

**Antibiotika
Chemoterapeutika
Antimykotika
Antivirotika**

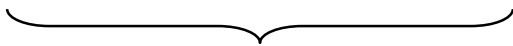
Poznámky ke cvičením z Farmakologie II

Mgr. Barbora Ondráčková

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

Antibiotika x chemoterapeutika

- ATB (1942 Waksman)
- chemoterapeutika



selektivní toxicita

Klasifikace

1. Chemická struktura

2. Mikrobiální spektrum



3. Míra účinku



4. Mechanismus účinku

Mechanismy účinku

Místa působení ATB

1. Buněčná stěna
 - G+
 - G-
2. Cytoplazmatická membrána
3. Ribozomy
4. Nukleové kyseliny
 - a) inhibice DNA gyrázy
 - b) inhibice syntézy (kys. listová)

Specifika ATB terapie

- Selektivní toxicita
- ATB spektrum
- MIC, MBC, MAC
- Postantibiotický efekt
- Rezistence

Rezistence - typy

1. Primární
2. Sekundární

3. Sdružená
4. Zkřížená

5. Absolutní
6. Relativní

Kombinace ATB

Výhody:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Nevhodné kombinace:

- a)
- b)

Výběr vhodného ATB

- 1.
- 2.
- 3.

Rozdělení ATB

- β -laktamy
- amfenikoly
- tetracykliny
- makrolidy
 - azalidy
 - streptograminy
 - ketolidy
 - oxazolidinony
- linkosaminy
- aminoglykosidy
- glykopeptidy
- ostatní ATB

Mechanismus účinků ATB a CHT

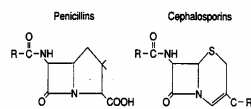
1. Inhibice syntézy buněčné stěny
2. Poškození cytoplazmatické membrány
3. Ribozomy - inhibice proteosyntézy
4. NK
 - a) Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové
 - b) Inhibice gyráz

1. Inhibice syntézy buněčné stěny

- β -LAKTAMY
- PEPTIDY
 - GLYKOPEPTIDY
 - POLYPEPTIDY

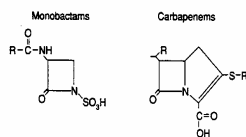
β -LAKTAMY

- Peniciliny
- Cefalosporiny
- Cefamyciny



Novější

- Monobaktamy
- Karbapenemy

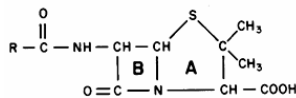


β-laktamy

- MÚ: zásah do buněčné stěny, PBP, transpeptidázy, autolýza
- baktericidní
- perorální i parenterální podání
- NÚ:
 - nízká toxicita
 - dobrá snášenlivost
 - alergické reakce (PNC, CEF)

PENICILINY

- z *Penicillium chrysogenum*
- základ kys. 6-aminopenicilanová
- semisyntetické – substituce v poloze R
- Rozdělení:
 - základní
 - protistafylokokové
 - širokospektré



Úzkospektré peniciliny

- **PNC G = benzylpenicilin**
- **PNC V = fenoxymetylpenicilin**
- **penamecilin** (acetoxymetylester PNC G)
 - acidostabilní
- depotní preparáty:
 - **prokainpenicilin**
 - **benzatinpenicilin**
- infekce dých. cest a další vyvolané G+ i G- koky:
 - streptokoky, pneumokoky, gonokoky, meningokoky, aktinomykóza, anaerobní infekce (plynatá snět), lues, borrelióza, kapavka...

Protistafylokokové peniciliny

- odolné proti betalaktamáze (penicilináze)
- infekce vyvolané *S. aureus*

- methicilin
 - toxický
- **oxacilin**
 - p.o. i.i.v.
- **cloxacilin**, dicloxacilin, flucloxacilin

Širokospektré peniciliny

- Aminopeniciliny
 - ampicilin
 - amoxicilin
- Karboxypeniciliny
 - karbenicilin, tikarcilin
- Ureidopeniciliny
 - piperacilin
 - mezlocilin, azlocilin

▪ rozšířený účinek na G – (enterobak.) -) *E.coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *pseudomonády*, *Haemophilus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus*

PNC kombinované s inhibitory beta – laktamáz

- kyselina klavulanová k. k. + amoxicilin
+ tikarcilin
- sulbaktam s. + ampicilin
- tazobaktam + cefoperazon
t. + piperacilin

