

1b. ANTIBIOTIKA

26. Peniciliny	3
27. Cefalosporiny	9
28. Karbapenemy a Monobaktamy	14
29. Chloramfenikol a Tetracykliny.....	16
30. Makrolidy a Linkosamidy	20
31. Aminoglykosidy.....	25
32. Polypeptidy, Glykopeptidy a Rifampicin	28
33. Antimykotika a Lokální ATB	32
34. Sulfonamidy a Antituberkulotika.....	39
35. Chinolony, Nitroimidazoly a Nitrofurany	45

26. PENICILINY

B-LAKTAMOVÁ ATB OBECNĚ

- obsahují čtyřčlenný β -laktamový kruh
- stěnová, baktericidní, závislá na čase ($t > MIC$)
- v bakteriální buňce se vážou na enzymy transpeptidázy (tzv. PBPs - penicilin binding proteins) - tyto enzymy katalyzují tvorbu intermolekulárních můstků, spojující řetězce molekul N-acetylglukosaminu a kyseliny N-acetylmuramové; vazba beta-laktamu na PBP zastaví v rostoucí bakterii tvorbu peptidoglykanu a uvolní autolytické enzymy, které rozvolní již hotovou stěnu – výsledný efekt je rozpad bakterie.
- zejména proti množícím se bakteriím, které peptidoglykan produkují nebo opravují => akutní infekce a sepse
- velmi krátký **postantibiotický efekt**, poměrně rychle se vylučují močí, účinná hladina trvá jen krátce po podání a proto se jednotlivé dávky podávají poměrně často (až 6-8hod.) (nejdelší PAE – karbapenemy),
- **hydrofilní** – špatně pronikají přes biologické bariéry (likvor, placenta)
- **vylučován ledvinami**, vylučování žlučí nevýznamné, ale vyšší hodnoty než v séru
- **mechanismy rezistence**:
 - inaktivace (tvorba β -laktamázy) - enzymy štěpí β -laktamový kruh, ztráta ATB účinnosti. G^+ uvolňují do okolí, G^- si je zachovávají v periplasmatickém prostoru
 - změna propustnosti porinů - blokáce průniku β -laktamů skrze póry zevní membrány snížením množství přenašečů
 - exflux z periplasmatického prostoru
 - modifikace PBPs (gen mecA u MRSA) – zachovávají si enzymatickou schopnost, ale nevážou beta-laktamy
- **Nežádoucí účinky**:
 - cefalea, nauzea/vomitus, průjem,
 - **ALERGIE!!!** - chovají se jako haptén, kopřivka až anafylaxe, sérová nemoc
 - střevní dysmikrobie
 - flebitida v místě podání
 - u velmi vysokých dávek třes a křeče (popř. intersticiální nefritida), mohou vyvolat poruchu hemokoagulace (vit. K)

PENICILINY

- čtyřčlenný β laktamový kruh (kyselina 6-aminopenicilanová)
- baktericidní ATB, závislé na čase, krátký biologický poločas
- jsou hydrofilní látky, nepenetrují intracelulárně, zůstávají v extracelulárním prostoru, kde kopírují plazmatické koncentrace
- z těla se vylučují převážně ledvinami
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na PBPs**
- rezistence – vzniká pomalu a postupně (penicilinový typ)

Nežádoucí účinky:

- alergické reakce - nevýrazný exantém přes urtiku až po vzácnější anafylaxi. Snadno k nim vzniká přecitlivělost, která má zkřížený charakter
- toxické působení na CNS - křeče po velkých dávkách
- **GIT potíže** po podávání jakékoliv p.o. formy, *C. diff.* kolitida
- zcela neobvyklá je **sérová nemoc, exfoliativní dermatitida a Stevensův-Jonsonův sy** (Při postižení většího množství tělesného povrchu (> 30 %) se stav nazývá **Lyellův syndrom** (toxická epidermální nekrolýza)),
- **Jarischova-Herxheimerova reakce** (odezva organismu na endotoxin z rozpadlých spirochet *Treponema pallidum* při léčbě syfilis),
- **Hoigného syndrom, Nikolauův syndrom**

Spektrum:

- od účinku na G+ bakterie, neisserie a spirochety u základních penicilinů
- přes širší účinek na některé G - bakterie u aminopenicilinů
- k značně širokému spektru, zahrnujícímu i nozokomiální kmeny (např. *Pseudomonas aeruginosa*) u karboxypenicilinů a ureidopenicilinů

Druhy:

