

Přehled antimikrobních látek:

ANTIBIOTIKA CHEMOTERAPEUTIKA ANTIMYKOTIKA ANTIVIROTIKA

Mgr. Jana Merhautová
jmerhaut@med.muni.cz

Podklady pro přednášku – neslouží
jako plnohodnotný studijní materiál

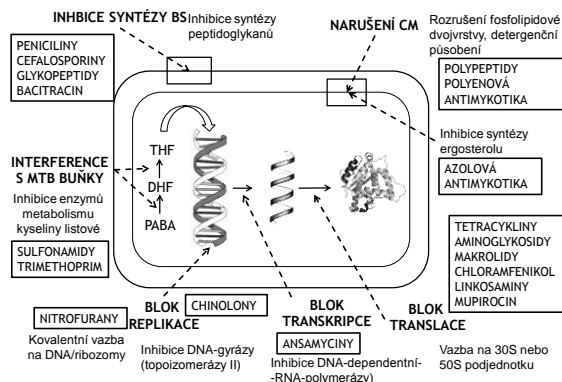
Farmakoterapie ATB

- ▶ **Léčba empirická** – typické příznaky infekce patogenem
- ▶ **Léčba kauzální** – přesná laboratorní identifikace patogena
- ▶ Běžná a rezervní ATB
- ▶ Dohlížejí **ANTIBIOTICKÁ STŘEDISKA**
- ▶ **Národní antibiotický program** = součást zdravotní politiky, zásady zacházení s ATB, prevence rozšiřování rezistentních kmenů
- ▶ **Volba správného ATB** – co nejpřesnější identifikace patogena + farmakokinetika uvažovaného léčiva + osoba nemocného
 - ▶ **Biologický poločas** určuje interval podávání ATB (např. 8 hod, 12 hod...)
 - ▶ **Distribuce** determinuje použití – např. meningitidy = nutnost prostupu přes HEB, močové infekce = nutnost dosažení správné koncentrace v moči atd.

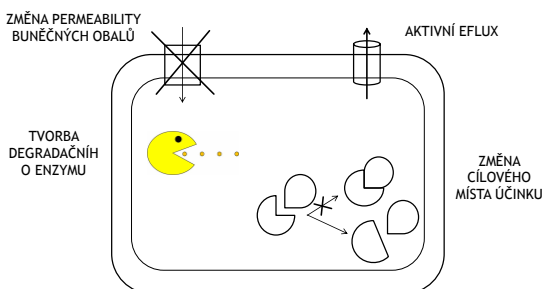
Terminologie a opakování

- ▶ G+ vs. G- bakterie
- ▶ ATB vs. chemoterapeutikum
- ▶ Bakteriostatický vs. baktericidní účinek
- ▶ Širokospektré látky vs. látky s úzkým spektrem
- ▶ Koncentračně závislý vs. časově závislý účinek
- ▶ Minimální inhibiční koncentrace (MIC)
- ▶ Postantibiotický efekt

Mechanismy účinku antimikrobiálních látek



Mechanismy rezistence k antimikrob. látkám



Geny pro rezistenci jsou uloženy nejčastěji na plazmidech
Zkřížená rezistence – např. na makrolidy+linkosamidy

Klasifikace antimikrobiálních látek

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

Peniciliny

- ▶ **MÚ:** vazba na penicillin-binding proteins (PBP), tím zásah do mtb peptidoglykanů BS + aktivace autolyzinů
- ▶ **NÚ:** alergická reakce (anafylaxe), průjemy
- ▶ Obecně jsou PNC dobře snášeny, bezpečná ATB
- ▶ **FK:** absorpci ovlivňuje potrava – podávat na lačno,, vylučovány ledvinami
- ▶ **Rezistence:** tvorba β-laktamázy

Úzkospektré PNC: **G+**

- ▶ PENICILIN G – nestabilní při ↓ pH, parenterálně
- ▶ BENZATHIN-PNC – depotní (i.m., HVL P Pendepon)
- ▶ **PENICILIN V** – p.o., podání po 6-8 hod

Úzkospektré PNC odolné proti β-laktamáze a ↓ pH:

- ▶ OXACILIN, KLOXACILIN, DIKLOXACILIN

Širokospektré PNC: **G+ i G-**

- ▶ AMPICILIN, **AMOXICILIN**
- ▶ PIPERACILIN, TIKARCILIN, AZLOCILIN i proti *P. ae.*

Inhibitory β-laktamáz:

- ▶ **KLAVULANÁT**, SULBAKTAM – samostatně minimální ATB účinek, do kombinace s amoxicilinem, ampicilinem atd. = potencionované PNC

Cefalosporiny

- ▶ Strukturně příbuzné penicilinům, ale stabilní při ↓ pH, odolné vůči β-laktamáze
- ▶ **MÚ:** jako PNC
- ▶ **NÚ:** jako PNC
- ▶ 1. generace: G+ a některé G- (*E. coli*, *Klebsiella*...)
- ▶ 2. generace: G- i G+
- ▶ 3. generace: G- > G+, *Pseudomonas*
- ▶ 4. generace: G+ i G- (rezervní, vysoce účinné)

Cefalosporiny

Zástupci pro p.o. podání
Zástupci pro i.v. podání



- ▶ **1. generace:** G+ a některé G- (*E. coli*, *Klebsiella*, *Neisseria*)
CEFAZOLIN, CEFADROXIL, CEFALEXIN
- ▶ **2. generace:** G- (*H. influenzae*, *Proteus*, *Enterobacter*), G+, p.o. po 12 hod
CEFUROXIM, CEFAKLOR
- ▶ **3. generace:** G-, také *Pseudomonas*, slaběji účinné na G+
CEFTRIAXON, CEFTAZIDIM, CEFOTAXIM
- ▶ **4. generace:** G+ i G- (rezervní, vysoce účinné)
CEFEPIM, CEFPIROM (parenterální podání)

Monobaktamy a karbapenemy

- ▶ **MÚ:** zásah do mtb peptidoglykanů BS
- Monobaktamy
AZTERONAM
- ▶ Především G-, *Pseudomonas*, nepůsobí na G+ a anaeroby
 - ▶ Pouze parenterální podání, inhalační přípravky
- Karbapenemy
IMIPENEM, MEROPENEM, ERTAPENEM
- ▶ Nejširší spektrum (G+, G-, anaerobi), parenterálně
 - ▶ Rozklad ledvinými dehydropeptidázami (CILASTATIN)
 - ▶ Rezervní léčivo těžkých a multirezistentních infekcí

Polypeptidy

- ▶ **MÚ:** povrchové aktivní látky, porušují integritu CM
 - ▶ Typická je lokální aplikace, při parenterálním podání jsou velmi toxické (neuro-, nefro-)
- BACITRACIN
- ▶ G+, nosní kapky, masti, zápsy
 - ▶ Framykoin ung., Pamycon nas. gtt.
- POLYMYXIN B
- ▶ G-, lokální použití, vaginální infekce
- KOLISTIN
- ▶ Z GIT se nevstřebává – působí zde lokálně
 - ▶ Infekce G- bakteriemi

Glykopeptidy

- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy BS
- VANKOMYCIN
- ▶ G+ bakterie, rezervován pro těžší infekce, MRSA
 - ▶ Dobře proniká do tkání, tekutin i abscesů
 - ▶ (p.o.), parenterálně
 - ▶ **NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita, Red-man syndrom (uvolnění HIS z mastocytů → vazodilatace)

TEIKOPLANIN

- ▶ Pouze parenterálně
- ▶ Dlouhý biolog. poločas

Chloramfenikol (Amfenikoly)

- ▶ **MÚ:** vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- ▶ Bakteriostatický účinek G+ i G-, intracelulární
- ▶ Především lokální externí použití (roztoky, masti)
- ▶ Výjimečně parenterálně – meningitidy, tyfus
- ▶ **NÚ:** myelosuprese – vratná i nevratná
gray baby syndrom – porucha fce. jater a ledvin
neurotoxicita
- ▶ Chloramfenikolový líh – dříve terapie akné (obsol.)

Tetracykliny

- ▶ **MÚ:** vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- ▶ Bakteriostatické působení
- ▶ G+ i G- bakterie, anaerobi, průnik i intracelulárně
- ▶ **FK:** při p.o. podání možnost tvorby nevstřebatelných komplexů s Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Al³⁺ apod.!
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, depozice TTC v kostech a zubech, fototoxická reakce, dysmikrobie – průjmy, vaginální superinfekce
- ▶ **KI** v graviditě a u dětí do asi 8 let
TETRACYKLIN – externě, dermatologika
DOXYCYKLIN, MINOCYKLIN – p.o.

