

Chemoterapeutika

A grayscale illustration of a balance scale. The scale is tilted to the right, with the right pan being lower than the left pan. The left pan is suspended by three strings and contains the text 'Sulfonamidy' and 'Chinolony'. The right pan is also suspended by three strings and is currently empty. The background is a dark, gradient gray.

Sulfonamidy
Chinolony

SULFONAMIDY

- jedny z prvních antimikrobních látek s prokázaným účinkem, na nich byly vypracovány základní principy antimikrobní chemoterapie. Terapie sulfonamidy je v současnosti postupně opouštěna, z důvodu vysoké rezistence a nízké aktivity těchto látek.
- Nadále jsou však sulfonamidy využívány především v synergii s trimetoprimem.

spektrum působení

- působí na streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomyceety, nokardie, chlamydie.
- Střední, nízký, nebo střídavý účinek na E.coli, proteové kmeny, klebsiely, enterobaktery, hemofily, pseudomonády, brucely, enterokoky, gonokoky, stafylokoky shigely aj.
- Působí také na některá protozoa (pneumocystis, toxoplasma, plazmodium).

mechanismus účinku

- inhibice syntézy kyseliny listové (blokádou enzymů inkorporujících kyselinu paraaminobenzoovou do struktury kyseliny listové), částečná je také inhibice dalších enzymů např. dehydrogenáz nebo karboxyláz (s následným útlumem bakteriální respirace).
- Opožděná bakteriostáza (bakterie mají určitou zásobu kyseliny listové).

rezistence

- ricketsie, spirochety, mykobakterie
- mezi sulfonamidy existuje úplná zkřížená rezistence
- pozor na výsledky diskových difúzních testů (přesnost provedení, obsah antagonistů v půdě mají obrovský význam - jinak mohou být výsledky zavádějící)

SULFONAMIDY

kinetika

- běžné sulfonamidy se po perorální aplikaci dobře vstřebávají v žaludku a v tenkém střevě, vážou se reverzibilně na plazmatické bílkoviny, u některých dlouhodobě působících však vazba představuje 70 - 90 %. Acetylované metabolity jsou neúčinné.
- Průnik do likvoru je relativně dobrý, vyšší koncentrace jsou pak v játrech, plicích, uteru a svalovině.
- Vylučují se převážně ledvinami, minimálně stolicí, u sulfonamidů s prodlouženým účinkem existuje ještě proces reabsorpce z moči (60 - 85 %).

Dosud jsou v humánní medicíně platné indikace :

- **1. Toxoplasmóza** : sulfonamidy se zde užívají v kombinaci s pyrimetaminem
- **2. Pneumonie způsobená pneumocystis** : v kombinaci s trimetoprimem
- **3. Lokální a systémová léčba trachomu** :
- **4. Nokardióza** : v kombinaci s jinými léky
- **5. Malárie** : v případě rezistence na chlorochin (a v kombinaci s pyrimetaminem)
- **6. Bakteriální onemocnění** : většinou jsou užívány již pouze v kombinaci a to převážně s trimetoprimem (kotrimoxazol, biseptol)

Ve veterinární medicíně se používají v indikacích :

- 1. Septikémie, pyémie, infekce mláďat
- 2. Při července
- 3. Při bakteriálních komplikacích psinky
- 4. Některé sulfonamidy k terapii kokcidiózy

SULFONAMIDY

Toxicita - nežádoucí účinky :

- 1. **Alergické reakce (1-3 %)** : projevy horečky, konjunktivitis, exantému, fotosenzibilizace kůže, kožní defekty, asi nejvýraznější u pacientů s AIDS. Častější jsou tyto projevy tam, kde, kde již byly sulfonamidy používány např. v lokální léčbě kožních afekcí.
- 2. **Poškození ledvin**: usazování krystalků těžce rozpustných sulfonamidů a jejich acetylovaných metabolitů, opatrnost je také nutná u pacientů s dehydratací a poškozenou funkcí ledvin. Novorozencům a nedonošencům nemají být sulfonamidy vůbec podávány pro nezralost jejich jaterních a ledvinových funkcí (výjimka je pouze léčba toxoplasmózy).
- 3. **Poruchy GIT** : jsou však vzácné.
- 4. U nedonošených a novorozenců **hyperbilirubinémie** bilirubin je vytěsňován nekonjugovanými sulfonamidy z vazby na plazmatické albuminy a v důsledku toho se může snadněji distribuovat z cévního řečiště do tkání.
- 5. **Poruchy krve tvorby** : velmi vzácně, jsou projevem poškození kostní dřeně, nejčastěji se objevují až po 3. týdnu léčby a při použití sulfonamidů s dlouhým poločasem.
- 6. **Cyanóza** : u zastaralých sulfonamidů, dnes se již prakticky nevyskytuje.