- rozšíření spektra účinku proti G- (sulbaktam)
 - *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Enterobacter*, *Bacteroides*
- léčiva volby v terapii otitis media a sinusitid

CEFALOSPORINY

- z plísň *Cephalosporium acremonium*
- odvozeny od kys. 7-aminocefalosporanové
- dělení na 4 generace
 - spektrum účinku – roste k G⁻, klesá ke G⁺

NU: dobrý bezpečnostní profil

- kožní alergie a podráždění v místě aplikace (vpichu)
- bolesti kloubů, léková horečka
- >10% zkřížená senzitivita s PEN

I. generace

- **cefalotin** } parent.
- **cefazolin** }
- **cefalexin** } p.o.
- **cefadroxil** }

- G⁺ koky (*stafylokoky*, *streptokoky*), G⁻ většinou rezistentní
- dobře citlivé - *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiela*, *Neisserie*

Užití:

- infekce *S. aureus*,
- profylakticky v chirurgii

II. generace

- **cefuroxim** – parent.
 - proniká HEB

p.o.:

- **cefuroxim-axetil**
- **cefaklor**

- širší spektrum účinku G⁺ i G⁻: *H. influ.*, *enterobakterie*, *Neisseria*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *M. catarrhalis*, *anaeroby* a *B. fragilis*.
- méně účinné proti *S. aureus* než I. generace

III. a IV. generace

- III: **cefotaxim** } parent.
- ceftazidim** }
- ceftriaxon** }

- cefixim** } p.o.
- cefipodoxim** }

- *enterobakterie*, část *pseudomonády*
- vyšší stabilita, vyšší aktivita (nejlepší k G⁻)
- průnik do CNS!!!!

- IV: **cefepim** } parent.
- cefpirom** }

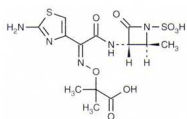
- spojení účinnosti předchozích generací
- G⁺ i G⁻ bakterie (*ne anaeroby*)
- vysoká stabilita, delší poločas

ATYPICKÉ β -LAKTAMY

Monobaktamy

aztreonam – pouze i.v.

- vysoce účinný na aerobní G-
- rezistentní vůči beta-laktamázám
- l: sepse, břišní infekce

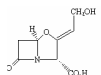


Karbapenemy

meropenem, ertapenem

imipenem (+ cilastatin)

- maximální šíře antimikrobního účinku
- rezervní léky pro léčbu těžkých, polymikrobiálních nebo multirezistentních infekcí



PEPTIDY

- interference s membránovým transportem stavebních jednotek buněčné stěny

GLYKOPEPTIDY

vankomycin

teicoplanin

- pouze G+ koky (stafylokoky, streptokoky, enterokoky)
- úzké terapeutické rozmezí -) TDM!!!
- NÚ: zarudnutí (red man syndrom), ototoxicita, nefrotoxicita

POLYPEPTIDY

bacitracin

- pouze G+ bakterie
- lokální použití – komb. s neomycinem

Mechanismus účinků ATB a CHT

1. *Inhibice syntézy buněčné stěny*
2. **Poškození cytoplazmatické membrány**
3. Ribozomy - inhibice proteosyntézy
4. NK
 - a) Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové
 - b) Inhibice gyráz

2. Poškození cytoplazmatické membrány

polymyxin B
polymyxin E (kolistin)

- povrchově aktivní látky -)zvyšují permeabilitu bun. membrány
- proti G- bakteriím
- nefrotoxické, neurotoxické
- lokální užití, veterinária

Mechanismus účinků ATB a CHT

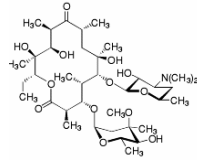
1. *Inhibice syntézy buněčné stěny*
2. *Poškození cytoplazmatické membrány*
3. **Ribozomy - inhibice proteosyntézy**
4. NK
 - a) Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové
 - b) Inhibice gyráz

3. Inhibice bakteriální proteosyntézy

- **MAKROLIDY**
- **LINKOSAMINY**
- **TETRACYKLINY**
- **AMINOGLYKOSIDY**
- **CHLORAMFENIKOL**

MAKROLIDY

- primárně bakteriostatická ATB
- široké spektrum účinku
- intracelulární průnik
- inhibují CYP3A4



