

# **Léčiva používaná proti infekcím**

# Antibakteriální látky

- bakterio**statický** účinek
- bakterio**cidní** účinek
- postantibiotický efekt - doba, po kterou přetrvává zástava množení bakterií za podmínek, kdy bakterie už nejsou vystaveny účinkům antibiotika (koncentrace antibiotika klesla pod MIC)

# Druhy ATB léčby

- **EMPIRICKÁ** – patogen není znám, ale ATB terapii je nutné zahájit neprodleně – širokospektrá ATB
- **CÍLENÁ** – je založena na identifikaci původce – úzkospektrá ATB
- **SEKVENČNÍ** – přechod z i.v. formy ATB na p.o.

# Rozdělení ATB

## Bakteriostatická

- Makrolidy
- Tetracykliny
- Chloramfenikol
- Sulfonamidy
- Trimethoprim
- Linkosamidy
- Nitrofurantoin

## Baktericidní

- Betalaktamová antibiotika
  - Peniciliny, Cefalosporiny, Monobaktamy, Karbapenemy
- Aminoglykosidy
- Bacitracin, Isoniazid
- Metronidazol
- Polymyxiny, Chinolony
- Rifampicin
- Vankomycin, teikoplanin

## ROZDĚLELNÍ DLE MŮ

**Inhibice syntézy buněčné stěny:**  $\beta$ -laktamová ATB, vankomycin, bacitracin

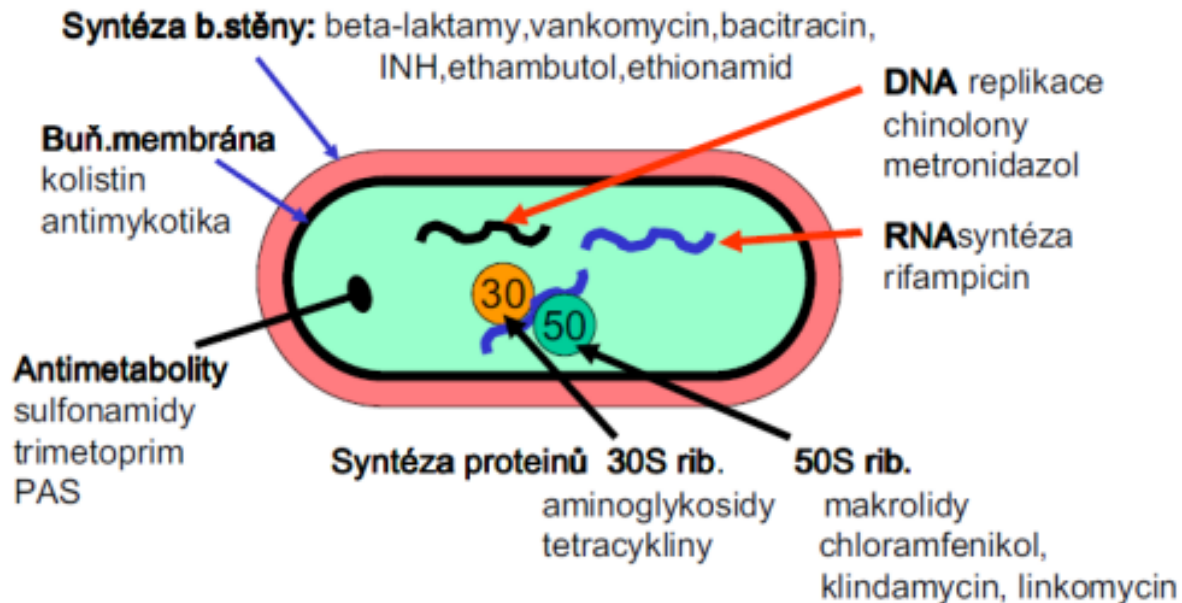
**Porucha funkce cytoplazmatické membrány:** Amfotericin B, azoly, polyeny, polymyxiny

**Inhibice syntézy bílkovin:** Aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny, linkosamidy

**Inhibice syntézy nukleových kyselin :**Sulfonamidy, trimetoprim, chinolony, rifampicin

# Místa působení antibakteriálních farmak v buňce

## Přehled účinků ATB a chemoterapeutik



# Inhibice syntézy buněčné stěny

## Peniciliny

- jsou to B-laktámová antibiotika
- získává se z kultivačního média kmenů plísní (*Penicilium notatum*)
- **inhibují syntézu buněčné stěny bakterií**  
(autolýza buňky) – baktericidní účinek
- mají výborný bezpečnostní profil, jsou velmi málo toxické, nevýhodou je riziko z přecitlivělosti

# Peniciliny

Rostoucí riziko rezistence:

1. řada mikroorganismů umí produkovat  $\beta$ -*laktamázu* (podávají se s inhibitory  $\beta$ -laktamázy : kys. klavulanová, sulbaktam, tazobaktam)
2. modifikace PBP (MRSA)
3. zhoršený vstup do buňky (G-)
4. Syntéza efluxních proteinů – eliminace ATB z buňky (G-)

# Peniciliny

- dobrý průnik do všech tkání a tekutin, neprostupují přes HEB (při meningitidě ano) a do buněk; prostupují placentou a do mléka
- NÚ: alergické reakce nezávislé na dávce (kožní exantém → anafylaktický šok)  
    nauzea, vomitus, průjem  
    Hoigného syndrom – **po podání depotního přípravku** – strach ze smrti, úzkostné stavy, samovolně ustupuje



