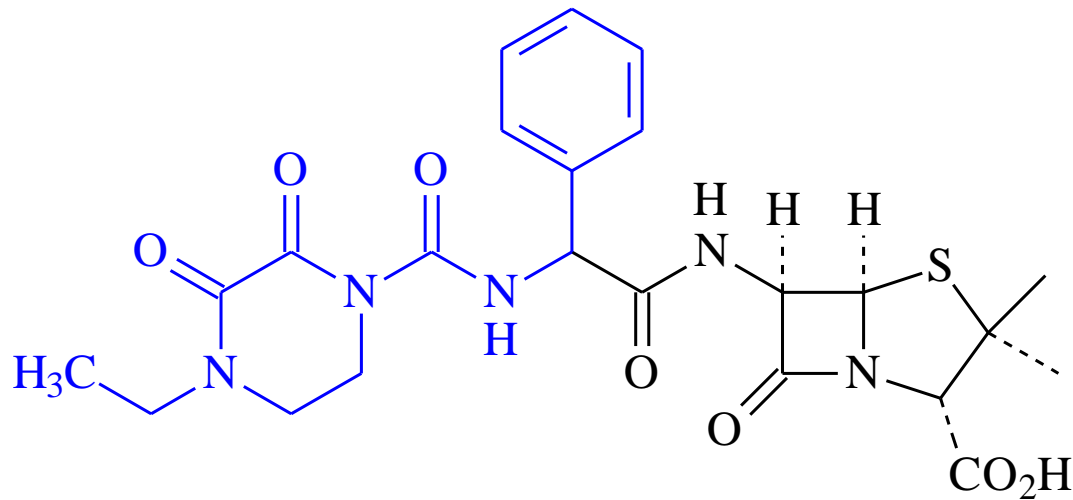


indanyl carbenicillin

**ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ,
ΕΥΑΙΣΘΗΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΑΣΕΣ, ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ**



mezlocillin



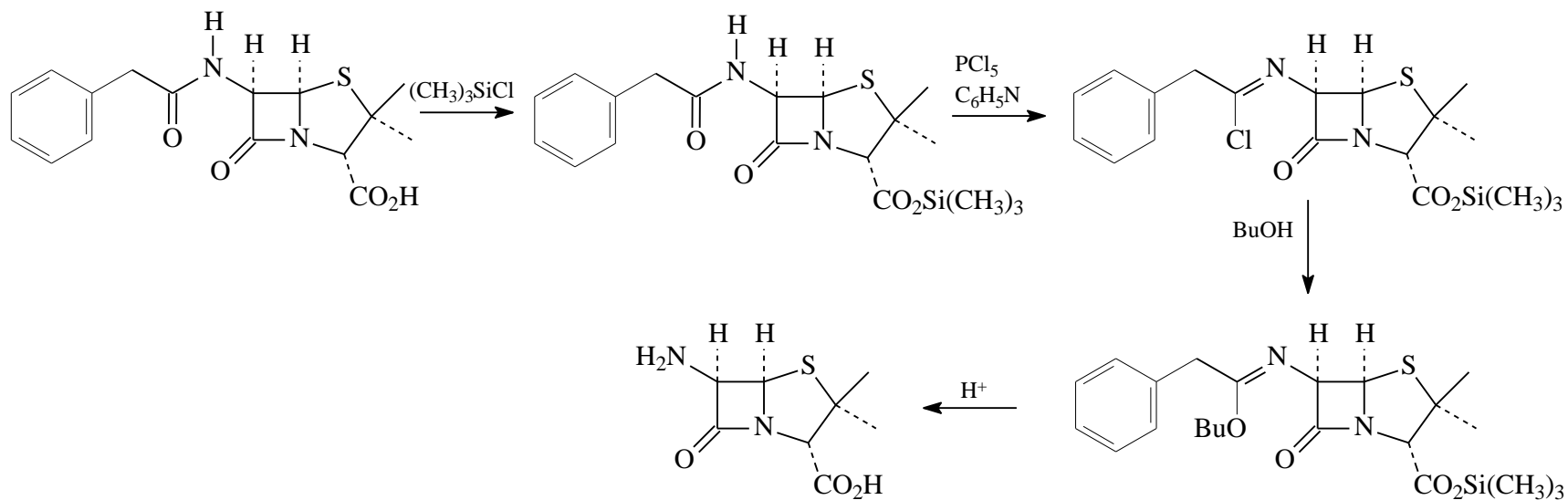
piperacillin

Ακυλουρείδοπενικιλίνες
(παράγωγα αμπικιλίνης)

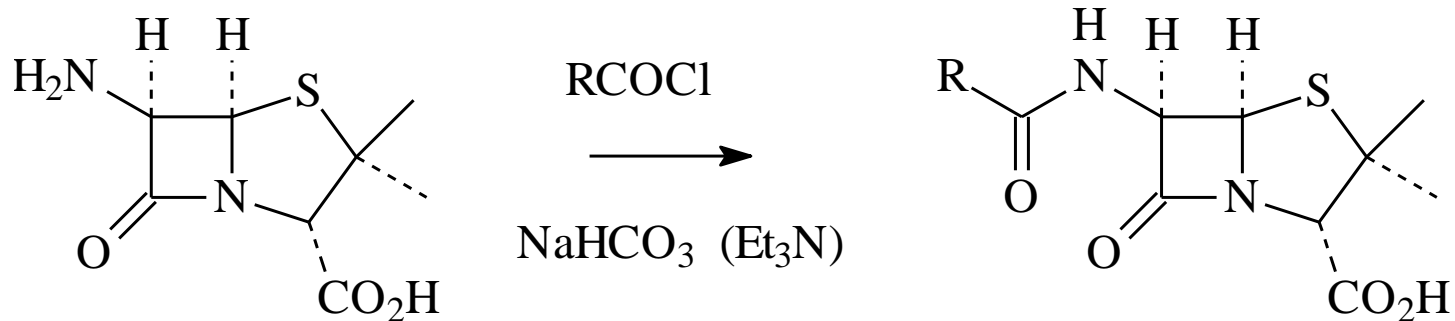
Ανάπτυξη ανθεκτικών
στελεχών (παράλληλος *in vitro*
έλεγχος)

Η πλευρική τους ομάδα μιμείται
αποτελεσματικότερα την
πεπτιδογλυκανική αλυσίδα και
έτσι συνδέονται ισχυρά με PBP's

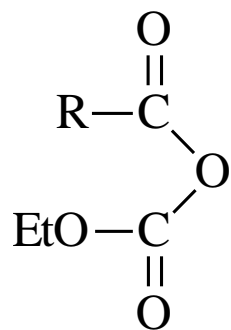
Μέθοδος σύνθεσης 6-αμινοπενικιλλανικού οξέος (6-APA)



