

# Antibiotika, chemoterapeutika, antivirotika, antimykotika

## Terminologie:

G+ bakterie

Antibiotikum

Bakteriostatický účinek

Širokospektré látky

Koncentračně-dependentní killing

Minimální inhibiční koncentrace (MIC)

G- bakterie

Chemoterapeutikum

Baktericidní účinek

Látky s úzkým spektrem

Časově-dependentní killing

Postantibiotický efekt

## Obecně o farmakoterapii ATB:

Léčba empirická

Běžná a rezervní ATB

Antibiotická střediska

Volba správného ATB = identifikace patogena + farmakokinetika\* uvažovaného léčiva + osoba nemocného

\*Farmakokinetika:

Biologický poločas – interval podávání

Distribuce – vlastní použití (prostup HEB, koncentrace v moči atd.)

Exkrece – nejčastěji ledviny

Léčba kauzální

Preskripční a indikační omezení

Národní antibiotický program

## Klasifikace antimikrobiálních látek:

### Antibiotika

1.  $\beta$ -laktamová antibiotika:
  - a) Peniciliny
  - b) Cefalosporiny
  - c) Monobaktamy
  - d) Karbapenemy
2. Non- $\beta$ -laktamová antibiotika:
  - a) Tetracykliny
  - b) Makrolidy
  - c) Aminoglykosidy
  - d) Linkosamidy
  - e) Polypeptidy
  - f) Glykopeptidy

### Chemoterapeutika

1. Sulfonamidy a pyrimidiny
2. Chinolony
3. Nitrofurany

### Antimykotika

1. Polyenová
2. Azolová
3. Ostatní

### Antivirotika

1. Antiherpetika
2. Léčiva chřipky
3. Antiretrovirotika
4. Ostatní

### Dezinficiencia a antiseptika

**Peniciliny**

- MÚ: vazba na penicillin-binding proteins (PBP) → zásah do mtb peptidoglykanů BS → aktivace autolyzinů → rozpad BS
- Úzkospektré PNC (G+): penicilin G, benzathin-penicilin, penicilin V
- Úzkospektré PNC odolné proti  $\beta$ -laktamáze a  $\downarrow$  pH: oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin
- Širokospektré PNC (G+ i G-): ampicilin, amoxicilin, piperacilin, tikarcilin, azlocilin
- Inhibitory  $\beta$ -laktamáz: klavulanát, sulbaktam
- Potencované peniciliny: PNC + inhibitor  $\beta$ -laktamáz (např. ko-amoxicilin = amoxicilin + sulbaktam)

**Cefalosporiny**

- MÚ: stejný jako PNC
- generace: G+ a některé G- (*E. coli*) – cefazolin, cefadroxil, cefalexin...
- generace: spíše G- (*H. influenzae*), některé G+ – cefuroxim, cefaklor...
- generace: především G- (*Pseudomonas*), slabě účinný na G+ – ceftriaxon, ceftazidim, cefotaxim
- generace: G+ i G- (rezervní, vysoce účinné) – cefepim, cefpirom

**Monobaktamy a karbapenemy**

- MÚ: vazba na specifické proteiny (ne PBP), zásah do mtb peptidoglykanů BS
- Monobaktamy – aztreonam
- Karbapenemy – imipenem, meropenem

**Polypeptidy**

- MÚ: povrchově aktivní látky, porušují integritu CM + některé zasahují do mtb. BS (bacitracin)
- bacitracin – HVLP Framykoin; polymyxin B, kolistin

**Glykopeptidy**

- MÚ: vazba na prekurzory glykopeptidů BS – inhibice syntézy BS
- vankomycin, teikoplanin

**Tetracykliny**

- MÚ: vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- tetracyklin – externě, dermatologika; doxycyklin, minocyklin

**Amfenikoly**

- MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- chloramfenikol

**Aminoglykosidy**

- MÚ: vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy (baktericidní)
- streptomycin – antituberkulotikum
- neomycin – lokálně s bacitracinem (Framykoin ung.)
- kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin

**Makrolidy**

- MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- erythromycin, klarithromycin, azithromycin, roxithromycin, rovamycin

**Linkosamidy**

- MÚ: inhibice tvorby peptidické vazby = blok proteosyntézy
- klindamycin, linkomycin