Spektrum: G+ i G- bakterie

- mykoplasmata, chlamydie, *Toxoplasma gondii*
- alternativa při výskytu penicilinové alergie
- *Helicobacter pylori* (s inhibítohem protonové pumpy)

- nárůst rezistence (neracionální podávání)

MAKROLIDY

- **Základní**
 - erytromycin
 - spiramycin
 - josamycin
- **Modifikované**
 - roxitromycin
 - klaritromycin

ATB příbuzná makrolidům

- **Azalidy**
 - azitromycin
- **Streptograminy**
 - quinupristin
 - dalfopristin
- **Ketolidy**
 - telithromycin
- **Oxazolidindiony**
 - linezolid

LINKOSAMINY

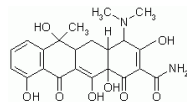
Spektrum účinku: G+ bakterie, anaeroby

- výborný průnik do tkání (kost)
- minimální toxicita
- často zkřížená rezistence s makrolidy

linkomycin
klindamycin

I: anaerobní a stafylokokové infekce
osteomyelitida

TETRACYKLINY



- bakteriostatická ATB

Spektrum: G+ i G- bakterie, anaeroby, mykoplazmata, chlamydie

- častá rezistence

I: infekce dýchacích a močových cest, mykoplasmové infekce a chlamydiové infekce, borelióza, leptospiróza, akné

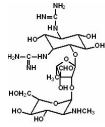
- absorpce snížena antacidy, mlékem a potravinami bohatými na Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}

TETRACYKLINY

- Základní
 - tetracyklin
 - oxytetracyklin
 - rolitetracyklin
- Nové (II.generace)
 - doxycyklin
 - minocyklin

NÚ:

AMINOGLYKOSIDY



- rychlá baktericidní ATB působící proti téměř všem G-
- nepůsobí na anaeroby, omezeně na streptokoky
- parenterální aplikace
- relativně pomalý nárůst rezistence

NÚ: nefrotoxicita, ototoxicita, neurotoxicita

I: septické stavy, těžké uroinfekce, infekce dolních cest dýchacích, infekce kostí

AMINOGLYKOSIDY

dlouhý **postantibiotický efekt**

?

- | | |
|---|--|
| ▪ lokální použití
kanamycin
neomycin | ▪ systémové použití
streptomycin - TBC
gentamicin
tobramycin
amikacin
netilmicin |
|---|--|

CHLORAMFENIKOL

- bakteriostatické ATB
- širokospektrý účinek včetně anaerobů
- p.o., i.v., dobrý průnik do tkání i do CNS
- rezervní léčivo – salmonelová seps, meningitis

NÚ: myelosuprese, aplastická anémie (1:30 000)
- Grey baby syndrom - absolutní KI u novorozenců
- neurotoxicita

Mechanismus účinků ATB a CHT

1. *Inhibice syntézy buněčné stěny*
2. *Poškození cytoplazmatické membrány*
3. *Ribozomy - inhibice proteosyntézy*
4. **NK**
 - a) **Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové**
 - b) **Inhibice gyráz**

4a. Inhibice syntézy kyseliny tetrahydrolistové

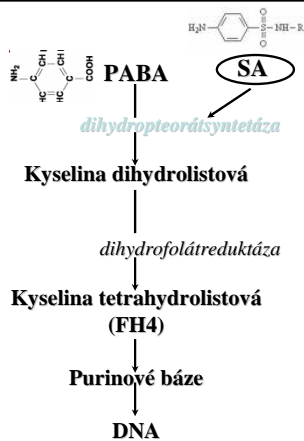
- **SULFONAMIDY**
- **PYRIMIDINY (DIAMINOPYRIMIDINY)**

SULFONAMIDY

- širokospektrá bakteriostatická chemoterapeutika
- G+ i G- bakterie
- častá rezistence
- působí pouze na množící se bakterie

- **sulfamethoxazol** (v kombinaci s trim.)
- **sulfadiazin** (včetně Ag+ soli)
- **sulfasalazin** (sulfapyridin + kys.salicylová)
- sulfadoxin
- sulfioxazol

SULFONAMIDY



SULFONAMIDY - NÚ

Poškození ledvin

- precipitace léčiva, krystalurie
 - doporučuje se alkalizace moči a ↑ diuréza (alkalické minerálky)

