

Farmakoterapie infekčních onemocnění

Antibiotika Chemoterapeutika

Mgr. Jana Merhautová jmerhaut@med.muni.cz

Terminologie a opakování

- G+ vs. G- bakterie
- ATB vs. chemoterapeutikum
- Bakteriostatický vs. baktericidní účinek
- Širokospektré látky vs. látky s úzkým spektrem
- Koncentračně-dependentní vs. časově-dependentní killing
- Minimální inhibiční koncentrace
- Postantibiotický efekt
- Typy rezistence

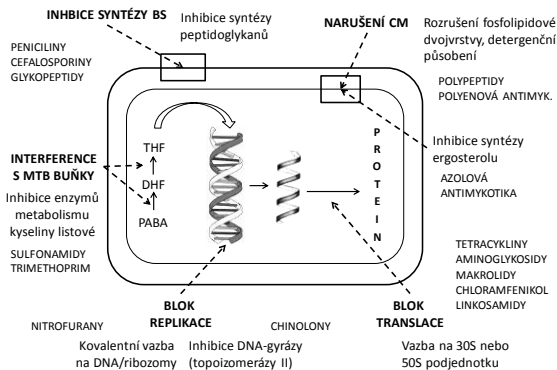
Farmakoterapie ATB

- **Léčba empirická** – typické příznaky
- **Léčba kauzální** – identifikace patogena
- Dohlíží a řídí ANTIBIOTICKÁ STŘEDISKA
- **Národní antibiotický program** = souč. zdravotní politiky, zásady zacházení s ATB, prevence rozšiřování rez. kmenů
- **Volba správného ATB** – co nejpřesnější identifikace patogena + farmakokinetika léčiva + osoba nemocného
 - **Biologický poločas** → **dávkovací interval** ATB (např. 4, 6, 8 a 12 hod)
 - **Distribuce** → **použití** – např. meningitidy = prostup přes HEB, močové infekce = dosažení správné koncentrace v moči atd.
 - ATB se většinou **vyklučují ledvinami** – při nedostatečnosti, selhávání nutnost upravit dávkování

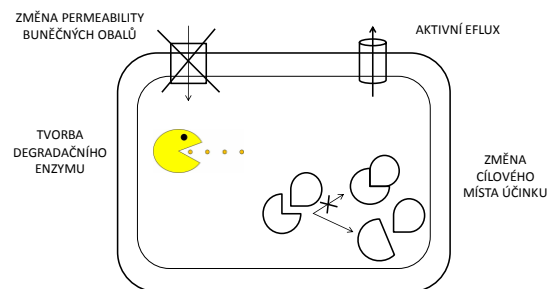
Farmakoterapie ATB

- **Běžná a rezervní ATB** + preskripční a indikační omezení
- **ATB volná a vázaná** – vázaná schvaluje ATB středisko
- **Profylaktické podávání ATB?**
 - tam, kde benefit pro pacienta převáží riziko rezistence – kardiochirurgie (chlopně), náhrady kloubů (TE), čelistní chirurgie apod.
- **Kombinace ATB?**
 - + rozšíření spektra, omezení rezistence, snížení NÚ, zvýšení ATB účinnosti
 - sepse, těžké infekce, infekce ve špatně přístupných oblastech (osteomyelitidy), G- a problémové G+ kmeny u pacientů s imunodeficiencí
- **Vhodné:** PEN+AMG, SA a trimethoprim, potenciace PEN
- **Nevhodné:** baktericidní + bakteriostatické ATB

Mechanismy účinku antimikrobiálních látek



Mechanismy rezistence k antimikrob. látkám



Geny pro rezistenci – plasmidy, chromozomálně
Mikrobi kombinují jednotlivé mechanismy!