Kontraindikace

- přecitlivělost na sulfonamidy
- renální insuficience, poškození jater
- první trimestr těhotenství, po té poslední dva týdny před porodem a u nedonošenců a novorozenců (kromě toxoplasmózy)

SULFONAMIDY

9- 15. 1. Sulfonamidy klasické

- Jsou to sulfonamidy, které se dostaly do oběhu před přípravky s prodlouženou účinností
 - Veterinární medicína – antikokcidika, inf. moč.cest, oční masti
 - Humánní medicína – sulfametoxazol (nejčastěji v kombinaci s trimethoprimem)

9- 15. 2. Sulfonamidy s protražovaným účinkem

- Většinou stačí nižší dávky a podání jednou denně, mají opakovanou cirkulaci v organismu.

9- 15. 3. Sulfonamidy s potencovaným antimikrobním účinkem (kombinace sulfonamidů s diaminopyrimidiny)

- Tyto kombinace mají oproti samotným sulfonamidům širší spektrum antimikrobního působení, někdy až baktericidní,
- kombinací je umožněno snížit dávkování jednotlivých složek a je tak i snížena možnost toxického působení a je snížena možnost vzniku rezistence.
- Pro kombinace nejsou všechny sulfonamidy vhodné. Nejznámější je kombinace **sulfametoxazol + trimethoprim** (a to jak v humánní tak veterinární medicíně), nebo kombinace sulfadiazina + trimethoprim.
- Ve veterinární medicíně infekce GIT, respirační infekce, urogenitální infekce bakteriální s citlivými původci. Antikokcidika u drůbeže a králíků.

TRIMETHOPRIM

spektrum působení

- většina anaerobních bakterií,
- neúčinkuje však na klostridia, treponemy, leptospiry, rickettsie, chlamydie, mykobakterie, mykoplazmata, pseudomonády a houby.
- je třeba udělat vyšetření citlivosti nebo mít přehled o citlivosti původců z dané lokality.
- Kombinace sulfonamid trimethoprim je většinou účinná proti *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* a *Xanthomonas maltophilia*, *Nocardia asteroides*, *Isospora belli*, microsporidia a ve vyšších koncentracích i na *Pneumocystis carinii*

mechanismus účinku

- dvoustupňová inhibice funkce kyseliny listové (v kombinaci sulfametoxazol inhibuje využití kyseliny paraaminobenzoové pro syntézu kyseliny listové a trimethoprim zabraňuje redukci kyseliny listové na kyselinu tetrahydrolistovou).
- Každý sám působí bakteriostaticky, dohromady jejich účinek vede až k baktericiditě. Synergismus se nejvíce projevuje u mikroorganismů dobře citlivých k oběma látkám (ale jsou i případy, kdy nefunguje), na lidský metabolismus kyseliny listové nepůsobí (byla by nutná až 50 000 x vyšší koncentrace).

rezistence

- Během léčby pozorován vznik rezistence u *E.coli* a *H. influenzae*. Pozor na testování citlivosti - nutno kontrolovat obsah antagonistů a thymidinu. Pozor na interpretaci slabého růstu uvnitř inhibičních zón.

kinetika

- vazba na sérové bílkoviny je 45 % trimethoprim (sulfametoxazol až 70 %), vysoké koncentrace jsou navozeny ve tkáních např. plicích a ledvinách, dobrý je průnik do slin, bronchiálního sekretu, nitrooční tekutiny, žluči. Koncentrace v likvoru jsou nízké, ale antibakteriálně účinné. Vylučování převážně ledvinami, v moči koncentrace 100 x vyšší než v séru, žlučí se vylučuje minimum

použití

- **1. Infekce močových cest** akutní i chronické (včetně pyelonefritis, také infekce prostaty)
- **2. Hnisavá bronchitis a sinusitis** (hemofilová, pneumokoková, moraxelová)
- **3. Tyfus a paratyfus, i jiné enteritidy**
- **4. Brucelózy**
- **5. Nokardiózy**
- **6. Pneumocystis carinii - pneumonie** ve 3-4x vyšším dávkování.