Aminoglykosidy

- ▶ **MÚ:** vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy (baktericidní působení)
- ▶ Hlavně G-, méně G+, ne na intracelulární, anaerobi
- ▶ Pouze parenterální nebo externí podání (dermatologie, oftalmologie)
- ▶ Výrazný postantibiotický efekt
- ▶ Účinek závislý na koncentraci
- ▶ Rychlý účinek, pomalá tvorba rezistence
- ▶ **NÚ:** nefro-, neuro- a ototoxicita
- STREPTOMYCIN – antituberkulotikum
- NEOMYCIN – lokálně s bacitracinem (Framykoin ung.)
- AMIKACIN, GENTAMICIN, TOBRAMYCIN, KANAMYCIN
- parenterálně lokálně

Makrolidy

- ▶ **MÚ:** vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- ▶ Velmi široké spektrum: G+ i G-, anaerobi, intracelulární; *Helicobacter*, *Toxoplasma*, *Borrelia*...
- ▶ Velmi oblíbené mezi pacienty i lékaři – REZISTENCE!!!
- ▶ **NÚ:** Nezávažné GIT obtíže
- ▶ Inhibitory CYP450 – interakční potenciál (klarithromycin!)
- ERYTHROMYCIN – pouze externě
- KLARITHROMYCIN – součást eradikace *H. pylori*
- AZITHROMYCIN – „třídenní“, dobrá tkáňová distribuce
- ROXITHROMYCIN
- ROVAMYCIN

Linkosamidy

- ▶ **MÚ:** inhibice tvorby peptidické vazby = blok proteosyntézy
- ▶ G+ a anaerobi
- ▶ Nejčastěji ve stomatologii, gynekologii
- ▶ Vhodný i pro těhotné

KLINDAMYCIN

CHEMOTERAPEUTIKA

Chinolony

- ▶ **MÚ:** inhibice DNA-gyrázy (topoizomerázy II) = inhibice replikace DNA
- ▶ Především na G- bakterie
- ▶ Účinek je baktericidní
- ▶ Účinek závislý na koncentraci
- ▶ Postantibiotický efekt
- ▶ **FK:** možnost tvorby chelátů s dvojmocnými ionty kovů
- ▶ Dobrá distribuce (i do kostí, žluče), koncentrují se v moči
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, fototoxicita, alergie, bolesti hlavy
poškození šlach – při dlouhodobém podávání
- ▶ Dobře snášeny

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

Sulfonamidy a pyrimidiny

- ▶ **MÚ:** interference s mtb kyseliny listové
 - ▶ SA = kompetice s PABA o dihydropteroátsyntázu
 - ▶ PY = inhibice dihydrofolátreduktázy
- ▶ Širokospektrální, také protozoa
- ▶ Samostatně bakteriostatické, kombinace baktericidní
- ▶ Vylučují se aktivní tubulární sekrecí v ledvinách
- ▶ **KI** v graviditě
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, kožní projevy, možnost nefrotoxicity (krystalurie, hematurie), poruchy krvetvorby
- ▶ Terapie respiračních a urogenitálních infekcí
SULFAMETHOXAZOL + TRIMETHOPRIM (kotrimoxazol)
SULFATHIAZOL – vaginální globule

Chinolony

- 1. generace:** G- bez *Pseudomonas*
 - ▶ NALIDIXOVÁ, OXOLINOVÁ KYSELINA
 - ▶ Uroinfekce (močové cesty, prostatitida)
-
- FLUOROCHELINOLONY

- 2. generace:** G-, *Pseudomonas*, některé G+
 - ▶ Fluorované chinolony
 - ▶ Uroinfekce, infekce GIT, oka
 - ▶ CIPROFLOXACIN, OFLOXACIN, NORFLOXACIN
 - 3. generace:** G-, G+, *Mycobacterium*
 - ▶ SPARFLOXACIN
 - 4. generace:** G-, G+, anaerobi
 - ▶ Rezervní chemoterapeutikum, závažné infekce
 - ▶ TROVAFLOXACIN

Nitroimidazoly

- ▶ **MÚ:** blok replikace DNA
- ▶ Antiprotozoikum (trichomonády), působí i proti anaerobním bakteriím (klostridie, prevotely...)
- ▶ **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 pochvy, prostaty, močových cest a GIT