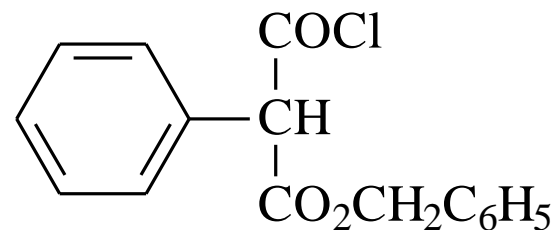
Μέθοδος σύνθεσης πενικιλινών



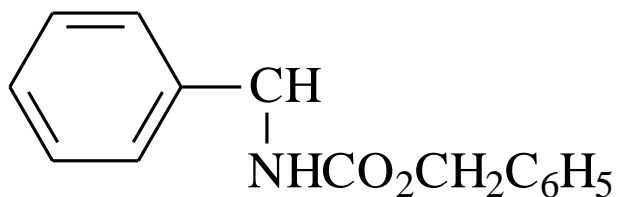
6-αμινοπενικιλλανικό οξύ (6-APA)



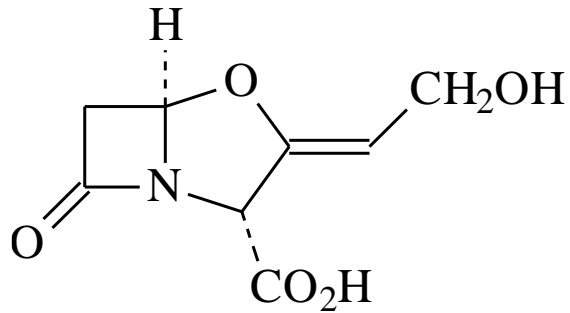
carbenicillin



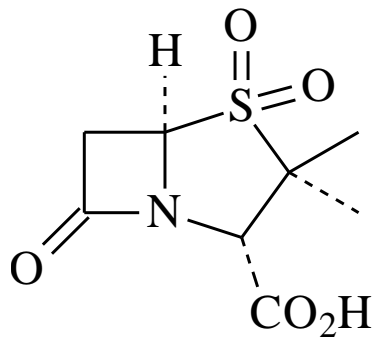
ampicillin R=



ΜΗ ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ β-ΛΑΚΤΑΜΑΣΩΝ

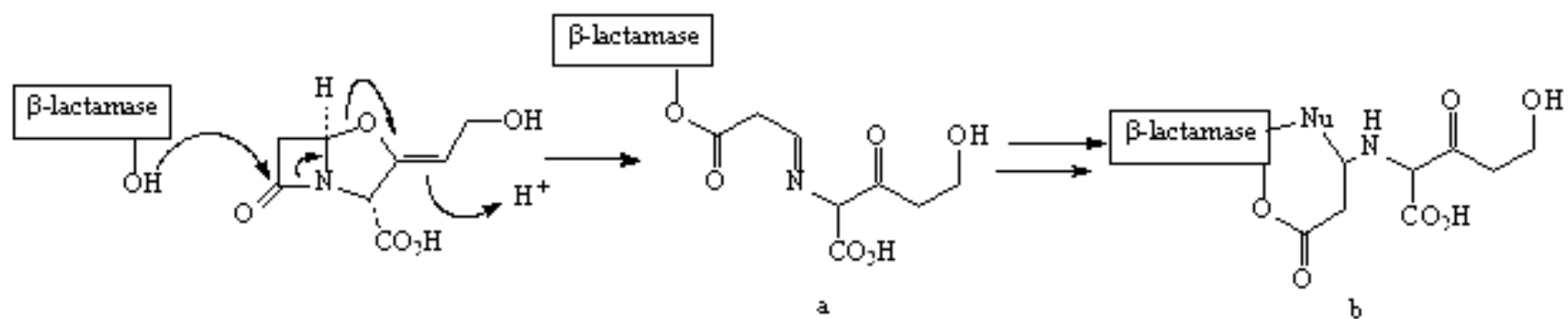


clavulanic acid

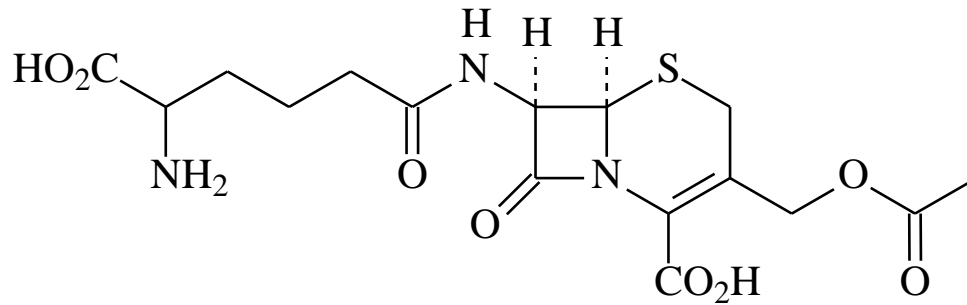


sulbactam

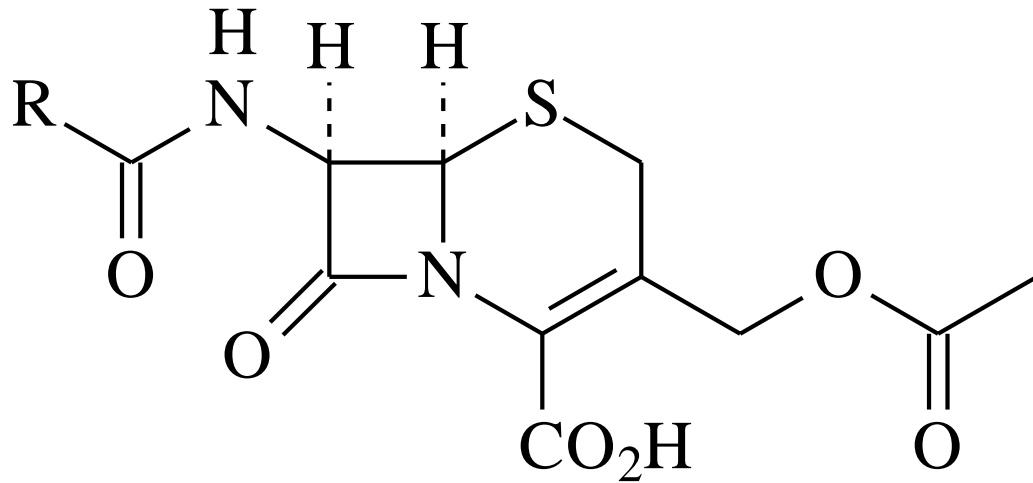
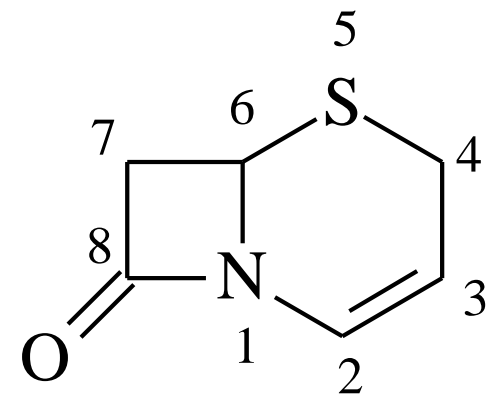
Ελάχιστη αντιβακτηριακή δράση, αλλά αναστέλλουν τις β-λακταμάσες, μιμούμενα το φυσικό υπόστρωμα και έτσι χρησιμοποιούνται σε συγχορήγηση