CHINOLONY

- Jsou rozlišovány buď na fluorované a nefluorované nebo také na chinolony různých generací

spektrum působení

- k citlivým patří zejména G- bakterie, novější chinolony - pseudomonády a stafylokoky

mechanismus účinku

- je zaměřen na inhibici bakteriální DNA - gyrázy, která ovlivňuje prostorové uspořádání DNA, při inhibici gyrázy dochází k prodlužování chromozómů

rezistence

- je snadno a rychle vyvolávána u chinolonů první generace (mutací)
- jinak rezistence vzniká mnohastupňově, ale její vznik je možný i v průběhu léčby
- mezi fluorovanými chinolony je možná zkřížená rezistence, u některých chinolonů prokázána i sekundární rezistence

kinetika

- Odlišnosti v generacích
 - První generace se váže ve velkém procentu na bílkoviny, metabolizuje se rychle a prakticky beze zbytku a rychle se ledvinami vyloučí (proto jen v ledvinách vysoké koncentrace).
 - Látky z řady fluorovaných chinolonů jsou dobře vstřebávány, vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje od 14 %(norfloxacin) až po 70 % flumequin. Distribuce je dobrá a také ve tkáních se vytvoří dostatečné hladiny. Vylučování převážně ledvinami, některé metabolity si uchovávají antimikrobní aktivitu.

použití

- **1. uroinfekce**
- **2. kapavka, chlamydiové, mykoplazmatické infekce (urogenitální trakt, celkové)**
- **3. legionářská nemoc**
- **4. salmonelózy**
- **5. u pseudomonádových těžkých infekcí v kombinaci s amg**
- **6. některé též na sinusitis a mimonemocniční pneumonie**

CHINOLONY

toxicita

- Nejsou primárně toxické.
- Poškozují však kloubní chrupavky (prokázáno u mláďat zvířat, zejména psů).
- Možný je výskyt fotosenzibilizace.
- Možné poruchy krvetvorby.
- Vedlejší účinky typu třesavky, neklidu, nespavosti, nevolnosti aj. (spíše však u starších chinolonů).

kontraindikace

- U člověka těhotenství, laktace, epilepsie, nepodávat dětem a mladistvým s nedokončeným vývojem chrupavek.
- U psů a koček se mohou (kvůli chrupavkám ve vývoji) používat až od 1 roku,

interakce

- Dvojmocné kationty inhibují rezorpci chinolonů (nekonzumovat mléko !)
- Je uváděn antagonismus s amfenikoly, makrolidy a tetracyklinem,
- Synergie s beta-laktámy.

CHINOLONY

9- 16. 1. Chinolony nefluorované (1. generace)

- KYSELINA NALIDIXOVÁ, KYSELINA OXOLINOVÁ
- Jsou to první látky skupiny chinolonů, používané jako léčiva infekcí močových cest, GIT, dýchacího ústrojí, i celkových infekcí

9- 16. 2. Chinolony nefluorované (2. generace)

- CINOXACIN, KYSELINA PIPEMIDOVÁ
- Novější chinolonové přípravky, avšak jejich farmakokinetické vlastnosti byly již většinou překonány novějšími fluorovanými chinolony.

9- 16. 3. Chinolony fluorované (3. generace)

ofloxacin, pefloxacin, sarafloxacin, ciprofloxacin,
difloxacin, ibafloxacin, premafloxacin, plerofloxacin,
enrofloxacin, norfloxacin, danofloxacin, marbofloxacin

FLUOROCHINOLONY

- =III. GENERACE FLUOROVANÝCH CHINOLONŮ
- lepší kinetiku, širší spektrum účinnosti a nižší toxicitu.
- Mohou se používat i k systémovému působení.
- Ve veterinární medicíně mají s ohledem na možný vznik rezistence tzv. **indikační omezení.**
- inhibují DNA - gyrázu

FLUOROCHINOLONY

SPEKTRUM

- enterobakterie, nýbrž i další gramnegativní mikroby např. z rodů *Moraxella*, *Haemophilus*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Pseudomonas* a *Chlamydia*.
- Z grampozitivních *Staphylococcus* a *Mycoplasma*. Variabilní je citlivost pyogenních streptokoků. Přirozeně rezistentní jsou bakterie z rodu *Entereococcus*, *Bacteroides*, *Mycobacterium*.

rezistence

- gramnegativní a grampozitivní bakterie - kódována chromozomální DNA, funguje prostřednictvím snížení reaktivity cíle, a u gramnegativních také impermeabilitou buněčné stěny
- Rychlý nástup i v průběhu léčby

kinetika

- dobře vstřebávány, vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje od 14 % (norfloxacin), 25 % (enrofloxacin), 30 % (ciprofloxacin) ... až po 70 % flumequin.
- Vylučování převážně ledvinami, některé metabolity si uchovávají antimikrobní aktivitu.
- Ciprofloxacin a ofloxacin mají dobrý průnik i do likvoru.

Oxazolidinony

aneb to nejlepší (?) nakonec

■ LINEZOLID

- Inhibice proteosyntézy
- Hlavní účinek na G+ (včetně MRSA, VRE)
- Méně účinný na G- a anaeroby
- Záložní atb na multiR izoláty G+
- Použití u dětí do 18 let se nedoporučuje, ne v těhotenství a ne při kojení
- Vylučování převážně močí
- Dávka 600 mg/12 h po dobu 10 -14 dní, maximum 28 dní