**Sulfonamidy a pyrimidiny**

- MÚ: interference s mtb kyseliny listové = SA: kompetice s PABA o dihydropteroátsyntázu; PY: inhibice dihydrofolátreduktázy
- sulfamethoxazol + trimethoprim (kotrimoxazol), sulfathiazol – vaginální globulky

**Chinolony**

- MÚ: inhibice DNA-gyrázy (topoizomerázy II) = inhibice replikace DNA
- generace: G- – nalidixová, oxolinová kyselina
- generace: G- (*Pseudomonas*), některé G+ – ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin
- generace: G- i G+ – sparfloxacin
- generace: G- i G+ – trovafloxacin

**Nitrofurany**

- MÚ: tvorba kovalentní vazby s DNA nebo ribozomy = blok replikace nebo proteosyntézy
- nitrofurantoin, nifuroxazid, nifuratel

**Nitroimidazoly**

- MÚ: poškození DNA, tvorba zlomů = blok replikace
- metronidazol, ornidazol

**Antivirotika*****Antivirové látky proti chřipce***

- **amantadin** – MÚ: blokáda opláštění virionu a vyplavení NK
- **rimantadin** – derivát amantadinu
  - **FK**: dobré vstřebání z GIT
- **oseltamivir** – MÚ: proléčivo – aktivace na oseltamivir-karboxylát – selektivní inhibitor neuraminidázy chřipkového viru typu A a B
  - terapeutické podání – zkrácení doby nemoci, zmírnění příznaků chřipky
  - profylaktické použití – snížení incidence chřipky

***Antiherpetické látky***

- **trifluridin, vidarabin, idoxuridin** – **I**: lokální léčba herpetických infekcí oka
- **aciklovir** - MÚ: konvertován kinázou na účinný trifosfát – inhibice virové DNA polymerázy a inkorporace do virové DNA, má větší afinitu k virové kináze než k lidské = účinný a bezpečný
  - **I**: herpes simplex (lokální nebo p.o. podání) a herpes zoster (p.o. podání)
  - **NÚ**: snížená funkce ledvin, neurologické problémy (třes, zmatenost), u pacientů s oslabenou imunitou byly zjištěny herpetické viry rezistentní vůči acikloviru
- **ganciklovir** - MÚ: inhibice DNA polymerázy; derivát acikloviru, vyšší účinnost, vyšší toxicita
  - **I**: i.v. u cytomegalovirových infekcích a imunodeficitních stavech (p.o. AIDS, stavy po cytostaticích)
  - **NÚ**: deprese krvetvorby, neutropenie
- **fanciklovir, penciklovir** – podobné acikloviru
  - **I**: akutní herpes zoster, h. ophthalmicus, h. genitalis
- **ribavirin** – MÚ: inhibice širokého spektra DNA a RNA virů
  - **I**: i.v. léčba virové bronchiolitidy a pneumonie vyvolaná respiračním syncytiálním virem, hepatitida C
  - **NÚ**: hemolýza, anémie, neutropenie, potenciální teratogenita a kancerogenita
- **foskarnet** – MÚ: blokuje vazebné místo pro pyrofosfát na virové RNA polymeráze a HIV reverzní transkriptáze
  - **I**: i.v. aplikace u těžkých CMV retinitid u pacientů s AIDS (v 80 % stabilizuje obraz očního pozadí) i onemocnění rezistentních na aciklovir (HSV)
  - **NU**: bolest hlavy, třes, nefrotoxicita

**Antiretrovirové látky**

- k léčbě HIV

**Inhibitory reverzní transkriptázy viru**

- **MÚ:** blokáda HIV-1 reverzní transkriptázy-1
- nutná intracelulární aktivace
- **zidovudin** – absorpce z GIT, přestup HEB
  - **I:** nemocní AIDS nebo profylakticky u HIV pozitivních, redukce přenosu infekce z matky na plod
  - **NÚ:** myelosuprese, dyspepsie
- **didanosin, zalcitabin, stavudin** – **I:** alternativa pro nemocné rezistentní na zidovudin, dají se potencovat v kombinaci s jinými antiviroty
  - **NÚ:** pankreatitida, periferní neuropatie, vliv na CNS