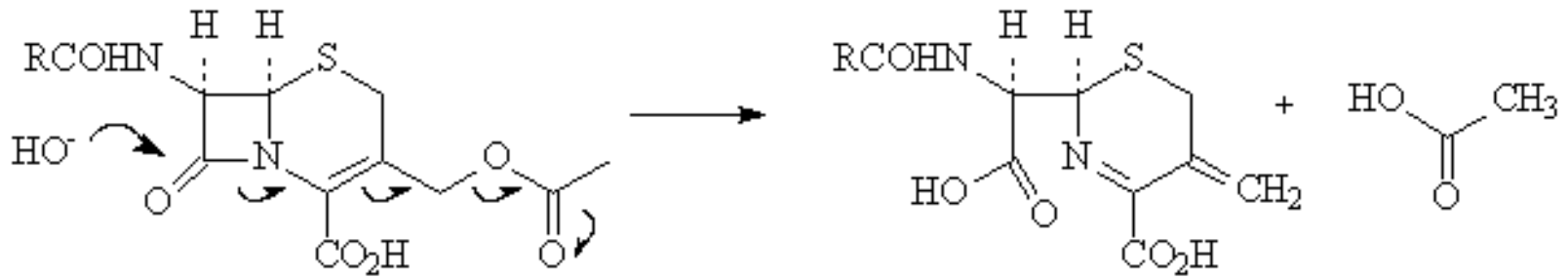
ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ



cephalosporin C



3-μεθυλοκαρβονυλοξυμεθυλο-8-οξο-7-αλκυλοκαρβονυλαμινο-5-θεια-1-αζαδικυκλο[4.2.0]οκτ-2-ενο-2-καρβοξυλικό οξύ