# Peniciliny

- dělení dle antibakteriálního spektra:
- **1. úzkospektré peniciliny**

*penicilin G (benzylpenicilin)* - podání jen parenterálně (inaktivace v žaludku)

krátký biologický poločas (30 min), vylučuje se ledvinami

G+ bakterie (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky netvořící penicilázu), G- (meningokoky, gonokoky)

# Peniciliny

*penicilin V (fenoxymetylpenicilin)* - podání p.o.

o něco slabší účinek než *penicilin G*

obdobné spektrum účinku

léčba nekomplikovaných infekcí

*benzathin-fenoxymethylpenicilin*

– ve formě sirupu (Ospen®)



# Peniciliny

- depotní přípravky penicilinu G:

pro i.m. podání co cca 14 dnů

*benzatin-benzylpenicilin + prokain-bezylpenicilin*

(Pendepon comp. – 300tis IU v jedné lahvičce)

prevence u osob ohrožených revmatickou horečkou,

léčba syfilis – pozdní stádia 300tis IU 1x týdně po dobu 3

týdnů; časná stádia (do jednoho roku)-pouze jediná

aplikace

# Peniciliny

- **2. protistafylokokové peniciliny**

rezistentní vůči  $\beta$ -laktamázám stafylokoků, odolné vůči kyselinám

indikace: stafylokokové a smíšené stafylokokové-streptokokové infekce

*oxacilin* (Prostaphlin<sup>®</sup>)

- **3. širokospektré peniciliny (aminopeniciliny)**

rozšířené spektrum o G- bakterie

nejsou odolné vůči  $\beta$ -laktamázám – kombinace s inhibitory  $\beta$ -laktamáz (kys. klavulánová)

*ampicilin, amoxicilin* (Augmentin<sup>®</sup>)

# Peniciliny

- **4. protipseudomonádové (acylaminopeniciliny)**

účinkují jako širokospektré + *Pseudomonas aeruginosa*

při nozokomiálních nákazách

kombinace s inhibitory  $\beta$ -laktamáz

při monoterapii riziko bakteriální rezistence - často kombinace s aminoglykosidy

zástupci: *piperacilin-tazobactam* (Tazip<sup>®</sup>)

---

Ostatní ATB proti *P.aeruginosa*:

*imipenem, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, ceftazidim (+avibactam)*

TAB 4 Farmakoterapie běžných infekcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin podle The Renal Drug Handbook<sup>14</sup>



	Běžná dávka	G4	G5	HD
V-penicilin	500–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Amoxicilin/kyselina klavulanová – perorální podání*	1,2 g po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ampicilin*	250–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Azitromycin <sup>†</sup>	500 mg po 24 h 3 dny	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klaritromycin <sup>†</sup>	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klindamycin	150–450 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefaclor	250 mg po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefuroxim	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ciprofloxacín <sup>‡</sup>	250–750 mg po 12 h	50–100 % dávky	50 % dávky	Podle typu dialýzy 250 mg po 8–12 h nebo 250–500 mg po 12 h
Levofloxacín <sup>‡</sup>	250–500 mg po 12–24 h	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 12–24 h (GFR 20–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) nebo po 12–48 h (GFR 10–20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Zahájit 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )
Sulfametoxazol/trimetoprim (co-trimoxazol) <sup>§</sup>	800/160 mg po 12 h (močové a respirační infekce)	Redukce na 50 %	Redukce na 50 %, použit jen v případě dostupnosti HD (krystalurie)	800 mg/160 mg 3× týdně
Doxycyklin	200 mg – nasycovací dávka, následně 100 mg denně	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Nitrofurantoin	50–100 mg po 6 h	KI	KI	KI
Fosfomycin	3 g jednorázově	Beze změn	KI (per os)	KI (per os)
Flukonazol	50–400 (800) mg denně	50–100 % dávky	50 % dávky	50 % dávky denně, nebo 100 % 3× týdně
Aciklovir	HSV: 200–400 mg 5× denně VZV: 800 mg 5× denně 7 dní	HSV: 200 mg 3–4× denně VZV: 800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně VZV: 400–800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně (po HD) VZV: 400–800 mg 2× denně (po HD)

GFR – glomerulární filtrace; HD – hemodialýza; HSV – herpes simplex virus; KI – kontraindikace; VZV – varicella zoster virus.

\* Platí pouze pro p.o. podávání, pro i.v. podávání jsou doporučovány úpravy dávek na 1,2 g à 12 h pro CKD G4 a G5.

<sup>†</sup> CAVE: Riziko lékových interakcí (cyklosporin, takrolimus).

<sup>‡</sup> Podle doporučení EMA by neměla být terapie fluorochinolony zahajována, pokud je dostupná bezpečnější varianta z důvodu potenciálních závažných ireverzibilních nežádoucích účinků (poškození sluch, neurotoxicita atd.).<sup>20</sup>

<sup>§</sup> Co-trimoxazol může reverzibilně zvyšovat koncentraci kreatininu o 10–20%.<sup>21</sup>