**Inhibitory HIV proteázy**

- **saquinavir, ritonavir, indinavir**
- **MÚ:** inhibice proteázy, nutnou pro vyplavení infekčního virionu
- aplikují se perorálně
- **NÚ:** GIT poruchy, nevolnost, průjem, časté interakce (CYP)

**Inhibitory virových DNA polymeráz**

- **cidofovir** – derivát cytidinu
  - **I:** proti rezistentnímu CMV, i.v. při retinitidě u pacientů s HIV
  - **NÚ:** nefrotoxicita
- **adefovir**
  - **I:** proti hepadnavirům, chronická hepatitida B
  - **NÚ:** nefrotoxicita
- **tenofovir** - p.o. pro léčivo
  - **I:** nemocní, u kterých předchází antiretrovirová léčba nebyla úspěšná

**Antimykotika****Antimykotika pro systémovou léčbu****Amfotericin B – polyenové antimykotikum pro systémovou léčbu**

- **MÚ:** vazba na ergosterol, změna permeability buněčné stěny, tvorba pórů, únik iontů a makromolekul do prostředí → zánik buňky
- **I:** pro všechny život ohrožující systémové mykotické infekce
- podáván v počátečním indukčním režimu, potom nahrazen jiným antimykotikem
- místní aplikace při mykotickém onemocnění oka
- **FK:** z GIT špatně absorbován (pouze pro onemocnění v trávicím traktu)
  - pro systémový účinek i.v. aplikace
  - vazba na plazmatické bílkoviny víc než 90%
  - vylučován močí
- **NÚ:** **bezprostřední (i.v. infuze)** – horečka, bolesti hlavy, zvracení, hypotenze  
**opožděné** – postižení ledvin  
Riziko NÚ redukováno použitím amfotericinu B ve formě lipozomů

**Azolová antimykotika pro systémové použití**

- široké spektrum účinku
- **MÚ:** inhibice enzymů konečné fáze syntézy ergosterolu v membráně mikromycet – klíčovou roli hraje cytochrom P450 (CYP)
- relativně bezpečná léčiva, podání perorálně i parenterálně

- **NÚ:** intolerance ze strany GIT, alergické reakce
- lékové interakce přes cytochrom P450
- **ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol**

#### **Echinokandiny**

- **MÚ:** nekompetitivní inhibitory glukansyntázy, inhibice polymerace glukanu (složka buněčné stěny hub)
- **kaspofungin**
- **I (azoly, echinokandiny):** viz str. 322 Martínková a kol.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů

#### **Griseofulvin**

- **MÚ:** poškozuje cytoskelet buňky – neschopnost buňky dělit se
- **FK:** podání p.o. – průnik krevním oběhem do spodních vrstev kůže, nehtů, vlasových folikulů
- **I:** infekce kůže a adnex způsobené dermatofyty
- **NÚ:** dyspepsie, nechutenství, neurologické projevy
- **Interakce:** induktor CYP – snížení hladiny některých léčiv

#### **Terbinafin**

- **MÚ:** blokáda biosyntézy ergosterolu bez vlivu na aktivitu CYP
- po p. o. dobrá absorpce, koncentruje se v tukové tkáni, kůži, adnexech
- **I:** léčba tineí, kvasinkových infekcí
- **NÚ:** dyspepsie, kožní exantémy

#### **Antimykotika pro lokální léčbu**

##### **Azolová antimykotika pro lokální použití**

- dermatologika, gynekologika – infekce kůže a sliznic
- masti, krémy, čípky, globulky, tablety pro lokální užití
- **ekonazol, klotrimazol, oxikonazol...**
- **I:** terapie poševních kandidóz, klotrimazol i k terapii dermatofytóz
- **NU:** ojedinele pálení a zarudnutí v místě aplikace či alergická kožní reakce

##### **Polyenová antimykotika pro lokální použití**

- **MÚ:** vazba na ergosterol, změna permeability buněčné stěny, tvorba pórů, únik iontů a makromolekul do prostředí → zánik buňky
- **nystatin** – povrchové kandidózy, k doplnění léčby poševní kandidózy
- **natamycin** – kandidózy, infekce *Trichomonas vaginalis*, onychomykózy

##### **Ostatní pro lokální použití**

- **ciclopirox olamin** – onychomykózy a mykózy kůže, dobrý průnik i zrohovatělými vrstvami
- **terbinafin** – onychomykózy