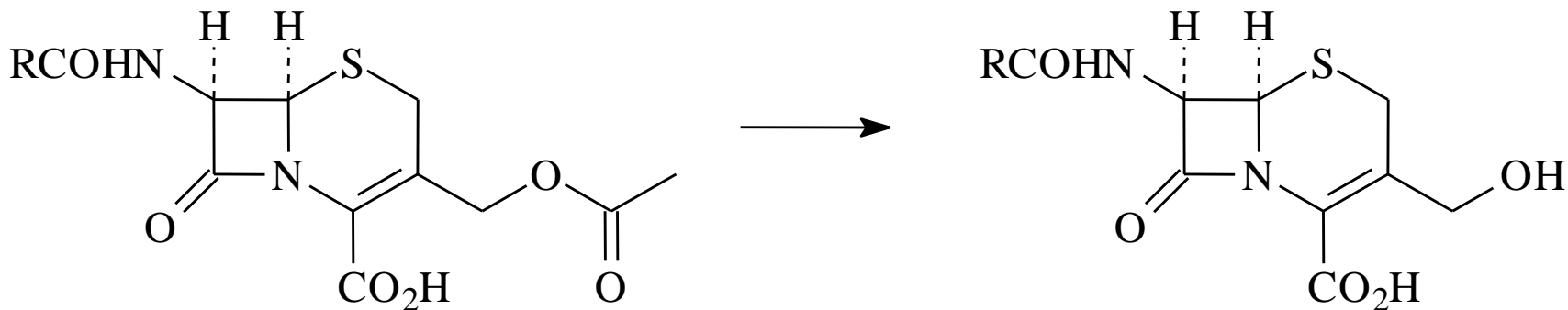


Διάνοιξη δακτυλίου

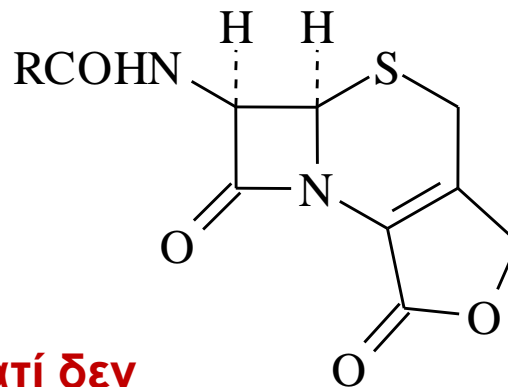
Προσβολή από PBP's

Προσβολή από β-λακταμάσες

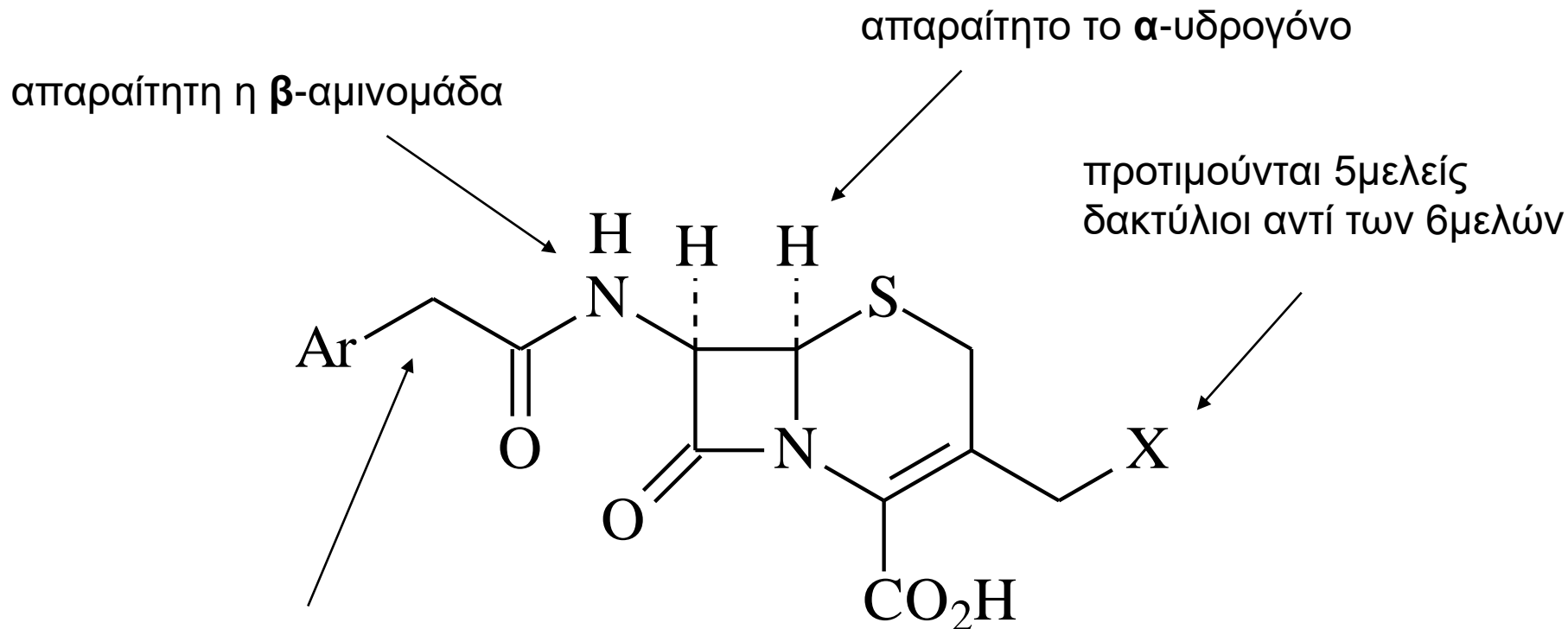
Μεταβολισμός C-3 ακετοξυ-παραγώγων



Σημαντικά απενεργοποιημένο παράγωγο, γιατί το OH δεν είναι καλή αποχωρούσα ομάδα



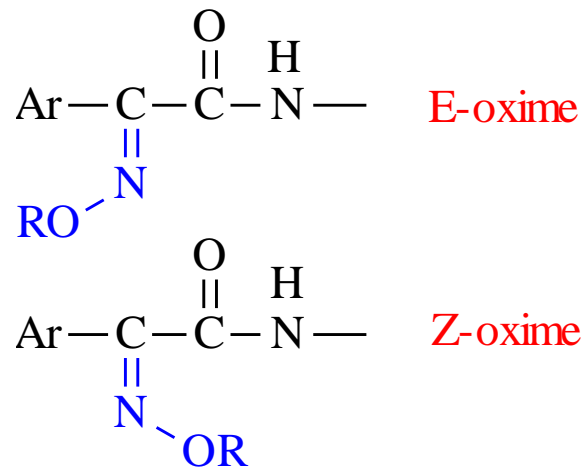
Αδρανές παράγωγο γιατί δεν αναγνωρίζεται από το ένζυμο



Προσθήκη NH₂ (NH₃⁺), αύξηση σταθερότητας β-λακταμικού δακτυλίου (χορήγηση per os)

Με προσθήκη αλκυλοξιμών επιτυγχάνεται 100πλάσια δράση

Οι Z-οξίμες είναι 20.000 φορές σταθερότερες των E-οξιμών έναντι της επίδρασης β-λακταμασών



Κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς

Δραστικές έναντι Gram+ κόκκων (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermis*) και στρεπτοκόκκων (*Streptococcus pyogenes*, *Str. agalastiae*, *Str. pneumoniae*)
Αδρανείς έναντι MRSA

Μη δραστικές έναντι Gram- βακτηρίων.

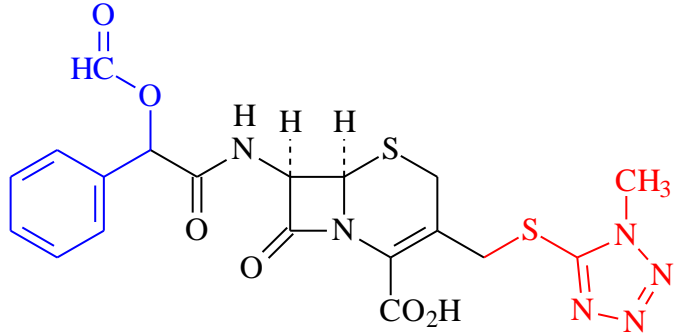
Παρόλα αυτά, ορισμένα στελέχη μπορεί να είναι ευαίσθητα (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Shigella sp*)

Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς

Διατηρούν τη δράση της προηγούμενης κατηγορίας έναντι των Gram+

Έχουν επίσης αξιόλογη δράση έναντι ορισμένων στελεχών Gram- (*Actinobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*)

Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ

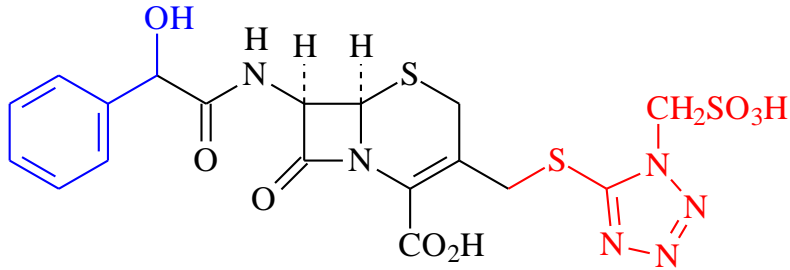


cefamandole

Προφάρμακο

(υδρόλυση μυρμηκικού εστέρα)

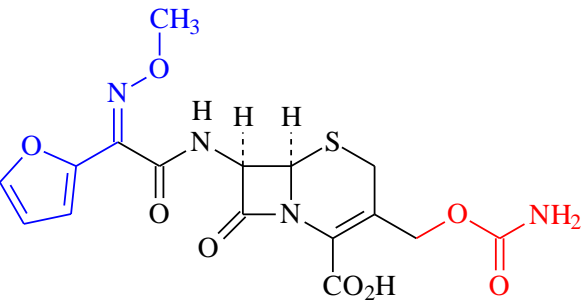
Το 5-θειο-1-μεθυλο-1*H*-τετραζόλιο (MTT) όταν αποσπαστεί μπορεί να προκαλέσει **προβλήματα πηκτικότητας (αιμορραγίες)** και οξύ αίσθημα αντίστοιχο της δυσανεξίας στο αλκοόλ