Hyperbilirubinémie

- u novorozenců - vytěsnění bilirubinu

Hematotoxicita

Alergické reakce

DIAMINOPYRIMIDINY

= inhibitory dihydrofolátreduktázy

trimetoprim

NÚ:

- nauzea, zvracení, vyrážky



Kombinovaná terapie

cotrimoxazol – + (5:1)

- baktericidní na většinu G+ i G- bakterií

I: intestinální infekce způsobené salmonelami, prostatitidy, bronchitidy, sinusitidy, infekce močových cest, pneumonie, kapavka, tyfus

NÚ: GIT, kožní alergie, změny krevního obrazu

Mechanismus účinků ATB a CHT

1. *Inhibice syntézy buněčné stěny*
2. *Poškození cytoplazmatické membrány*
3. *Ribozomy - inhibice proteosyntézy*
4. **NK**
 - a) *Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové*
 - b) **Inhibice gyráz**

Zásah do syntézy NK

- **4b. Inhibice gyráz:**
 - CHINOLONY
- **Jiné ovlivnění NK:**
 - IMIDAZOLY (NITROIMIDAZOLY)
 - NITROFURANY
 - RIFAMPICIN

CHINOLONY

- 4 generace: dle antibakteriální aktivity a průniku do tkání

- *nefluorované x fluorované* ← **baktericidní**

MÚ: inhibice dvou bakteriálních topoizomeras

- DNA gyrasa
 - topoizomerasa IV
- } zřetězení a rozvolnění DNA

NÚ: GIT (nauzea, nechutenství), CNS (bolesti hlavy, poruchy spánku, křeče), kožní alergie, fotosenzitivita

KI: děti do 15-18 let (inhibice růstu kostní chrupavky)

Rozdělení chinolonů

Generace	Léčivá látka
I.	kyselina nalidixová, kyselina oxolinová, kyselina pipemidová
II.	norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, lomefloxacin, levofloxacin
III.	sparfloxacin , gatifloxacin, tosufloxacin, pazufloxacin
IV.	moxifloxacin, trovafloxacin , gemifloxacin, sitafloxacin

Chinolony I. a II. generace

- účinné na G- mikroorganismy

▪ I.gen.:

▪ II.gen.:

NÚ: vysoká incidence, ale klinicky nezávažné (nauzea, zvracení)

Chinolony III. a IV. generace

III.g: gatifloxacin
pazufloxacin
sparfloxacin

- G+ i G- chlamydie, mycoplasmata, *Mycobacterium tuberculosis*

I: infekce horních a dolních dýchacích cest, urogenitálu, měkkých tkání a kůže, kapavka

IV.g: moxifloxacin
gemifloxacin
trovafloxacin

- rezervní ATB, těžké až život ohrožující infekce

(NITRO)IMIDAZOLY

- primárně baktericidní chemoterapeutika působící na anaeroby a protozoa
- inhibice replikace DNA

I: infekce vyvolané *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, terapie sepse v chirurgii, eradikace *Helicobacter pylori*

metronidazol

ornidazol

tinidazol

NÚ: kovová pachuť v ústech, nauzea, zvracení

- tmavá nebo červenohnědě zbarvená moč!

- poruchy CNS (závratě, nespavost, deprese)

NITROFURANY

- bakteriostatická (při vyšších koncentracích baktericidní)
- G+ i G- bakterie; terapeutické koncentrace jen v moči

MÚ: uvolňují superoxidy a další kyslíkové sloučeniny

NÚ: alergie, megaloblastická anémie, pneumonie, hepató- a neurotoxická

nitrofurantoin

nifuratel

- močové infekce, amébiózy, trichomonózy, giardiózy

nifuroxazid

- z GIT se nevstřebává
- I: infekční průjmy různé etiologie

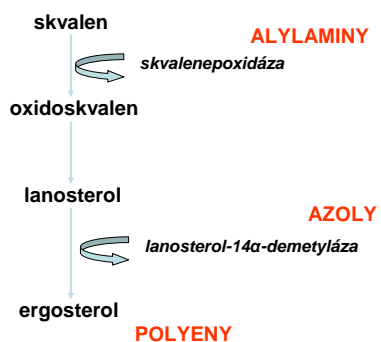
ANTIMYKOTIKA

Antimykotika

- chemoterapeutika k léčbě infekcí vyvolaných patogenními houbami
- ↑ incidence: imunodeficity, DM, radioterapie, chemoterapie, HIV
- **místní (lokální)** - kůže a sliznice
- **systémové infekce** - jedinci s oslabenou imunitou (terapie ATB, CHT, cytostatiky,...)