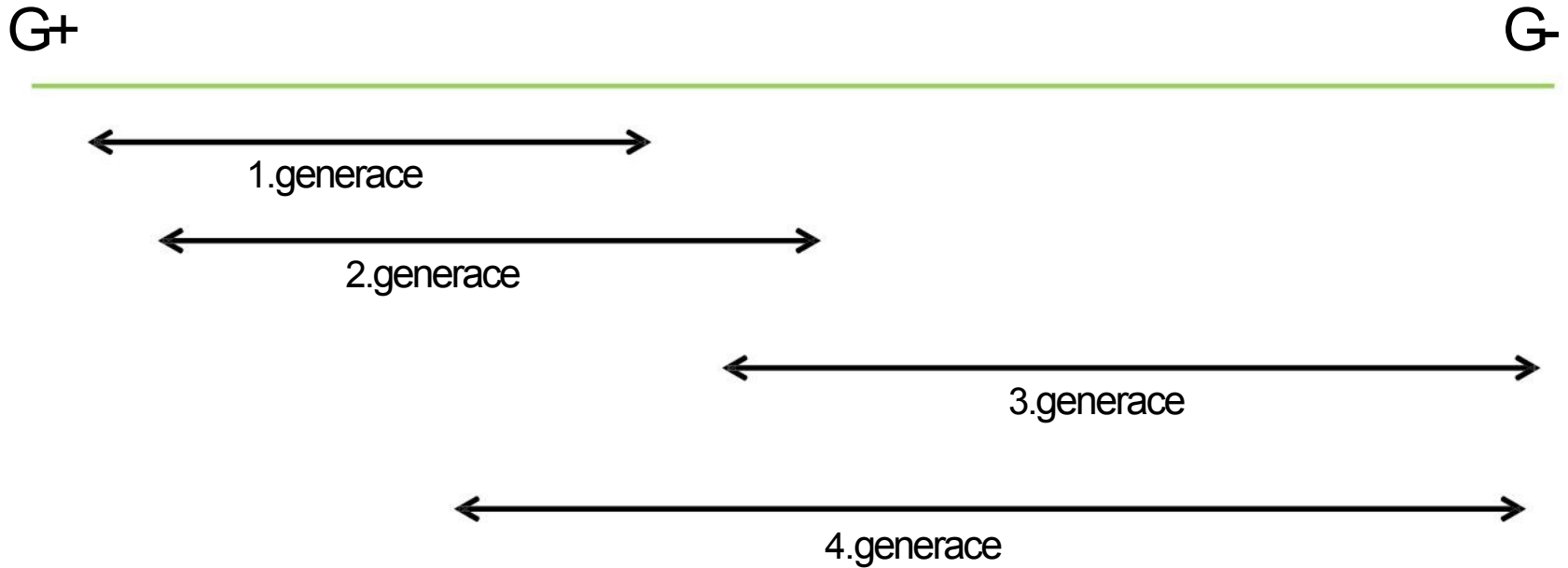
# Cefalosporiny

- $\beta$  -laktámová ATB (z plísně Cephalosporinum)
- stejný MÚ jako penciliny
- ve vysokých koncentracích působí baktericidně
- rozkládány B-laktamázou
- spektrum účinku:

G+ - obdobné jako u oxacilinu, nutné vyšší koncentrace

G- - srovnatelné s ampicilem, některé další patogeny

# Spektrum účinku cefalosporinu





# Cefalosporiny

- jsou odolné vůči kyselému prostředí, dostatečně se vstřebávají jen některé
- NÚ: alergické reakce (kožní projevy, leukopenie, trombocytopenie, anafylaktický šok)

možná **zkřížená alergická reakce** s peniciliny (5-10%)

GI poruchy, bolestivost a poškození tkání (i.m.),  
tromboflebitida (i.v.), nefrotoxicita

- distribuce do většiny tkání, minimálně do CNS (při meningitidě více), prostup přes placentu

# Cefalosporiny

- **1. generace** - účinné na G+, méně na G- (Escherichia coli, Proteus mirabilis), **neúčinné na Pseudomonas aeruginosa (Ps.A)**

nestabilní vůči  $\beta$ -laktamázám

p.o. - *cefadroxil* (Duracef®)

inj. – *cefazolin* (Vulmizolin®) (léčivo první **volby pro profylaxi infekcí ran** v rámci chirurgických výkonů u rizikových pacientů)

- **2. generace** - nižší aktivita vůči G+ mikrobům s rozšířeným spektrem na G- mikroby (Enterobacter, Klebsiella, Proteus, H. influenzae), **neúčinné na Ps.A**

stabilní vůči většině  $\beta$ -laktamáz

p.o. - *cefuroxim-axetil* (Zinnat®), *cefprozil*

(Cefzil®) inj. – *cefuroxim* (Axetine®)

# Cefalosporiny

- **3. generace** – široké antibakteriální spektrum, významný účinek na G- mikroby (Enterobacter, Citrobacter, Providencia,...), **některá účinné na PsA**, stabilní vůči působení většiny  $\beta$ -laktamáz

přechází do CNS, léčba těžších infekcí

p.o. – *cefixim*

inj. – *cefotaxim* (Sefotak<sup>®</sup>), *ceftazidim* (Fortum<sup>®</sup>),  
*ceftriaxon*, *cefoperazon* (Cefobid<sup>®</sup>),

- **4. generace** - **velmi dobrá účinnost na G-, G+ bakterie, na PsA**

stabilní vůči  $\beta$ -laktamázám

léčba **závažných** smíšených infekcí

*cefepim* (Maxipim<sup>®</sup>)

# Cefalosporiny

- „5. generace“ - širokospektré ATB

G-, E. coli, Kl. pneumoniae, Morganella morgani, **G+ včetně MRSA**, penicilin rezistentní Streptococcus pneumoniae

**ne na Ps.A,**

komplikované infekce kůže a měkkých tkání,  
komunitní pneumonie

*ceftarolin* (Zinforo®) p.o.