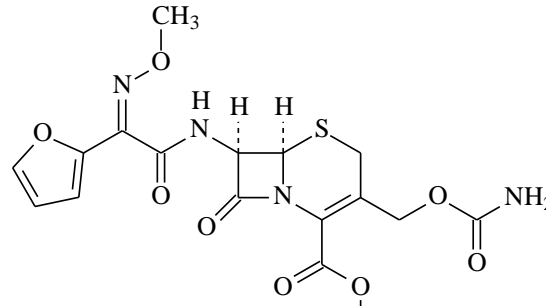
cefonicid

Δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες λόγω πηκτικότητας αίματος

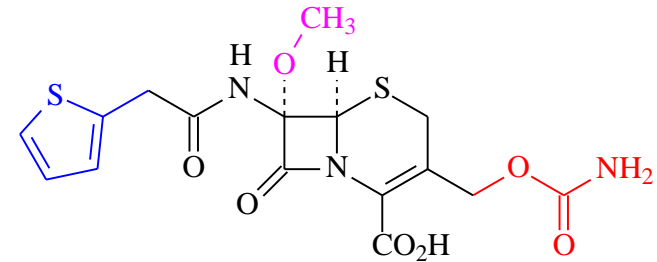
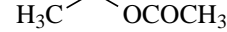
Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ



cefuroxime

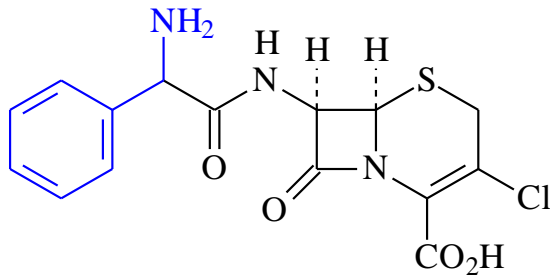


cefuroxime axetil

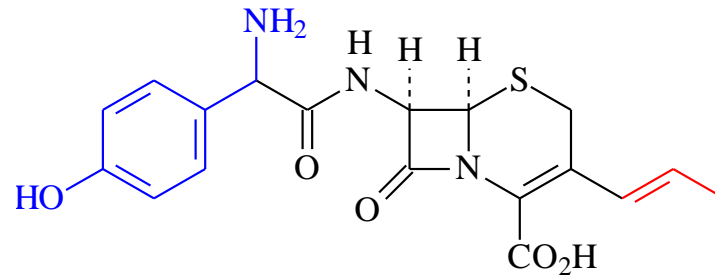


cefoxitin

Κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ



cefaclor



cefprozil

Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς

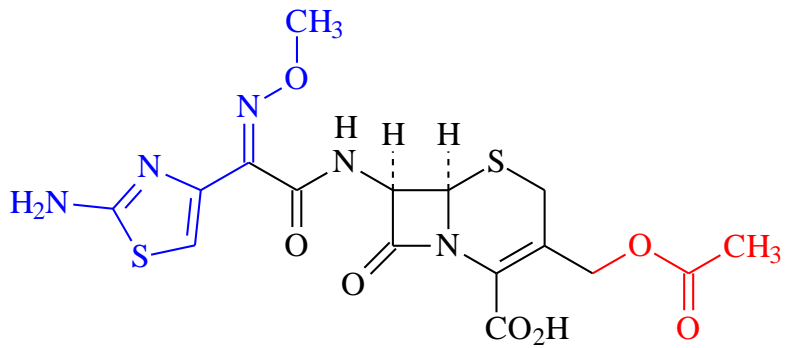
Είναι λιγότερο δραστικές έναντι σταφυλοκόκκων από τις αντίστοιχες της 1^{ης} γενιάς, αλλά είναι σημαντικά δραστικότερες έναντι Gram- βακτηρίων από τις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς

Επίσης δραστικές έναντι *Morganella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*

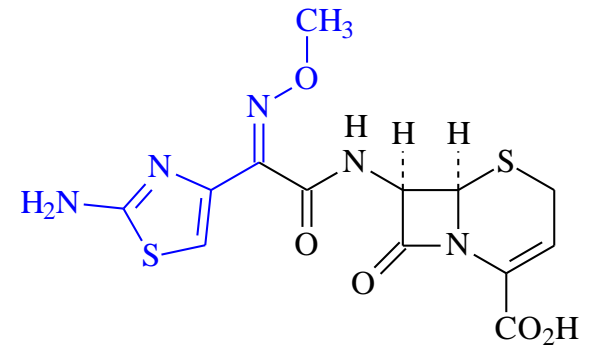
Χρήσιμες στις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις από ανθεκτικά στελέχη

Μειονέκτημα το υψηλό κόστος

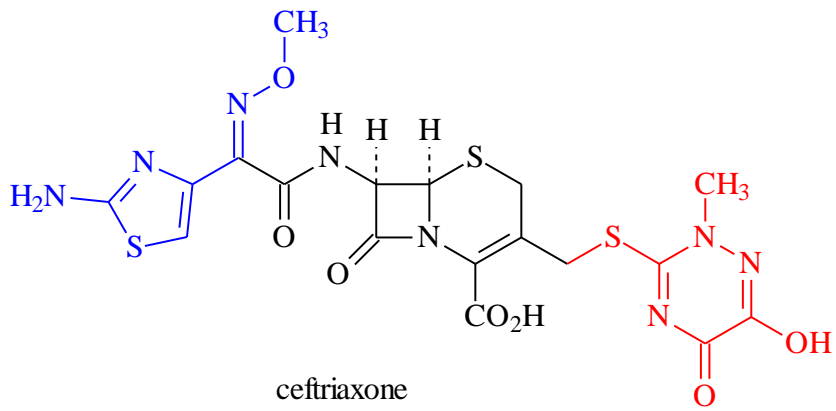
Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ



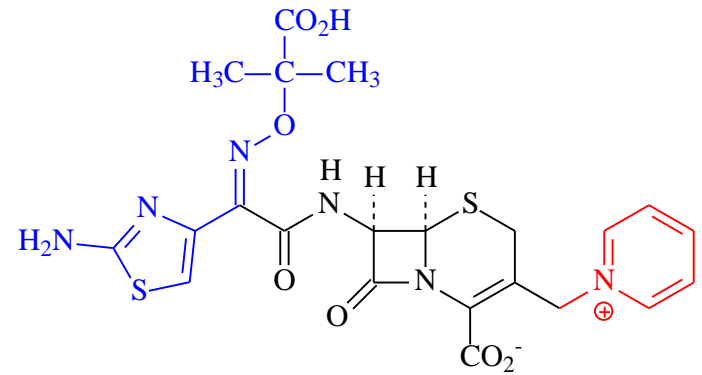
cefotaxime



ceftizoxime



ceftriaxone

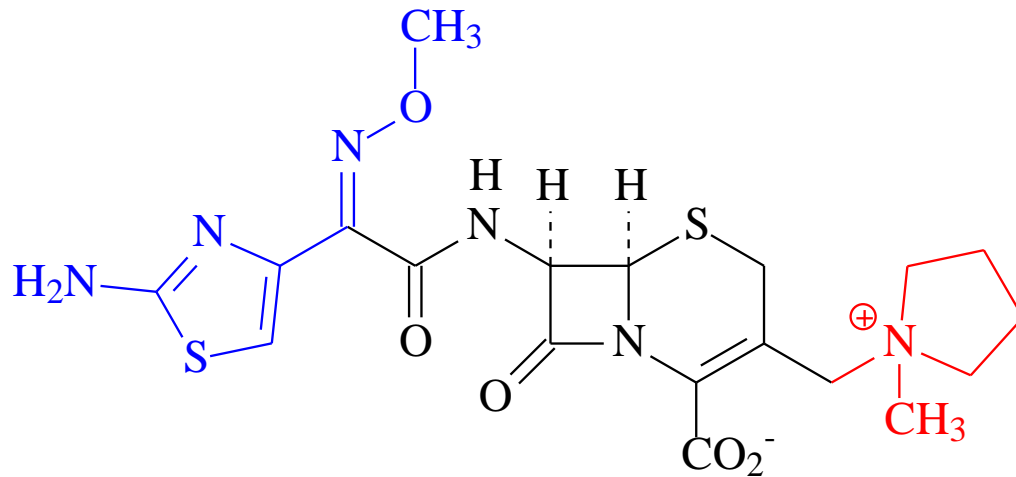


ceftazidime

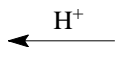
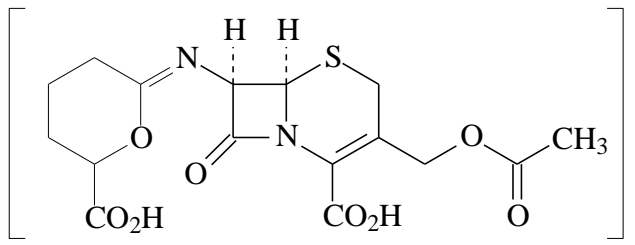
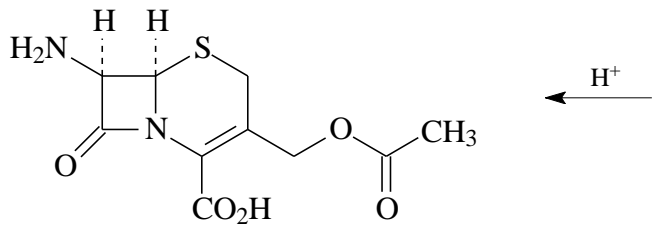
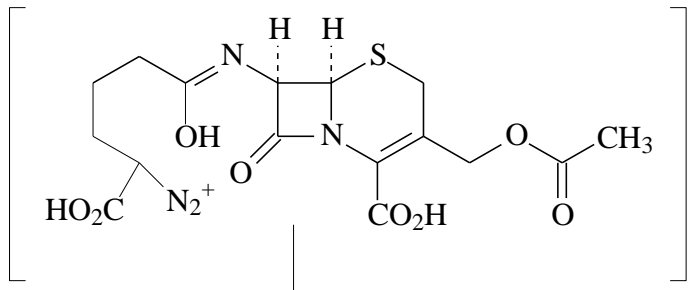
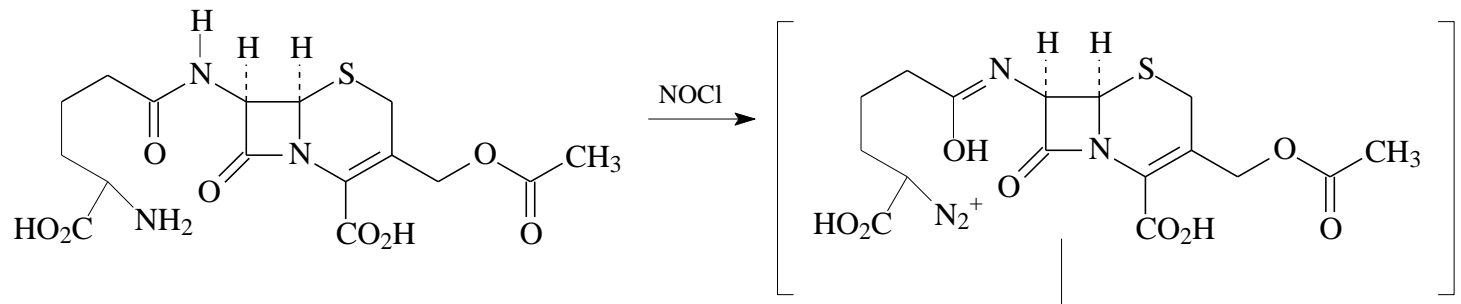
Κεφαλοσπορίνες 4^{ης} γενιάς

Παρόμοια αντιβακτηριακό φάσμα με αυτές της 3^{ης} γενιάς, αλλά έχουν δράση έναντι ορισμένων εντεροβακτηρίων ανθεκτικών στην προηγούμενη κατηγορία.