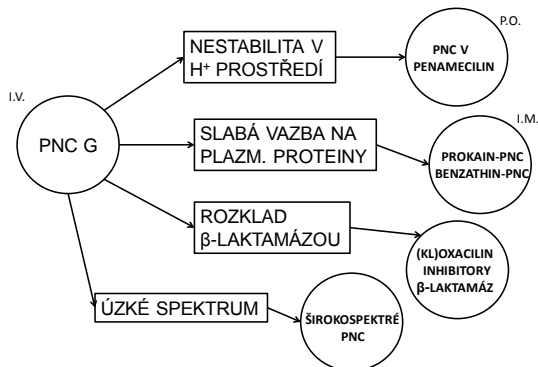
Klasifikace antimikrobiálních látek

1. **Antibiotika**
 - A. **β-laktamová antibiotika:**
 - a) Peniciliny
 - b) Cefalosporiny
 - c) Monobaktamy
 - d) Karbapenemy
 - B. **Non-β-laktamová antibiotika:**
 - a) Amfenikoly
 - b) Tetracykliny
 - c) Makrolidy
 - d) Linkosaminy
 - e) Aminoglykosidy
 - f) Glykopeptidy
 - g) Polypeptidy
2. **Chemoterapeutika**
 - a) Sulfonamidy a pyrimidiny
 - b) Chinolony
 - c) Nitrofurany a nitroimidazoly
3. **Antimykotika**
 - a) Polyenová
 - b) Antimetabolity
 - c) Azolová
 - d) Ostatní
4. **Antivirotika**
 - a) Antiherpetika
 - b) Léčiva chřipky
 - c) Antiretrovirotika
5. **Dezinficiencia a antiseptika**

Peniciliny

- **MÚ:** vazba na penicillin-binding proteins (PBP), zásah do mtb peptidoglykanů BS → inhibice transpeptidáz + aktivace katalytických autolysinů BAKTERICIDNÍ
- **NÚ:** alergická reakce 5 % (kožní projevy; anafylaxe 0,05%), průjmy (dysmikrobie)
- Obecně PNC dobře snášeny, bezpečná ATB, vhodná v pediatrii i pro gravidní ženy a při laktaci
- **FK:** absorpci ovlivňuje potrava – podávat na lačno, dobrá distribuce do tělesných tekutin, ale málo intracelulárně, vylučovány ledvinami
- **Rezistence:** tvorba β-laktamázy, modifikace PBP, omezení průniku buněčnou stěnou

Benzylpenicilin – první penicilin



Úzkospektré PNC: **G+**

- PENICILIN G – i.v., dlouhodobá infuze
 - streptokoky, meningokoky, pneumokoky
- BENZATHIN-PNC – depotní (i.m., HVL Pendepon)
 - Streptokoková infekce kůže (erysipel)
- PENICILIN V – p.o., podání po 6-8 hod
 - Respirační infekce, streptokokové tonsilofaryngitidy
- PENAMECILIN – p.o.

Úzkospektré PNC odolné proti β-laktamáze a ↓ pH:

- OXACILIN, KLOXACILIN, DIKLOXACILIN...
- Protistafylokokové PNC (pouze *Staph.* + *Strep.*)
- Dříve methicilin (MRSA)
- FK i NÚ shodné s přirozenými PNC

Širokospektré PNC: **G+ i G-**

- *E. coli*, *H. influenzae*; enterokoky a *Listeria*
- Citlivé k β-laktamáze

Aminopeniciliny

- AMPICILIN – spíše i.m., problematická absorpce z GIT
- AMOXICILIN – p.o., dávkovací interval 8-12 hod

Karboxypeniciliny

- TIKARCILIN

Proti *Pseudomonas aeruginosa*

Ureidopeniciliny

- PIPERACILIN

Inhibitory β-laktamáze a potencované PNC:

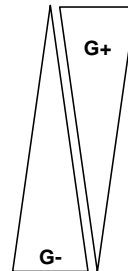
- KLAVALANÁT
- SULBAKTAM
- TAZOBAKTAM
 - samostatně minimální ATB účinek
 - vyšší afinita k β-laktamáze („sebevražedný účinek“)

- K + amoxicilin = ko-amoxicilin (HVL P Augmentin)
- K + tikarcilin = ko-tikarcilin
- S + ampicilin = sultamicilin (HVL P Unasyn)
- S + cefoperazon = sulperazon
- T + piperacilin = ko-piperacilin