MÚ:

Mechanismus působení antimykotik



Rozdělení antimykotik

Polyenová	systémová	<i>amfotericin B</i>
	lokální	<i>nystatin</i> <i>natamycin</i>
Antimetabolity		<i>flucytosin</i>
Azolová	systémová	<i>ketokonazol, mikonazol, flukonazol, itrakonazol</i>
	lokální	<i>ekonazol, klotrimazol, terkonazol</i>
Alylaminy	systémová	<i>terbinafin, naftifin</i>
ostatní	systémová	<i>griseofulvin, caspofungin</i>
	lokální	<i>ciklopiroxolamin, tolnaftát</i>

Systémová polyenová antimykotika I.

Amfotericin B

- nejširší spektrum účinku a nejnižší výskyt rezistence
- vysoká toxicita!!!, použití prakticky vždy provázeno NÚ
- lék volby aspergilových infekcí, těžké kandidózy

MÚ: vazba na ergosterol bun. membrán

Farmakokinetika: špatná resorpce z GIT, nutno i.v.

Toxicita

- **Akutní projevy:**
 - horečka, třesavka, rigor, nausea, zvracení, bolesti hlavy, svalstva, kloubů, alergie, tromboflebitidy
- **Chronické projevy:**
 - nefrotoxicita (reverzibilita dle celkové dávky) s následnou elektrolytovou dysbalancí
 - normocytární normochromní anemie (↓ erythropoetinu)

Lokální polyenová antimykotika

Nystatin

- povrchové a poševní kandidózy
- p.o. kandidózy GIT

Natamycin

- kandidy, *Trichomonas vaginalis*

Antimetabolity

Flucytosin

- systémové účinky, úzké spektrum
- výborný průnik do tkání (HEB, placenta)

Mechanismus účinku:

- analog cytosinu, aktivním transportem proniká do buňky, kde je deaminován na 5-fluorouracil inhibice syntézy RNA (část. DNA)

- kandidy, kryptokoky

NÚ:

- málo toxický
- granulocytopenie, GIT intolerance

Systémová azolová antimykotika I.

Imidazoly:

mikonazol
ketokonazol

Triazoly:

flukonazol
itrakonazol
vorikonazol

Mechanismus účinku:

- inhibice lanosterol-14 α -demetylázy
- blokáda CYP 450 -) interakce + NÚ!!!

Indikace: systémové kandidózy, aspergilózy (jen itra-, vorikonazol)

Systémová azolová antimykotika II.

Ketokonazol

- kumulace v kůži (5dní po vysazení)
- p.o., infekce kůže, vlasů a nehtů (dermatofyty a kvasinky)

Flukonazol

- p.o. i i.v., jediný hydrofilní -) vyluč. močí
- nejvyšší terapeutický index, nejméně NÚ (GIT, alergie, bolesti hlavy) a lékových interakcí

Itrakonazol

- p.o. i i.v.
- vysoká antifungální specifita

Vorikonazol

Lokální azolová antimykotika

Ekonazol
Klotrimazol
Oxikonazol
Fentikonazol, Tiokonazol

- dermatologika a gynekologika
 - v epidermis dosahují MIC, neresorbují se (klotrimazol je po resorpci inaktivován v játrech)
 - dermatofytózy, kandidózy, keratomykózy
- NÚ:** podráždění, kontaktní alergie

Alylaminy

- dermatofyty, kvasinky, plísňe

Mechanismus účinku:

- inhibice skvalen-epoxidázy

Naftifin

Terbinafin

- dlouhý $T_{1/2}$, koncentruje se v kůži a jejích adnex (fungicidní aktivita 3týdny po léčbě)

Ostatní antimykotika

Echinokandiny

Caspofungin

MÚ: inhibice syntézy β -1,3-D-glukanu (složka buněčné stěny mnoha hub a kvasinek)

- parenterální aplikace
- synergismus při kombinaci s azoly nebo polyeny

I: alternativní terapie těžkých mykóz (aspergilózy)