# Atypické $\beta$ -laktamy

- **Karbapenemy**

interakce s kys. valproovou!

*imipenem* (Tienam<sup>®</sup>)- působí baktericidně, má mimořádně široké spektrum

může se vyvinout rezistence – cenné **rezervní** antibiotikum i při sepsích

štěpí se v renálních tubulech – kombinace s cilastatinem při infekcích močových cest

*meropenem* (Meronem<sup>®</sup>) – má nižší neurotoxicitu – u meningitidy

*ertapenem* (Invanz<sup>®</sup>)

- **Monobaktamy** – *aztreonam* (Cayston<sup>®</sup>)

působí na G- a **Ps.A**, obolný vůči B-laktamáze, musí se podávat **parenterálně**

**sepsy**, život ohrožující infekce

# Glykopeptidy

- *vankomycin* (Edicin®)

účinný pouze proti **G+ bakteriím**- především stafylokoky včetně rezistentních k meticilinu/oxacilinu (MRSA), enterokoky

eliminuje se ledvinami

po p.o. **senevstřebává** – terapie *C. difficile* (pseudomembranózní kolitida)

NÚ: ototoxicita, alergické reakce, syndrom „rudého muže“ (zarudnutí obličeje na krku, pruritus, hypotenze – zejména při příliš rychlé inf.),

- *teikoplanin* (Targocid®)

pomalá eliminace – dávkování 1x denně (i.v;i.m)

# Polypeptidová ATB

- baktericidní ATB – poškození buněčné stěny
- úzké antibakteriální spektrum – zejména pro těžké infekce vyvolané **G-**, **Pseudomonas aeruginosa**,
- pouze parenterální aplikace (dobrý průnik do tkání, ne do CNS), **neresorbuje se z GIT** – sterilizace střeva
- **vylučováno** převážně v nezměněné formě **ledvinami** - **úprava dávky při renální insuficienci**
- NÚ: nefrotoxicita, neurotoxicita
- zástupce: *kolistin (polymyxin E)* – oční gtt (Maxitrol®), vag. tbl – (Polygynax®)

*polymyxin B* - jde o velmi toxické ATB - pro lokální užití u očních infekcí a v ORL vyvolaných G- mikroby

pouze lokální použití: *bacitracin* - baktericidní účinek na G+ koky a tyčky (častá kombinace s neomycinem → Pamycon®)

# Inhibice syntézy kys. tetrahydrolistové

- **Sulfonamidy**

bakteriostatický účinek na bakterie,  
tvořící/potřebující kys. listovou - *streptokoky*,  
*hemofily*, *chlamydie*, *toxoplasma*, *pneumocystis*  
*carini*...

MÚ: jsou strukturální analogy kys. para-  
aminobenzoové (PABA) - **brání syntéze**  
**bakteriálního růstového faktoru kys. listové** -  
inkorporací analoga PABA do syntézy kys listové  
**vznikají její nefunkční analoga**

NÚ: poškození ledvin (tvorba krystalů), játrový  
ikterus, přecitlivělost (leukopenie, anémie,  
exantém)



# Sulfonamidy

- KI: poslední týdny gravidity, kojení, novorozenci
- LI: PAD – zvýšení účinků
- už jen v kombinaci s trimetoprimem (inhib. synt tetrahydrofolátu) – *cotrimoxazol* (trimetoprim + sulfametoxazol) – nejstarší kombinace (Biseptol®)
- *sulfasalazin* – 30% se absorbuje, 70% působí lokálně  
I: ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc (protizánětlivý a imunosupresivní účinek) (Salazopyrin EN®)

# Chinolony

- baktericidní chemoterapeutika – inhibitory gyrázy
- NÚ: nejčastěji GIT obtíže, bolest hlavy, možnost vzniku křečí (hlavně u disponovaných osob), **fotosenzitivita**, riziko poškození **svalových šlach** (vyloučit fyzickou námahu, v kombinaci s kortikoidy - dlouhodobě)
- LI: antacida obsah. Al, Mg, Ca - snižují absorpci chinolonů
- KI: těhotenství, laktace, děti, rostoucí mladiství
- **2. generace**

účinek hlavně na G- bakterie, léčba urogenitálních infekcí

zástupci: *norfloxacin*

# Chinolony

- **3. generace**

široké spektrum účinku G+ i G- bakterie, chlamydie, mykoplazmata,...

terapie systémových infekcí, průnik i do CNS

zástupci: *ciprofloxacin*(Ciplox<sup>®</sup>), *ofloxacin*, *pefloxacin* (Abaktal<sup>®</sup>), *levofloxacin*

- **4. generace**

široké spektrum účinku G+ i G- bakterie, chlamydie, mykoplazmata,...