Cefalosporiny

- Příbuzné PNC, odolnější vůči β-laktamáze
- **MÚ:** stejný jako PNC
- **FK** jako PNC
- **NÚ:** jako PNC (alergie, průjmy), změny KO (-penie)
- **Rezistence:** cefalosporinázy, změny PBP, snížení permeability BS, eflux (CEF 4. generace)
- **1. a 2. generace** – běžná infekční onemocnění (sinusitidy...)
- **3. generace** – těžké sepse, meningitidy, nitrobršňní infekce, pneumonie, pyelonefritidy...
- **4. generace** – meningitidy, nitrobršňní infekce; život zachraňující ATB

Cefalosporiny



- 1. generace:** G+ a některé G- (*E. coli*, *Klebsiella*, *Neisseria*), p.o. po 12 hod
CEFAZOLIN (i.v.), CEFADROXIL, CEFALEXIN
Profylaxe, *Staph.* infekce (i nemocniční)
- 2. generace:** G+ ~ G- (*H. influenzae*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Salmonella*), p.o. po 12 hod
CEFUROXIM, CEFPODOXIM, CEFKALOR
- 3. generace:** především G-, také *P. ae.*, velmi slabě účinné na G+
CEFTRIAXON, CEFTAZIDIM, CEFOTAXIM, CEFOPERAZON, CEFIXIM, CEFsulODIN
- 4. generace:** G+ i G- (rezervní, vysoce účinné, také *P. ae.*, parenterální podání)
CEFEPIM, CEFPIROM

Monobaktamy a karbapenemy

- **MÚ:** zásah do mtb peptidoglykanů BS
- Monobaktamy
AZTERONAM
- Aerobní G-, *P. aeruginosa*, nepůsobí na G+ a anaeroby
- Pouze parenterální podání, dobře proniká do tekutin, málo do buněk

Karbapenemy

- IMIPENEM, MEROPENEM, ERTAPENEM
- Nejširší spektrum (G+, G-, anaerobi), parenterálně
 - Rozklad ledvinnými dehydropeptidázami (CILASTATIN)
 - Rezervní léčivo těžkých a multirezistentních infekcí

Chloramfenikol (Amfenikoly)

- **MÚ:** vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- BAKTERIOSTATICKÝ účinek G+ i G-, intracelulární
- Především lokální externí použití (roztoky, masti)
- Výjimečně parenterálně (i.v.) – meningitidy
- **FK:** průnik přes HEB, vylučován ledvinami
- **NÚ:** hematotoxicita – nevratná aplastická anémie
myelosuprese – vratná
- **KONTRA-INDIKACE** ← Gray syndrom dětí – porucha fce. jater a ledvin
neurotoxicita
- Chloramfenikolový líh – terapie akné

Tetracykliny

- **MÚ:** vazba na 30S podj. ribozomu = blok proteosyntézy
- BAKTERIOSTATICKÉ působení
- G+ i G- bakterie, mykoplazmata, chlamydie, anaerobi, průnik intracelulárně, ale *Staph.* a *Strep.* jsou rezistentní
- **FK:** p.o. podání – tvorba nevstřebatelných komplexů s Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Al³⁺ apod.!
- **NÚ:** depozice TTC v kostech a zubech, fototoxická reakce, GIT obtíže – dysmikrobie, průjmy
- **KI** v graviditě a u dětí do asi 8 let (výměna chrupu)
- TETRACYKLIN – externě, dermatologika (akné)
- DOXYCYKLIN – chlamydie, záněty pánevní oblasti, borrelióza
- MINOCYKLIN – p.o. terapie akné

Makrolidy

- **MÚ:** vazba na 50S podj. ribozomu = blok proteosyntézy; BAKTERIOSTATICKÝ účinek
- Široké spektrum: G+ i G-, anaerobi, intracelulární; *Helicobacter*, *Toxoplasma*, *Borrelia*, chlamydie...
- Alternativa při přecitlivělosti na PNC
- **FK:** výborný průnik do tkání, tekutin, do makrofágů, ne přes HEB, silné inhibitory CYP450 3A4 !
- Interakční potenciál: **Ery** > **Kla** > **Azi** > **Rox**
- **NÚ:** Ery – prokinetický účinek vazbou na rec. pro motilin
Ostatní – nezávažné GIT obtíže
- Rezistence: MLSB-fenotyp (methylace rRNA)
- Streptokoky – rezistence výrazně roste (oblíbenost)