Griseofulvin

- úzkospektré (dermatofyta) fungistatické antimykotikum
- p.o. aplikace, kumulace v kůži, vlasech, nehtech

MÚ: destrukce mitotického vřeténka interakcí s polymerovanými mikrotubuly (vřeténkový jed)

NÚ: dyspepsie, alergie, leukopenie, hepatotoxicita, neurologické poruchy

Ciklopiroxolamin

- lokální fungicidní antimykotikum
- G+ a G- bakterie, mykoplazmata, trichomonády
- protizánětlivé účinky

ANTIVIROTIKA

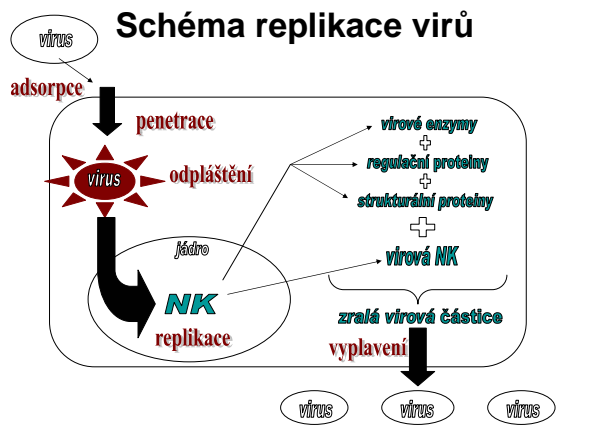
Viry

- obligatorní intracelulární parazité
- nebuněčné částice o velikosti 20 – 300 nm
 - antigenní bílkovinný obal (kapsida) obsahující DNA nebo RNA

Terapie - zasahuje do jedné z fází replikace viru

- většinu viróz nelze léčit kauzálně
- vývoj protivirových léčiv méně úspěšný proti ATB
 - málo selektivní I.

Schéma replikace virů



Dělení antivirových chemoterapeutik

- 1) Látky proti herpetickým virům
- 2) Látky proti chřipkovým virům
- 3) Antiretrovirové látky

Herpes viry - obsahují DNA

- Herpes simplex virus I a II
- Varicella-zoster virus
- EBV
- Cytomegalovirus (CMV)

Chřipkové viry (influenza) - obsahují RNA


- A – vyvolává epidemie
- B – méně rozšířené
- C – málo nebezpečné


Látky proti herpetickým virům

- virostatické antimetabolity
 - *aciclovir (valaciclovir), penciclovir (famciclovir), ganciclovir, cidofovir, idoxuridin, trifluridin*
- *vidarabin*
- *docosanol*
- *fomivirsen*
- *foscarnet*

Virostatické antimetabolity

- falešné syntetické nukleosidy, tzv. nukleosidová analoga (antimetabolity)
- fosforylace → aktivní forma
 - specifita účinku na virem napadené bb.

obměna cukru  prodloužení peptidového řetězce

obměna báze  nefunkční DNA matrice

Virostatické antimetaboly I.

- **Aciclovir (acykloguanosin)**
 - specifické, dobře snášené antivirotikum
 - účinný proti HS a VZV, méně CMV a EBV
 - lokální, p.o., i.v. podání
 - **NÚ:** GIT intolerance, neurologické projevy (třes, zmatenost)

Virostatické antimetaboly

Valaciclovir

- proléčivo acicloviru
- lepší resorpce po p.o. podání

Famciclovir

- proléčivo - po p.o. podání se mění v *penciclovir* (ten pouze lokálně)
- podobný acicloviru - HSV-1,2, VZV, HBV

Virostatické antimetaboly

Cidofovir

- CMV, HSV-1,2, EBV, VZV
- HSV při rezistenci na aciclovir
- **NÚ:** nefrotoxicita (proteinurie, glykosurie, azotemie)

Ganciclovir

- těžké infekce CMV u imunodeficitních pacientů (záněty oční sítnice, plic), po transplantacích
- i.v. podání (p.o.)
- **NÚ:** krevní poruchy až 40% (anémie, neutropenie, trombocytopenie), GIT, psychózy, křeče, kóma
 - teratogenní

Virostatické antimetaboly

Idoxuridin

- ve fosforované formě potlačuje virovou i celulární syntézu NK → toxický pro hostitele (nelze podat systémově !!!)
- lokálně v oftalmologii