- Základní (přirozené) – Penicilin G, Penicilin V
- Protistafylokokové peniciliny – Oxacilin, Methicilin
- Aminopeniciliny – Amoxicilin, Ampicilin
- Karboxypeniciliny (antipseudomonádové) – Tikarcilin – nevyrábí se
- Ureidopeniciliny – Azlocilin, Piperacilin – nevyrábí se
- Kombinované s inhibitory bakteriálních beta-laktamáz

Základní peniciliny

Benzylpenicilin (Penicilin G)

- spektrum:
 - **extrémně citlivé :**
 - *S. pyogenes* (angína, impetigo), **treponemy**
 - **dobře citlivé**
 - G+ **streptokoky**, *B. anthracis*, *Corynebacterium*, *Erysipelotrix*
 - G- **meningokok**
 - **anaeroby** **aktinomyce**, **clostridia**
 - někdy citlivé (spíš ne): pneumokoky, enterokoky, listerie, gonokoky
 - necitlivé: *Staphylococcus aureus* (STAU), **většina G- tyčinek**
 - nevhodný pro chronická a IC onemocnění
- špatně proniká přes biologické bariéry
- není acidorezistentní (žaludek) – i.v., i.m.
- 3 formy:
 - 1) **Krystalický benzylpenicilin** – vodný roztok draselné či sodné soli pro **i.v.**
 - 2) **Procain-benzylpenicilin** – suspenze **i.m.** – středně závažné infekce vyvolané pyogenními streptokoky (angína, erysipel, spála), **pneumokoky a meningokoky**, kapavka, syfilis, tetanus
 - 3) **Benzathin-benzylpenicilin** – suspenze přísně **i.m.** jednorázově – k doléčení streptokokových infekcí – akutní nazofaryngitidy (angíny) a spály – k prevenci revmatické horečky
- Nežádoucí účinky:
 - Hoigného syndrom [oaňijého]
 - po procainpenicilinu omylem i.v.
 - **mikroembolizace do plic a CNS** s toxicitou procainu
 - pocit dušnosti a porucha vědomí
 - není potřeba léčit, pouze pacienta uložit a uklidnit
 - dlouhodobý strach z injekce
 - Nikolauův syndrom
 - po procainpenicilinu omylem i.a.
 - **mikroembolizace do periferních arterií**
 - periferní nekróza kůže, podkoží a svalů
- Při renální insuficienci redukovat dávky!

Fenoxymethylpenicilin (Penicilin V)

- shodné spektrum s Penicilinem G
- **acidorezistentní** → **p.o.**, absorpce v GIT není zcela kompletní
- lehčí průběhy nemocí (sinusitidy, otitidy, nazofaryngitidy, erysipel, spála, lymeská borelióza, profylaxe endokarditidy, periodontální a jiné zubní infekce)
- profylaxe revmatické horečky

Protistafylokokové peniciliny

Oxacilin

- i.v., p.o. se vstřebá pouze 30%
- vylučuje se ledvinami i žlučí
- potenciálně hepatotoxický
- spektrum:
 - *Staphylococcus aureus* - odolný proti β laktamázám stafylokoků
 - jinak spektrum zhruba stejné jako benzylpenicilin, v porovnání s ním má sice nižší účinnost
 - **Koag. neg. stafylokoky** bývají často rezistentní!
 - nepůsobí na **MRSA**
- indikace:
 - akutní stafylokokové infekce
 - staf. endokarditidy, sepse, osteomyelitidy, mastitidy
 - ! neužívat při infekcích *St. aureus* produkující toxiny (užít klindamycin, linezolid)

Methicilin – v zahraničí

Aminopeniciliny

- spektrum rozšířené o základní řadu **G-** *Haemophilus influenzae*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *H. pylori* **G+** *E. faecalis* (*E. faecium* je rezistentní!!), *L. monocytogenes*, pneumokoky
- Delší biol. poločas, koncentrace v moči, žluči

Amoxicilin - p.o., i.v.

- podání p.o. (kompletní absorpce 80-90% GIT)
- nezávažné infekce dýchacích cest, infekce urogenitálního traktu, lymeská borelióza (erythema migrans), mezotitidy, helicobakterové infekce

Ampicilin – i.v.