Makrolidy

ERYTHROMYCIN – externě (2% roztok)

KLARITHROMYCIN

- Součást eradikace *H. pylori* (lék volby)
- V kombinacích s tuberkulostatiky

AZITHROMYCIN

- FK tkáňově orientovaná, dlouhý biolog. poločas = dávkovací interval 24 hod. „třídenní“ antibiotikum (léčba trvá obvykle 1-5 dní)

ROXITHROMYCIN

SPIRAMYCIN

ATB podobná makrolidům

- Využívány pro multirezistentní G+ bakterie

Streptograminy

Streptogr. A = DALFOPRISTIN, Streptogr. B = KVINUPRISTIN

- Kombinace (Synercid), parenterální podání

Ketolidy

TELITHROMYCIN

- účinkuje na G+ koky rezistentní k makrolidům

Oxazolidinony

LINEZOLID

- rezervní ATB pro těžké infekce způsobené rezistentními G+ bakteriemi (MRSA, VRE)

Linkosaminy

- **MÚ:** vazba na 50S podj. ribozomu = blok proteosyntézy; BAKTERIOSTATICKÝ účinek
- G+ (*Staph.*, *Strep.*) a některé G- (*Cl. perfringens*), anaerobi
- **FK:** výborný průnik do tekutin a tkání vč. kostí, zubů
- Alternativa při přecitlivělosti na PNC
- Nejčastěji ve stomatologii, gynekologii
- Vhodné i v graviditě

KLINDAMYCIN

(dříve) LINKOMYCIN

Aminoglykosidy = nemocniční ATB

- **MÚ:** ireverzibilní vazba na 30S podj. ribozomu = blok proteosyntézy; BAKTERICIDNÍ
- Pouze parenterální (i.v.) a externí podání (dermatologie, oftalmologie)
- Výrazný postantibiotický efekt
- Koncentračně-dependentní killing } Vyšší dávka 1x denně
- Hlavně G- (*E.coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Pseudomonas*), méně G+ (*Staph.*, *Strep.*), ne na intraceluláry, anaeroby
- Rychlý účinek, pomalá tvorba rezistence
- Výhodná kombinace s PNC a CEF

Aminoglykosidy

- Dávkování se řídí hmotností nemocného a jeho clearance kreatininu + TDM = minimalizace toxicity
- **NÚ:** časté; nefro-, neuro- a ototoxicita
Nefrotoxicita – proteinurie
Ototoxicita – tinnitus, ztráta sluchu, poruchy rovnováhy (často nevratně!)

STREPTOMYCIN – TBC

GENTAMICIN, KANAMYCIN, AMIKACIN, TOBRAMYCIN, NETILMICIN

NEOMYCIN – externě s bacitracinem (Framykoin ung.)

Glykopeptidy

- **MÚ:** inhibice syntézy BS
VANKOMYCIN BAKTERIOSTATICKÝ
- G+ bakterie, rezervován pro těžší infekce, MRSA
- **FK:** Dobře proniká do tkání, tekutin i abscesů
- p.o. a parenterálně, TDM – úzké spektrum
- **NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita, Red-man syndrome

TEIKOPLANIN

- Pouze parenterálně
- Dlouhý biolog. poločas – krátká infuze 1x denně
- VRE – mohou být rezistentní i k teikoplaninu

Polypeptidy

- **MÚ:** povrchově aktivní látky, porušují integritu CM; interference s mtb. BS (bacitracin)
- Lokální externí aplikace, při parent. podání jsou toxické (neuro-, nefro-)

BACITRACIN

- G+, nosní kapky, masti, zášupy
- HVLP Framykoin ung., Pamycon nas. gtt.