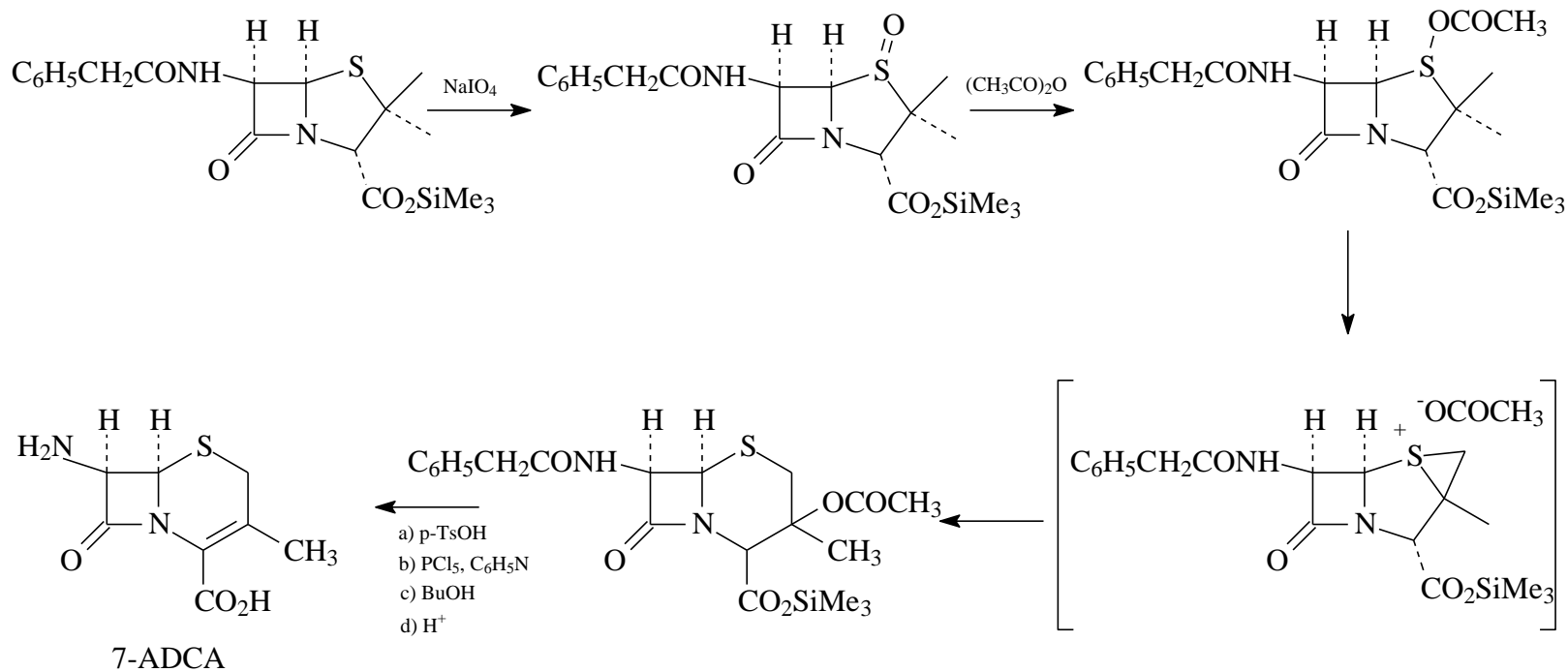
Επίσης είναι δραστικότερες έναντι των Gram+



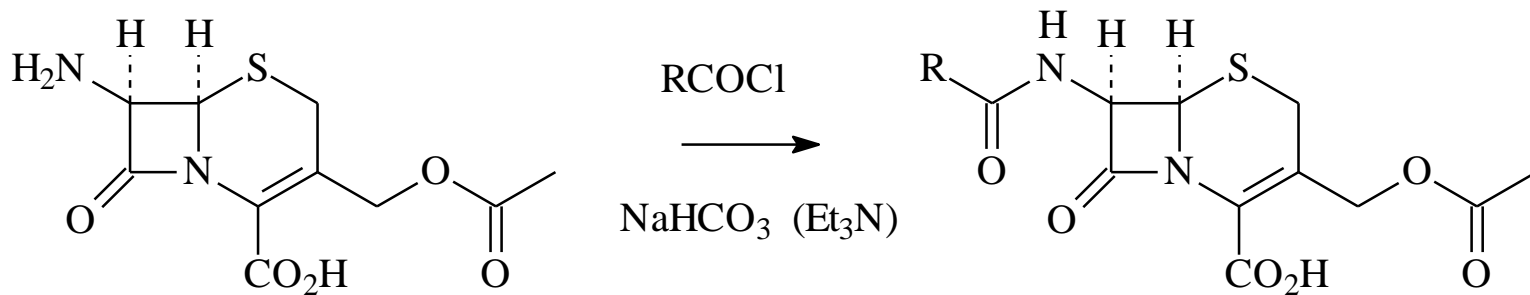
cefepime



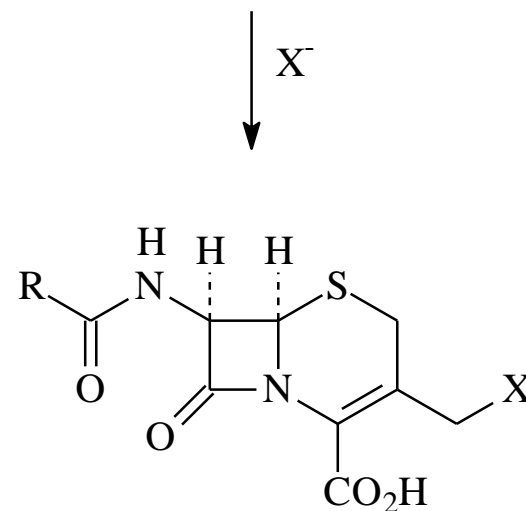
7-ACA



Μέθοδος σύνθεσης κεφαλοσπορινών

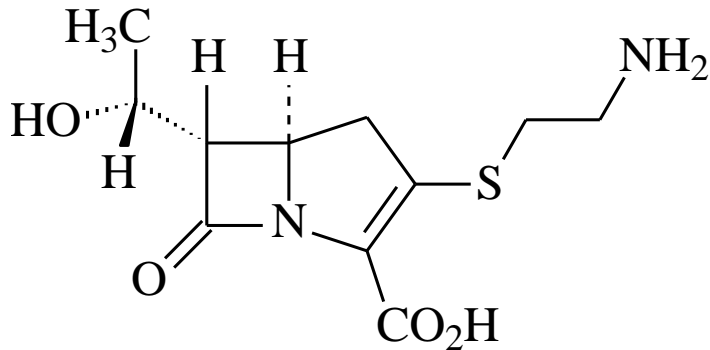


7-αμινοκεφαλοσπορανικό οξύ (7-ACA)



Καρμπαπενέμες

μεγάλη τάση διάνοιξης δακτυλίου



thienamycin

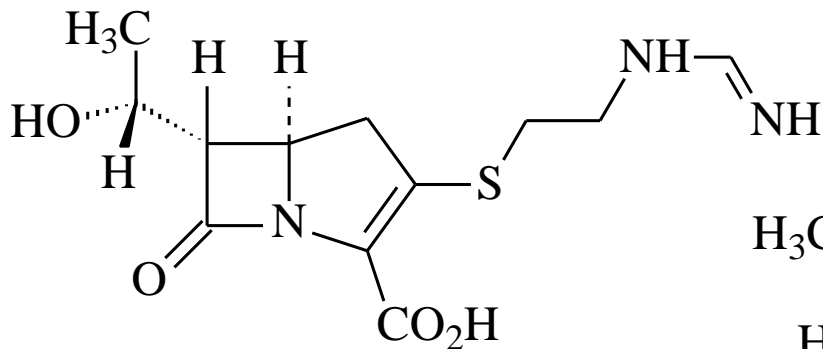
Συνδυάζει:

- **Ισχυρή & ευρέος φάσματος δράση**, λόγω εύκολης διόδου μέσω πορινών
- **απενεργοποίηση πολλών β-λακταμασών**

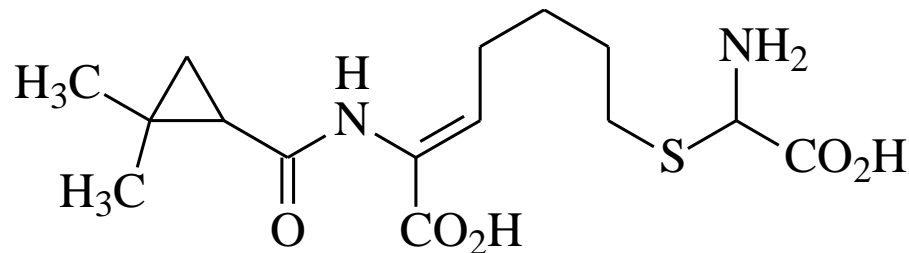
Αποτελεσματικότετος συνδυασμός κατά σοβαρών μολύνσεων Gram- αλλά και σταφυλοκοκκικών.