Působí i na řadu rezistentních bakterií, jako *Strept. pneumoniae* nebo stafylokoků

zástupce: *moxifloxacin* (Avelox<sup>®</sup>)

# Imidazoly

baktericidní účinek – váží se na bakteriální DNA  
účinná na **protozoa** (*Trichomonas vaginalis*,  
*Entamoeba histolytica*) a na **anaeroby** (př.  
*Clostridium difficile*)

NÚ: GIT obtíže, stomatitida, kovová pachuť, poruchy  
CNS (bolest hlavy, poruchy spánku,..), kožní alerg.  
projevy

červenohnědá barva moči

KI: 1. trimestr gravidity, laktace, alkohol → **disulfiramová  
reakce !!!**

Zástupci: *metronidazol* (Entizol®)

# Nitrofuranová ATB

- bakteriostatická ATB
- účinný na některé G+ i G- bakterie i protozoa (*nifuratel*)
- profylaxe a terapie infekcí dolních cest močových, gynekologické infekce
- NÚ: GIT obtíže, poruchy krvetvorby, neurolog. projevy, hypersensitivní reakce - hepatopatie, plicní komplikace – po *nitrofurantoinu*
- Z: *nitrofurantoin* (Furolin<sup>®</sup>), *nifurantel* (Macmiror<sup>®</sup>)

# Makrolidy

- bakterio**statické** ATB (inhibice proteosyntézy)
- středně široké antimikrobní spektrum - G+, G- bakterie, anaeroby, intracelulární patogeny: mykoplasmata, chlamydie, spirochety, legionela
- rezistence: narůstá (zkřížená)
- dobrý průnik do tělních tekutin, intracelulárně, ne do CNS
- NÚ: GIT obtíže, alergické reakce - reverzibilní ztráta sluchu (po vysokých dávkách)

# Makrolidy

- LI: četné, **metabolizace v játrech CYP 450**
- starší generace: *spiramycin* (Rovamycin®)
- novější generace: *klaritromycin* (lék volby pro eradikaci *H. pylori*), *roxitromycin*, *telitromycin*, *azitromycin* (ukládá se do tkání – pro 14-denní účinek stačí podávat 3 dny)

# Linkosamidy

- bakteriostatické ATB
- podávají se nemocným s infekcemi vyvolanými G+ koky a některé anaeroby
- dobře **penetrují do kostní tkáně**, šlach a kloubů, jsou vhodné u infekcí kostí a měkkých tkání (stafylokoková osteomyelitida), ne do CNS
- NÚ: GIT obtíže; změny krevního obrazu alergické reakce, možnost superinfekce
- Zástupci: *klindamycin* (Dalacin®)
- Lékem volby u pacientů alergických na penicilinová ATB



# Tetracykliny (TTC)

- bakteriostatické ATB se širokým spektrem - G+, G- bakterie, anaeroby, mykoplasmata, chlamydie, brucelózy, yersinie, ..
- rezistence: dnes častá
- distribuce do většiny tkání, intracelulárně, přes placentu a do mléka, **vazba v kostech a zubech**
- LI: antacida, Mg, Ca, Al, Fe,..., mléčné produkty - tvorba nevstřebatelných komplexů!!!!!!
- NÚ: relativně časté

GIT obtíže, změna mikroflóry, GIT superinfekce, zbarvení a vyšší kazivost zubů, někdy kostní deformity - hlavně u rostoucích dětí (**KI do 8 let**, gravidita, laktace), hepatopatie, **fotosenzitivita**, deficit vit. K

- *doxycyklin* (Doxybene<sup>®</sup>, DoxyHexal<sup>®</sup>)

# Aminoglykosidy (AMG)

- baktericidní ATB, účinné hl. na G- bakterie
- po p.o. podání se špatně vstřebávají - **i.v. příp. i.m. podání**
- špatný průnik do tkání, minimální přes HEB, pronikají přes placentu
- NÚ: závažná **nefrotoxicita, ototoxicita neurotoxicita**, neuromuskulární blokáda – vzácně
- KI: těhotenství, **choroby vnitřního ucha**, myasthenia gravis
- kvůli snížení NÚ nový přístup v dávkování AMG - podání **vyšších dávek 1x denně**, (původně 2-3x denně) - umožněno post-ATB efektem AMG

# Aminoglykosidy

- hydrofilní látky - vylučují se v nezměněné formě ledvinami – úprava dávky při renální insuficienci
- **nefrotoxicita** a **ototoxická** AMG se zvyšuje při současném nebo následném podávání nefrotoxických a ototoxických LČ - ATB látek (*vancomycin, polymyxin B, colistin*), diuretik (*furosemid, etakrynová kys.*), amfotericin B
- Z: *gentamicin, amikacin, tobramycin*
- *neomycin* (Framykoin®) - jen lokálně, silně nefrotoxický

- 
- Názvosloví: - *mycin* a -*micin*

ATB, která jsou produktem rodu *Streptomyces*: -*mycin*

ATB, která jsou produktem rodu *Micromonospora*: -*micin*

# Chloramfenikol

- širokospektré ATB - bakteriostatický účinek
- rezervován pro závažné infekce (salmonelóza, meningitida)
- účinný na G+, hlavně na G-, anaerobní
- rychle se distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin, proniká přes HEB, placentu a do mléka a intracelulárně
- LI: působí jako enzymový inhibitor
- NÚ: závažné - riziko Herxheimerovy reakce

šedý syndrom (grey baby) - KI do 3 let - selhání oběhu, cyanóza, zvracení, průjemy, poruchy dýchání, hypotermie; u 40% smrt do 2 dnů

GIT obtíže, kožní reakce, poruchy mikroflóry

vzácně: útlum erythropoézy (závisí na dávce), aplastická anémie, agranulocytóza (na dávce nezávislá) - vysoká mortalita

# Nová ATB (rezervní)

- **Telitromycin** (tbl) - odvozený ze skupiny makrolidových ATB – tzv *ketolid* (Ketek®)
- indikace: infekce aerobní G+ bakterie (Staph. aureus (MRSA), streptokoky), aerobní G- bakterie (Haemophilus, Legionella, Moraxella catarrhalis)

hlavně léčba **respiračních onemocnění** (pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy, akutní sinusitida, tonsilitida a faryngitida (jako alternativa)