POLYMYXIN B

- G-, lokální použití, gynekologie, oftalmologie

KOLISTIN

- Z GIT se nevstřebává – působí zde lokálně
- Infekce G- bakteriemi (také *P. aeruginosa*)

Sulfonamidy a pyrimidiny

- **MÚ:** interference s mtb kyseliny listové
 - SA = kompetice s PABA o dihydropteroátsyntázu
 - PY = inhibice dihydrofolátreduktázy
- Širokospektrální (také *Neisseria*, chlamydie, *Toxoplasma*), protozoa
- BAKTERIOSTATICKÉ, kombinace baktericidní

Chinolony

- **MÚ:** inhibice DNA-gyrázy (topoizomerázy II) = inhibice replikace DNA BAKTERICIDNÍ
- Především na G- bakterie, vyšší gen. širokospektrální
- Působí na intracelulární
- Koncentračně-dependентní killing
- Postantibiotický efekt
- **FK:** možnost tvorby komplexů s dvojmocnými ionty kovů
- Dobrá distribuce (i do kostí, žluče), koncentrují se v moči
- **NÚ:** GIT obtíže, fototoxicita, alergie, křeče
 - poškození šlach – při dlouhodobém podávání
- **KI** u dětí, v graviditě a při laktaci

Chemoterapeutika

Sulfonamidy a pyrimidiny

- **NÚ:** GIT obtíže, kožní projevy a fototoxicita, možnost nefrotoxicity (krystalurie, hematurie), poruchy krevetvorby
 - Riziko krystalurie při nízkém pH moči a dehydrataci
 - **KI:** v graviditě a při kojení, u novorozenců
 - Respirační a urogenitální infekce
- ### KOTRIMOXAZOL
- Sulfamethoxazol : trimethoprim 5:1
 - Synergie, baktericidní účinek na G+ i G-
 - Dobrý průnik do tkání a tekutin vč. likvoru
- ### SULFATHIAZOL – gynekologie (globulky)
- ### SULFASALAZIN – terapie ulcerózní kolitidy

Chinolony

- 1. generace:** G- bez *P. aeruginosa*
 - NALIDIXOVÁ, OXOLINOVÁ KYSELINA
 - Uroinfekce *E.coli*

- 2. generace:** G-, *P. aeruginosa*, některé G+
 - Uroinfekce, infekce GIT (kampylobakter), oka
 - CIPROFLOXACIN, OFLOXACIN, LEVOFLOXACIN, NORFLOXACIN

- 3. generace:** G-, G+, *Mycobacterium*
 - SPARFLOXACIN

- 4. generace:** G-, G+, anaerobi
 - Rezervní chemoterapeutikum, závažné infekce
 - TROVAFLOXACIN, MOXIFLOXACIN



Nitrofurany

- **MÚ:** tvorba kovalentní vazby s DNA nebo ribozomy = blok replikace nebo proteosyntézy
- Širokospektrální (G+, G-, anaerobi, protozoa)
- Účinná koncentrace se tvoří pouze v ledvinách, moči
- **NÚ:** GIT dráždění, neuropatie, hepatotoxicita
- Infekce močových cest, vaginální a kožní infekce

NITROFURANTOIN – uroinfekce

NIFUROXAZID – střevní dezinficiens, antiprotozoikum

NIFURATEL – antimykotikum

Nitroimidazoly

- **MÚ:** blok replikace DNA
- Antiprotozoikum (giardie, entaméby, trichomonády), působí i proti anaerobním bakteriím (klostridie)
- **FK:** výborný průnik do tkání a tekutin, také do žluče, kostí, likvoru; dlouhý biologický poločas
- **NÚ:** kovová pachut' v ústech, GIT obtíže, kožní projevy „Disulfiramová“ reakce
- Infekce UGT a GIT podle původce

METRONIDAZOL

ORNIDAZOL

Antiinfektiva ve stomatologii

Stomatochirurgické zákroky

- Profylaktické podávání ATB p.o., i.v.
- Účinná koncentrace v tkáni, ↓ komplikací
- Úzkospektrá ATB, LV potencionané aminopeniciliny
- Orofaryngeální mikroflóra, anaerobi
- V-PENICILIN
- AMOXICILIN + KLAVULANÁT
- AMPICILIN + SULBAKTAM
- Při alergii v anamnéze: KLINDAMYCIN, MAKROLIDY

Antibakteriální terapie orofaryngu

- Baktericidní ATB, která se neužívají k systémové terapii

FUSAFUNGIN (HVLP Bioparox)