Trifluridin

- lokálně při herpetických infekcích oka a chronických kožních ulceracích
- NÚ:** pálení, edém, dráždění, rozmazané vidění

Další látky proti herpetickým virům

Vidarabin (adenin arabinosid)

- HSV-1,2, VZV, HBV, rhabdoviry, některé RNA tumorové v.
- **MÚ:** kompetitivní inhibice virové DNA polymerázy
- **I:** lok. - herpetická keratitida
syst. - encefalitida, infekce novorozenců
- **NÚ:** časté GIT obtíže, toxické půs. CNS

Docosanol

- HSV, CMV, RSV, chřipka
- **MÚ:** blokáda vstupu virionu do b.
- povrchově - herpes labialis

Další látky proti herpetickým virům

Fomivirsen

- CMV retinitida
- **MÚ:** vazba na IE2 a mRNA = inhibice translace proteinu
- injekce do komorového moku → kumulace v sítnici a duhovce 3 - 5 dnů

Foskarnet

- HSV-1,2, VZV, CMV, EBV, HIV
- **MÚ:** nekompetitivní inhibice DNA polymerázy a reverzní transkriptázy retrovirů
- imunodeficitní pacienti s CMV rezistentní na aciclovir a ganciclovir
- **NÚ:** nefrotoxicita, nauzea, zvracení, třes, křeče, halucinace, hematologické změny,...

Léčiva proti chřipkovým virům

- Amantadin, rimantadin
- Zanamivir, oseltamivir

Amantadin a jeho deriváty

Amantadin

- ↑ dopaminergní aktivitu ve striatu - terapie Parkinsonovy nemoci
- MÚ:** inhibice virového membránového M2 proteinu- inhibice seřazení nových virionů u membrány
- Používá se k profylaxi chřipky typu A (H1N1, H2N2, H3N2)

KI: selhání ledvin, do 15 let, gravidita, laktace
NÚ: ortostatická hypotenze, poruchy GIT, ovlivnění CNS (psychózy, závratě)

Rimantadin

Tromantadin

- Lokální terapie kožních a slizničních příznaků HSV I a II

Léčiva proti chřipkovým virům

- **Oseltamivir, Zanamivir**
- analoga sialové kyseliny
- **MÚ:** kompetitivní inhibice virových neuraminidáz chřipky A a B
 - zabraňují výstupu viru z infikovaných buněk a tím jejich rozšíření v dýchacích cestách
- max. efektu je dosaženo v prvních 2-3 dnech nemoci, později zmírňují symptomy a zkracují dobu jejich trvání
- **NÚ:** GIT intolerance, bronchospasmus

Lokální antivirotika

- *aciclovir*
- *penciclovir*
- *tromantadin*
- *dihydroxypropyladenosin*
- *idoxuridin*
- *INF β*

ANTIRETROVIROVÉ LÁTKY

Retroviry

- genom ve formě RNA, kterou virus pomocí reverzní transkriptázy (tj. DNA polymerázy) přeměňuje na DNA
- HIV (Human Immunodeficiency Virus) – původce pandemie AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
 - napadá CD4 podskupinu T-lymfocytů, jejichž zánik vede ke snížení odolnosti organismu
 - terapie AIDS je zaměřena proti vyvolávajícímu retroviru a doplňována o terapii přidružených onemocnění, především oportunních infekcí (pneumonie, mykobakteriální a fungální infekce) a nádorů (lymfomy, Kaposiho sarkom)

Antiretrovirové látky

- **Inhibitory reverzní transkriptázy**
 - **Inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy**
 - *zidovudin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, didanosin*
 - **Inhibitory nukleotidové reverzní transkriptázy**
 - *tenofovir*
 - **Inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy**
 - *nevirapin, efavirenz, delavirdin* (pouze HIV -1)
- **Inhibitory retrovirových proteáz**
 - *indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir* (zkřížená rezistence)

Příklady kombinací

- používá se kombinovaná terapie (2 analogy nukleosidů s jedním inhibitorem proteáz)
 - často vznik rezistence!!!!
- efavirenz + emtricitabin + tenofovir
- emtricitabin + tenofovir
- lamivudin + nevirapin + stavudin
- lamivudin + nevirapin + zidovudin
- lamivudin + zidovudin