~~NU~~: GIT, závratě, přechodná ztráta vědomí, závažné poškození jater, prodloužení QT intervalu (pozor na LI), exacerbace myasthenie gravis

~~U~~: POZOR inhibitor CYP3A4 - možné závažné LI

# Nová ATB (rezervní)

## • STREPTOGRAMINOVÁ ATB:

*quinupristin/dalfopristin* inj. (Synercid) - baktericidní

Úzké spektrum: G+ aerobní bakterie (včetně MRSA)

indikace: nozokomiální pneumonie, infekce kůže a měkkých tkání, infekce vyvolané vankomycin rezistentními kmeny *Enterococcus faecium*

způsob podání: CŽK v 1-hod infuzi (periferní podání spojeno s místní reakcí, např. tromboflebitidou) v 5% roztoku glukózy (inkompatibilní s fyziologickým roztokem)

~~NÚ~~: lokální NÚ, nauzea, průjem, artralgie a myalgie,....

~~⚠~~: POZOR inhibitor CYP3A4 - možné závažné LI (možné také prodloužení QT intervalu)

# Nová ATB

- **OXAZOLIDINONY:**

*linezolid* inj, tbl. (Zyvoxid®) – bakteriostatické ATB

Úzké spektrum: pouze G+ aerobní bakterie - účinný také proti rezistentním kmenům MRSA, VRE, VRSA,..

indikace: nosokomiální a komunitní pneumonie, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, dobře proniká do CNS

NÚ: myelosuprese (anémie, leukopenie, trombocytopenie, až pancytopenie), periferní neuropatie a optická neuropatie progredující někdy až ke ztrátě vidění - souvisejí hlavně s délkou léčby víc než 28 dní, průjem, nauzea, bolest hlavy,...

**linezolid je reverzibilní IMAO** - nedoporučuje se podávat s dalšími IMAO (selegilin a moklobemid) a konzumovat nadměrné množství potravin obsahujících tyramin

nedoporučuje se kombinovat s SSRI, TCA, triptany, sympatomimetiky **serotoninový sy.**

# Rezervní ATB

• **Daptomycin** inj (Cubicin®)

baktericidní ATB

úzké spektrum: pouze G+ aerobní bakterie

indikace: infekce kůže a měkkých tkání, sepse a endokarditidy stafylokokového původu (včetně MRSA)

zaznamenané případy zvýšení hladiny kreatin-fosfokinázy v plazmě s bolestmi a/nebo slabostí svalů a případy myozitidy až rabdomyolýzy - pozor na současné podání s dalšími léčivými, které mohou tyto NÚ vyvolávat (inhibitory HMG-CoA reductázy)



# Nová ATB (rezervní)

- **Tigecyklin** inj (Tygacil<sup>®</sup>)- je semisyntetický derivát tetracyklinů (tzv. glycylycyklin)
- široké antibakteriální spektrum G+ i G- bakterie
- dobře proniká do tkání a sekretů včetně CNS

indikace: komplikované infekce kůže a měkkých tkání, komplikované intra-abdominální infekce

NÚ: obdobné jako u TTC

# Nová ATB

- **Fidaxomicin** (Dificlir) – makrocyclická látka s baktericidním účinkem (interferuje s RNA)
- lokální léčba – *C. difficile*
- krátký poločas – dávkování 2x denně
- zkřížená alergie s makrolidy
- Cena cca 30 tis.

# Antituberkulotika

- původce: *Mycobacterium tuberculosis*
- kombinovaná chemoterapie z důvodu snížení výskytu rezistence

- základní antituberkulotikum: *isoniazid* (Nidrazid®)

baktericidní účinek, podávat nalačno

proniká do všech tělních tekutin

nejvýznamnější NÚ je periferní neuropatie – profylaktické podávání pyridoxinu, dále hepatotoxicita

KI: jaterní onemocnění, psychózy, epilepsie

- ostatní antituberkulotika: *pyrazinamid*, *rifampicin* (Benemycin®) (i lepra), *ethambutol* (Sural®)

**Antileprotika** - *dapson*, *klofazimin* (Lamprene®)

# Antimykotika

polyenová

azolová

echinokandiny

# Polyenová antimykotika

- vytvářejí v buněčné stěně póry
- **1. systémová**

zástupce: *amfotericin B* inj

nejúčinnější antimykotikum s nejširším spektrem účinku a nejmenším výskytem rezistence

i.v. aplikace, po p.o. systémově neúčinný

fungicidní účinek - vazba na ergosterol buněčné stěny hub působí na kandidy, kryptokoky, aspergily,...