METRONIDAZOL

ORNIDAZOL, TINIDAZOL

ANTIMYKOTIKA

Azolová antimykotika

- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy ergosterolu → porucha fce. BS inhibice fungálních CYP450
- ▶ Širší spektrum, také na některá protozoa a G+ bakterie
- ▶ Riziko lékových interakcí při systémové aplikaci
 - ▶ Inhibitory CYP3A4 a dalších enzymů!
- ▶ Aplikované na kůži nebo sliznici – nevstřebávají se
- ▶ **NÚ:** reakce v místě aplikace (lokální podání), GIT nesnášenlivost a mírná hepatotoxicita (systémové podání)

Ostatní antimykotika

KASPOFUNGIN

- ▶ Zástupce echinokandinů (peptidické látky)
- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy β -glukanů BS
- ▶ Parenterální podání, alternativa amfotericinu B

GRISEOFULVIN

- ▶ **MÚ:** denaturace mikrotubulů = zástava množení
- ▶ Nepůsobí na r. *Candida*, pouze na dermatofyty
- ▶ Riziko lékových interakcí: induktor CYP450

TERBINAFIN

- ▶ **MÚ:** inhibice tvorby ergosterolu BS
- ▶ Lokální i systémové podání, keratofilní
- ▶ Volně prodejné masti k terapii onychomykóz

Polyenová antimykotika

- ▶ **MÚ:** vazba na ergosterol → tvorba pórů v BS
- #### AMFOTERICIN B
- ▶ Parenterální podání, neúčinnější antimykotikum
 - ▶ Invazivní systémové infekce, život ohrožující stavy, imunosuprimovaní pacienti (aspergilózy)
 - ▶ **NÚ:** indukce PGE₂, TNF, IL-1 = horečka, třes, průjem, nefrotoxicita = konstrikce renálních cév, nekrózy
- #### NYSTATIN, NATAMYCIN
- ▶ Hlavně na r. *Candida*
 - ▶ Lokálně (kůže, vagina...) – z místa aplikace se nevstřebávají
 - ▶ Vhodné v graviditě

Azolová antimykotika

Pro systémové podání:

FLUKONAZOL, ITRAKONAZOL, VORIKONAZOL

- ▶ Invazivní systémové infekce, rekurentní lokální infekce
- ▶ Mykózy při terapii cytostatiky
- ▶ **KI** v těhotenství, při kojení

Pro lokální podání:

KETOKONAZOL, EKONAZOL, KLOTRIMAZOL, MIKONAZOL

- ▶ Lokální aplikace, koncentrují se v kůži
- ▶ Často volně prodejné přípravky různých lék. forem
- ▶ Nutnost aplikace min. 10 dní u recidivujících infekcí
- ▶ Na radu lékaře v I. trimestru, ve II. a III. rel. bezpečně

ANTIVIROTIKA

Antivirotika

- ▶ Viry mají odlišnou stavbu a biologii
- ▶ Množení viru vyžaduje průnik do hostitelské buňky
- ▶ Viry využívají enzymový aparát hostitelské buňky
 - ▶ Prudkým namnožením nových virů buňka praská NEBO
 - ▶ Napadená buňka postupně uvolňuje nové virové částice
- ▶ Antivirotika působí v různých fázích infekce:
 - a) Inhibice průniku viru do buňky
 - b) Inhibice odpláštění v buňce
 - c) Inhibice specifických virových enzymů
 - d) Inhibice uvolňování nových virionů z buňky

Antiherpetika

- ▶ Herpes simplex 1 a 2, *herpes labialis*, *herpes genitalis*, *herpes zoster*, CMV, EBV
- ACIKLOVIR, GANCIKLOVIR, PENCIKLOVIR, VALACIKLOVIR
- ▶ Lokální i systémové podání
- ▶ Aciklovir vhodný systémově také v graviditě
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, nefrotoxicita, mírná hepatotoxicita
- TROMANTADIN } volně prodejné masti – *herpes labialis*
- DOKOSANOL }
- TRIFLURIDIN, IDOXURIDIN
- ▶ Lokální použití (oftalmologie)
- BRIVUDIN
- ▶ Systémové podání u *herpes zoster*
- GANCIKLOVIR, CIDOFOVIR
- ▶ Terapie CMV retinitidy (častá u nemocných AIDS)