Δεν εισέρχεται στο ΚΝΣ.

Επάγεται όμως η σύνθεση β-λακταμασών γι αυτό χρησιμοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις.

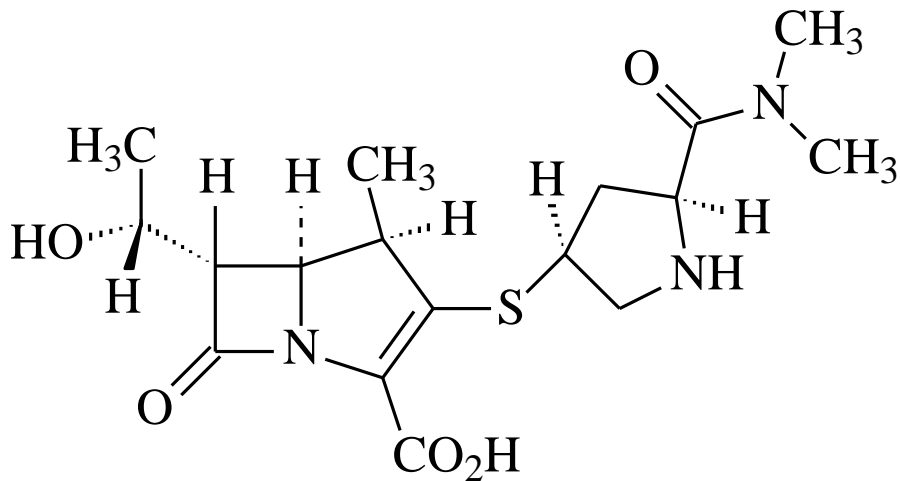


imipenem



cilastatin

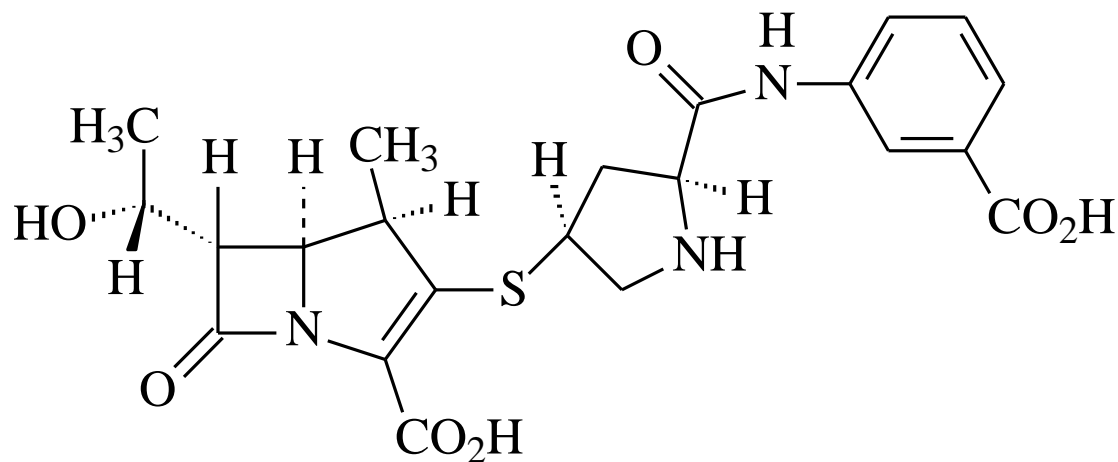
Αναστολέας νεφρικής
δεϋδροπεπτιδάσης-1



meropenem

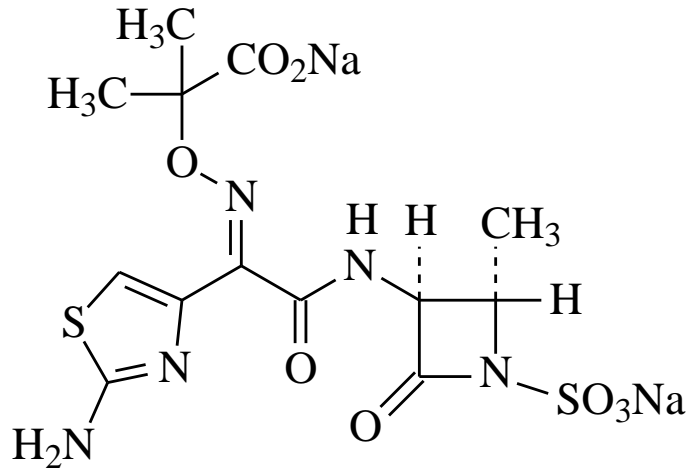
Το 4-CH₃ αποτρέπει την υδρόλυση από τη νεφρική δεϋδροπεπτιδάση-1 και έτσι μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε σοβαρές λοιμώξεις.

Σε σύγκριση με τα υπόλοιπα έχει μεγάλο $t_{1/2}$ και μπορεί να χορηγηθεί 1 φορά/ημέρα, αλλά χρειάζεται προσοχή γιατί είναι αδρανές έναντι ψευδομονάδων και ακινετοβακτηρίων.



ertapenem

Μονομπακτάμες



aztreonam

Το α-CH₃ προσφέρει σταθερότητα έναντι β-λακταμασών

Η αμινοσουλφονική ομάδα είναι ισχυρός ηλεκτρονιοδέκτης, έτσι αυξάνεται η δραστηριότητα της β-λακτάμης

Χρησιμοποιείται παρεντερικά, σχεδόν αποκλειστικά έναντι Gram-νοσοκομειακών στελεχών (ουροποιητικού, ανώτερου αναπνευστικού, οστών, γυναικολογικές μολύνσεις).

Δεν αναφέρεται συχνά διασταυρούμενη αντοχή με άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