NÚ: akutní spojené s aplikací - horečka, třesavka, nauzea, zvracení, bolesti svalstva a kloubů, alerg. (anafylaktická) reakce, tromboflebitida v místě aplikace

# Polyenová antimykotika

NÚ chronické - nefrotoxicita, neurotoxicita,  
anémie (inhibice tvorby erythropoetinu), hypokalémie,...  
LI: potence nefrotoxicity v kombinaci s cyklosporinem A,  
AMG,...  
dá se použít i lokálně

- **2. lokální**

*nystatin, natamycin* - působí na kvasinky, aspergily  
lokální terapie nekomplikované vulvovaginální kandidózy  
ve formě aerosolu při onemocnění sliznic DC

# Azolová antimykotika

- nejčastěji používaná antimykotika
- **Fungistatická** antimykotika - inhibují syntézu ergosterolu v membráně hub
- antimikrobní spektrum - kvasinky, kryptokoky, některé na aspergily,..
- NÚ: systémové podání - GIT obtíže, ojediněle alergické reakce, hepatopatie,...

lokální podání - lokální dráždění, kontaktní alergie

LI: početné - metabolizují se CYP 450

# Azolová antimykotika

- fungistatický účinek

- **1. systémová**

*mikonazol, flukonazol (Diflucan), itrakonazol, posakonazol, vorikonazol* - určen pro pacienty s progresivními, potenciálně život ohrožujícími infekcemi, pacienti s febrilní neutropénií

- **2. lokální**

dermatologika, gynekologika

*ekonazol, klotrimazol (Canesten), fentikonazol, mikonazol,*



# Echinokandiny

- nejnovější skupina antimykotik
- relativně široké antifungální spektrum
- indikace: terapie nejtěžších systémových mykóz – kandidózy a aspergilózy
- zástupci: *kaspofungin*, *micafungin*, *anidulafungin*

# Ostatní antimykotika

- **1. systémová**

- *griseofulvin*

fungistatický účinek s úzkým antimikrobním spektrem - účinný pouze na dermatofyty

vykazuje zkříženou alergii s PEN

NÚ: bolesti hlavy, GIT obtíže, neurologické projevy, fotosenzibilizace, změny krevního obrazu,...

- *terbinafin*

fungicidní účinek, působí na dermatofyty, kvasinky, plísně, ..., některé parazity

NÚ: GIT obtíže, alerg. kožní exantém, ztráta chuti

# Ostatní antimykotika

- **2. lokální**
- *ciklopiroxolamin*

působí fungicidně, účinkuje na četné G+ bakterie, mykoplazmata a trichomonády  
dermatologikum, gynekologikum  
(Batrafen, Dafnegin)

# Antivirová léčba



# Prof. Antonín Holý 1936-2012

Objevitel antivirotik používaných k léčbě HIV a hepatitid

***cidofovir*** – pásový opar, pravé neštovice

***tenofovir*** – hepatitida B

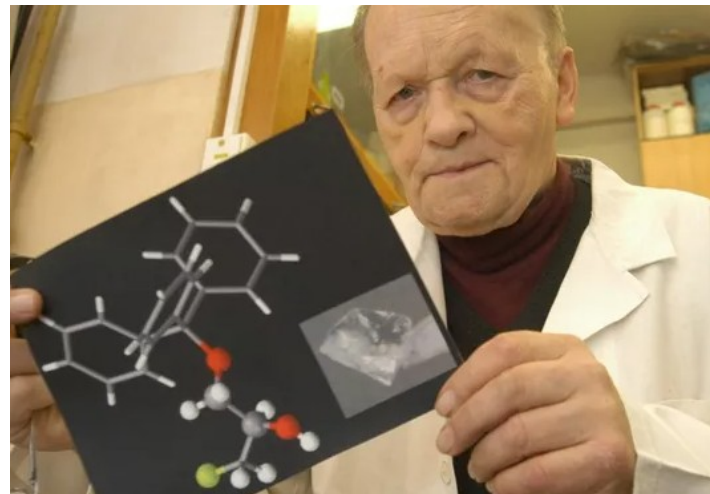
***adefovir*** – hepatitida B

***tenofovir + emtricitabin*** – AIDS, prevence nákazy HIV

***tenofovir + emtricitabin + efavirenz***

***tenofovir + emtricitabin + rilpivirin***

- léčba HIV/AIDS



# Antivirotika používaná k terapii chřipky

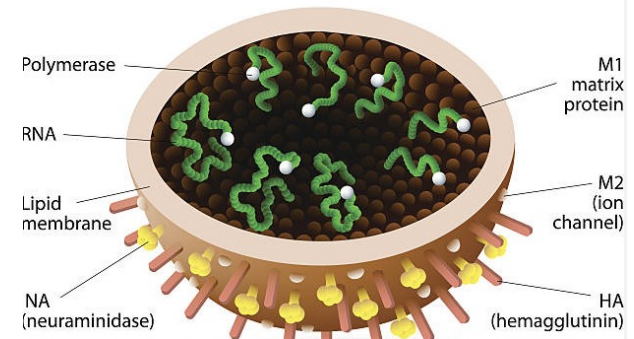
- chřipka – onemocnění způsobené RNA viry z čeledi *Orthomyxoviridae*
- 3 hlavní typy viru chřipky – A, B, C (nejlehčí průběh)
- virus chřipky typu A se každoročně mění a k jeho přesnější klasifikaci slouží virové kapsidové proteiny – hemagglutinin (H) a neuraminidáza (N) – podtypy např. H5N1,...