Antiretrovirotika

- ▶ **HIV** – infekce T-lymfocytů = imunokompromitace
- ▶ **AIDS** – syndrom získané imunitní deficiencie
- ▶ Zvýšené riziko infekcí a některých malignit
- ▶ Přenos z matky na plod, při kojení, stykem s krví...
- ▶ HIV často mutuje – rychlá rezistence na podávaná léčiva
- ▶ Antivirotika v kombinacích, doživotně

1.) Inhibitory HIV proteáz

- ▶ Zabraňují šíření viru v organismu
- ▶ **NÚ:** průjemy, dekompenzace diabetu, redistribuce tuku, pankreatitida
- ▶ Lékové interakce – inhibitory CYP!
- ▶ RITONAVIR, DARUNAVIR, INDINAVIR...

Antivirotika – MÚ

- a) Analoga nukleotidů, nukleosidů
- ▶ při replikaci virové NK se snaží zabudovat do nově vznikajícího řetězce, nezapadají však přesně do aktivních míst enzymů a dochází tak ke zpomalení nebo bloku replikace, zvyšuje se četnost mutací
- b) Nenukleo(t)sidové inhibitory replikace virové NK
- c) Inhibitory specifických virových enzymů (reverzní transkriptázy, HIV-proteázy, neuraminidázy...)

Klinické rozdělení antivirotik:

1. ANTIHERPETIKA
2. LÉČIVA CHŘIPKY
3. ANTIRETROVIROTIKA
4. LÉČIVA VIROVÝCH HEPATITID A DALŠÍ LÁTKY

Léčiva chřipky

- ▶ Orthomyxoviry
- AMANTADIN, RIMANTADIN
- ▶ **MÚ:** inhibitory iontového kanálu M_2 (blokují odpláštění virionu, fúze membrán)
- ▶ p.o. podání, dobrá absorpce z GIT
- ▶ profylaktické podání, terapeuticky v prvních dnech
- ▶ **NÚ:** teratogen, vyšší dávky – srdeční arytmie
- OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR
- ▶ **MÚ:** antagonisté neuraminidázy = nové virové částice se z napadené buňky neuvolňují
- ▶ Terapeutické podání v prvních dnech onemocnění
- ▶ Možnost profylaktického podávání
- ▶ Lze užívat také v těhotenství

Antiretrovirotika

2.) Inhibitory reverzní transkriptázy

- ▶ Spektrum **NÚ** je široké:
- ▶ Nukleosidové inhibitory – myelosuprese (anémie, leukopenie), redistribuce tuku v organismu, zvýšení krevních lipoproteinů, laktátová acidóza, hepatotoxicita;
- ▶ Nenukleosidové inhibitory – neuropsychiatrické poruchy (deprese, suicidium, bludy) a kožní vyrážky
- ▶ nukleosidové inhibitory: **ZIDOVDIN**, STAVUDIN, EMTRICITABIN, TENOFOVIR
- ▶ nenukleosidové inhibitory: EFAVIRENZ, NEVIRAPIN – nevhodné v graviditě (teratogenni)

Farmakoterapie HIV v graviditě

- ▶ Podává se **ZIDOVUDIN** v celém průběhu těhotenství
- ▶ Ve II. a III. trimestru je možné přidat další antivirotikum
- ▶ Většinou je plánována sekce
- ▶ Spontánní porod – výplach por. cest **jodopovidonem** (BETADINE)
- ▶ HIV matky by neměly kojit
- ▶ Dítěti je do 6 týdnů věku podáván **zidovudin** (sirup)

Virové hepatitidy

- ▶ Akutní fáze infekce – klid na lůžku, dieta, B-komplex, hepatoprotektiva (silymarin, esenciální fosfolipidy)
- ▶ Chronická fáze infekce:
 - ▶ HBV – adefovir, lamivudin, imunoglobuliny, interferon α
 - ▶ HCV – ribavirin, interferon α
- ▶ Interferony se aplikují s.c., dlouhodobě (až 48 měs.)
- ▶ U gravidních žen mohou vyvolat abortus!
- ▶ **NŮ** interferonů: flu-like syndrom (horečka, třes, bolest hlavy a kloubů, nechutenství...), myelosuprese