**Antibiotika, chemoterapeutika, antivirotika, antimykotika**

**Terminologie:**

G+ bakterie G- bakterie

Antibiotikum Chemoterapeutikum

Bakteriostatický účinek Baktericidní účinek

Širokospektré látky Látky s úzkým spektrem

Koncentračně-dependentní killing Časově-dependentní killing

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) Postantibiotický efekt

**Obecně o farmakoterapii ATB:**

Léčba empirická Léčba kauzální

Běžná a rezervní ATB Preskripční a indikační omezení

Antibiotická střediska Národní antibiotický program

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

**Klasifikace antimikrobiálních látek:**

**Antibiotika**

1. β-laktamová antibiotika:

 a) Peniciliny

 b) Cefalosporiny

 c) Monobaktamy

 d) Karbapenemy

1. Non-β-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 β-laktamáze a ↓ pH: oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin
* Širokospektré PNC (G+ i G-): ampicilin, amoxicilin, piperacilin, tikarcilin, azlocilin
* Inhibitory β-laktamáz: klavulanát, sulbaktam
* Potencované peniciliny: PNC + inhibitor β-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
* **famciklovir, penciklovir –** podobné acikloviru
* **I:** akutní herpes zoster, h. opthalmicus, 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 antivirotiky
	+ **NÚ**: pankreatitida, periferní neuropatie, vliv na CNS

**Inhibitory HIV preoteázy**

* **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. proléčivo
	+ **I**: nemocní, u kterých předchozí 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, podaní 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**: podaní 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:** ojediněle 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