# Antivirotika používaná k terapii chřipky

- nejúčinnější profylaxe – očkování
- antivirotika: *amantandin* (vysoký stupeň rezistence, i profylaxe)

*oseltamivir* (Tamiflu) *zanamivir* (Relenza)

- působí na typ A, B – inhibitory neuraminidázy (enzym, který ukončuje replikaci viru, jeho inhibicí se zamezí výstupu viru z infikované buňky a následnému šíření v dýchacích cestách)



# Herpesviry

široká skupina DNA - viru

- **herpes simplex virus typu 1 a 2 (HSV 1, 2)**
- **varicella zoster virus (VZV) – neštovice, pásový opar**
- **cytomegalovirus (CMV)**
- **Epstein-Barrové virus (EBV, HHV 4)**
- **Lidské herpes viry (HHV 6, 7, 8)**





# Antivirotika používaná k terapii a profylaxi infekcí vyvolaných herpetickými viry

## herpes simplex typu 1 a 2, varicella-zoster

Z: *aciclovir* (Zovirax, Herpesin), *valaciclovir* (Valtrex), *penciklovir* (Vectavir), *brivudin* (Zostevir)

- Jedná se o málo toxická léčiva s dobrou tolerancí bez významných lékových interakcí (kromě *brivudinu*)

## herpetické viry typu 5 (cytomegaloviry - CMV), 6 a 7 (HHV)

Z: *ganciclovir* (Cymevene), *valganciclovir* (Valcyte)

- Používají se k terapii nebo profylaxi CMV infekcí, kterými jsou ohroženi zejména **imunodeficientní pacienti** (účinnost také *valacicloviru*)

NÚ: myelotoxicita, deprese krvetvorby

# Antivirotika používaná k terapii virových hepatitid

viry hepatitidy A, B, C, D, E, G

- v ČR výskyt zejména virus **hepatitidy A** (charakter akutního onemocnění), **B** a **C** (tendence přecházet do chronického stadia)
- preventivní očkování pouze hepatitida A, B
- přenos: fekálně-orální cestou – A a E  
krví, pohl.stykem: B, C, D, E

# Antivirotika používaná k terapii virových hepatitid

- terapie hepatitidy B:

*interferon* - inhibice virové replikace (Pegasys)

nukleosidová analoga (inhibitory reverzní transkriptázy → potlačení replikace viru) -

*entecavir* (Baraclude), *telbivudin* (Sebivo)

nukleotidová analoga – *adefovir* (Hepsera)

# Antivirotika používaná k terapii virových hepatitid

- **terapie hepatitidy C:** *interferon*, nukleosidové antivirotikum *ribavirin* (Rebetol)  
DAA (direct-acting antivirals):
  - inhibitory NS3/4A serinové transferázy – *telaprevir* (Incivo), *boceprevir* (Victrelis)-cena 1 balení cca 60tis, *simeprevir* (Olysio) – cena 160-200tis
  - inhibitor NS5B polymerázy – *sofosbuvir*
  - inhibitor NS5A polymerázy – *daclatasvir*
- kombinace: *ledipasvir + sofosbuvir* (Harvoni) 400-500tis(28tbl) délka léčby: 12-24 týdnů (3mil)

# Antivirotika používaná v terapii virových hepatitid

NÚ: *interferony* – častý výskyt NÚ (flu like syndrom, neurotoxicita, myelotoxicita),

*adefovir + tenofovir* – nefrotoxicita

*ribavirin* - anémie

inhibitory NS3/4A serinové transferázy – anémie

*telaprevir* (exantém, pruritus, anorektální sy.)

*boceprevir* (dysgeusie)

# Antivirotika používaná v terapii HIV/AIDS

- kombinovaná léčba – vznik rezistence
- zidovudin – 1. LČ
- inhibitory reverzní transkriptázy:

**analogy nukleosidů** (adenosin, guanosin, 5-methyluridin, uridin, cytidin) –  
fyziologická báze + pozměněný cukr: *zidovudin*  
(Retrovir), *lamivudin* (Epivir), *abakavir* (Ziagen)

**analogy nukleotidů** (adenin, guanin, thymin, uracil, cytosin) –  
*nevirapin* (Viramune), *efavirenz* (Sustiva), *etravirin*,  
*rilpivirin*

# Antivirotika používaná v terapii HIV/AIDS

- inhibitory HIV-proteázy (potlačují zrání viru):  
*ritonavir, fosamprenavir, atazanavir, darunavir*  
metabolizace přes CYP, zejména 3A4 - LI
- inhibitory vstupu viru do buňky:
  - a) inhibitory CCR5 – *maravirok*
  - b) inhibitor fúze – *enfuvirtid*
- inhibitory HIV-integrázy:  
*raltegravir, elvitegravir*

# Antivirotika používaná k terapii HIV/AIDS

Kombinované přípravky:

- Stribild: *emtricitabin/tenofovir/elvitegravir/kobocostat*
  - Genvoya: *emtricitabin/tenofovir/elvitegravir/kobocostat*
  - Atripla: *emtricitabin/tenofovir/efavirenz*
  - Ceny cca 25-30tis/měsíc léčby
- 
- NÚ: poruchy GIT (nevolnost, průjem), periferní neuropatie, hypertriglyceridemie



## zapamatovat

- Základní pojmy – empirická, cílená atb terapie
- Příklady MÚ ATB (není potřeba umět přesně zařadit všechna ATB)
- Zástupci ATB – jednotlivé skupiny betalaktamových ATB, tam znát MÚ
- Základní charakteristika penicilinů – bezpečné ATB, lze v těhotenství, riziko alergie
- Cefalosporiny – základní zástupci (není třeba přesně znát dělení do generací)
- Umět zařadit a znát základní info: oxacilin, ampicilin, amoxicilin + kys.klavulanová, meropenem, klaritromycin (riziko interakcí), metronidazol, linezolid, gentamicin, amikacin, vankomycin (podání p.o. x i.v. jaké indikace?)
- Antimykotika – základní informace (MÚ, NÚ, indikace) flukonazol, vorikonazol
- Antivirotika – jaké jsou indikace