- Lokální podání: G+ (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky), *Candida*, *Mycoplasma pneumoniae*
- **I:** bakteriální (!) tonzilitida, rinitida, sinusitida, tracheitida, laryngitida, faryngitida, bronchitida

HEXETIDIN (HVLP Stopangin)

- baktericidní + fungicidní chemoterapeutikum

Další antiseptika dutiny ústní

Kvartérní amoniové soli

BENZALKONII CHLORIDUM

CETYLPYRIDINII CHLORIDUM

BENZYDAMINI HYDROCHLORIDUM (antiseptikum, antiflogistikum, lokální anestetikum)

BENZOXONII CHLORIDUM

Další antiseptika

CHLORHEXIDIN DIGLUCONAS (G+,G-, kvasinky, viry)

DICHLOROENZENMETHANOL

AMINOTRIDEKAN

AMYLMEKAKRESOL, HEXYLRESORCINOL

Další antiseptika dutiny ústní

Přírodní antiseptika

MATRICARIAE TCT. – heřmáněk

SALVIAE TCT. – šalvěj

CARYOPHYLLI OLEUM (EUGENOL) – hřebíček

PROPOLIS

ETHANOL nad 60% baktericidní

Gingivitis ulcerosa

- anaerobní mikroflóra subgingiválního plaku → bolestivé ulcerace (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Spirocheta*)
- Terapie: 6% peroxid vodíku, hexetidin, chlorhexidin, jodofory
- Chronický rozvoj: metronidazol; linkosamidy, tetracykliny, makrolidy

Rp.

Hydrogenii peroxidi 30%	50,0
Aquae purificatae	ad 250,0
M.f.liq.	
D.ad lag. fusc.	
S. 1 pol. lžíci do sklenice vody, k výplachům úst několikrát denně	

Antimykotická terapie, kandidóza

- Dlouhodobá terapie ATB, CHT, inhalačními GKK
- Rizika: DM, špatná ústní hygiena, imunosuprese, nutriční deficit, snímatelné protézy...
- lokální antimykotika + kombinace se systémovými
- MIKONAZOL (Loramyc orm. tbl. adh.)
- KETOKONAZOL, KLOTRIMAZOL, NYSTATIN, NATAMYCIN
- Genciánová violet, Borax-glycerol 4%

Rp.

Natrii tetraboratis decahydrici	2,0
Glyceroli 85%	ad 50,0
M.f.liquid.	
D.S. k potírání sliznice ústní, 3x denně	

Nystatinová suspenze

IND: slizniční kandidózy – prevence: 3x denně 0,5 ml
terapie: 6x denně 1,0 ml

Rp.

Nystatini (6500 IU/mg)	0,3
Hypromellosi	0,12
Glyceroli 85%	0,6
Menthae piper. etherol.	gutt. II (duas)
Aq. conserv.	ad 20,0
M. f. susp.	
D. ad vitr. gutt.	

S. 6x denně 1ml (20 kapek) suspenze nechat rozplynout v ústech; min.10 min nepít, nejíst ani nevyplachovat ústa

Virové infekce, antiherpetika

Primární herpetická stomatitida

- HSV 1, intraepiteliální puchýřky na gingivě, bolestivé, edematózní
- Riziko generalizace (u imunosuprimovaných)
- Symptomatická terapie: vit. C a B-komplex; LA (lidokain, trimekain) před jídlem; antiseptické výplachy
- Kauzální terapie: celková virostatika (aciclovir)

Herpes labialis

- HSV infekce, často recidivující
- Lokální nebo systémová terapie: lokálně aciclovir, penciklovir, ganciklovir, tromantadin
- Nejučinnější v prodromálním stadiu

Antivirotika

Masti, gely

- Aciclovir – Herpesin, Zovirax
- Penciklovir – Vectavir
- Ganciklovir – Virgan (oční gel)
- Tromantadin – Viru-merz

Systémová léčba

- Aciclovir – Herpesin, Zovirax
- Valaciclovir – Valtrex, Valaciclovir
- Famciclovir – Famciclovir
- Cidofovir – Vistide inf.