- inf. dýchacích cest, lehčí pneumonie, inf. urogenitálu, endokarditidy, purulentní meningitidy, novorozenecké sepse a meningitidy
- přirozená rezistence - *Klebsiella spp.*, **PSAE**, většina enterobakterií, **G- nefermentující tyčinky**
- NÚ: ampicilinový exantém
 - i po amoxicilinu
 - nejčastěji při virových infekcích, u mononukleózy vždy!!! aneb když léčíme virovou infekci antibiotiky...
 - obvykle omezen na trup
 - !!! nejde o alergii!!!, zřejmě toxicita (těžko rozhodnout NÚ X alergie)

S inhibitory beta-laktamáz

- nejčastější příčinou vzniku rezistence — bakterie získají schopnost tvorby beta-laktamas
- tyto enzymy štěpí beta-laktamový kruh, čímž ATB ztratí účinnost
- G+ mikroby je uvolňují do svého okolí – rezistence se u nich projevuje jen v přítomnosti velkého počtu buněk; u G- zůstávají v periplasmatickém prostoru
- beta-laktamas existuje velké množství
 - o některé jsou specifické pro peniciliny nebo cefalosporiny
 - o jiné (tzv. beta-laktamasy rozšířeného spektra – ESBL) jsou schopny inaktivovat širokou škálu beta-laktamů.
- geny pro ESBL jsou přenášeny plasmidy a proto se mohou snadno šířit (a v některých nemocnicích používání beta-laktamů znemožnit)
- inhibitory beta-laktamas - obsahují rovněž beta-laktamový kruh, jejich ATB účinnost je nepatrná, působí však jako svůdci beta-laktamas (jsou pro ně přitažlivější než beta-laktamy), nevratně se s nimi vážou a umožňují působení antibiotika
 - o kys. klavulanová
 - o sulbactam
 - o tazobactam
 - o avibactam

Amoxicilin+kyselina klavulanová (Amoksiklav, Augmentin) = ko-amoxicilin

- **základní ATB v empirické léčbě u hospitalizovaných:** komunitní a aspirační pneumonie, uroinfekce, chirurgické infekce, žlučových cest, ledvin, inf. měkkých tkání a kůže, inf. vyvolaná anaeroby/smíšenou flórou
- **ambulantní** – při pokousání psem/člověkem
- **profylaxe v chirurgii**
- užívání při jídle zlepšuje snášenlivost a nemění biol. dostupnost
- zvyšuje toxicitu allopurinolu, metotrexátu a warfarinu

Ampicilin + sulbactam (Unasyn)

- stejné spektrum i užití jako u koamoxicilinu, ale lepší účinnost u nitrobřišních infekcí (gynekologické, traumatické), + *Acinetobacter*

Piperacilin + tazobactam

- nevstřebává se z GIT, vylučuje se močí a žlučí
- spektrum jako u koamoxicilinu + *vyšší účinnost na G- tyčinky (hlavně nefermentující tyčinky a odolnější enterobakterie)*
- u závažných nozokomiálních infekcí (sepsy, septické pneumonie, močové infekce, intraabdominální a gynekologické, infekce měkkých tkání, kostí a kloubů), diabetická noha, dekubitální sepse, febrilní neutropenie
- hodně citlivé na Pseudomonády

- rezistence MRSA (vysoká mortalita)

- 1) **přítomnost genu *mecA*** → kódují PBPs → ↓↓ afinity → je třeba použít jinou skupinu ATB → [Glykopeptidy](#) (aplikace je však rizikovým faktorem pro vývoj VRE)
- 2) **hyperprodukce β -laktamáz** → blokovatelná [kys. klavulonovou](#) či [sulbaktamem](#) → levnější a výhodnější aplikace [co-amoxicilinu](#) či [ampicilin/sulbactam](#)
- 3) mutace genů produkující změněné PBPs

27. CEFALOSPORINY

- β laktamový kruh (kyselina 7-aminocefalosporanovou)
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy buněčné stěny** vazbou na PBPs (jako u penicilinů)
- **baktericidní ATB, závislé na čase ($t > MIC$)**
- p.o. cefalosporiny se dobře vstřebávají z GIT
- vazba na bílkoviny v krvi → extracelulární působení (i.e. zanedbatelné koncentrace → **nepůsobí na intracelulární patogeny**)
- špatně proniká přes nepoškozenou hematoencefalickou bariéru (při zánětech CNS se prostupnost zvyšuje); k léčbě meningitid lze využít ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon
- vylučováno převážně **ledvinami** – tubulární sekrecí nutno upravit dávkování u pacientů s těžší renální insuficiencí
 - x Cefoperazon a ceftriaxon vylučován převážně biliární cestou
- nejsou metabolizovány P450, interakce s jinými léčivými jsou tedy vzácné
- v těhotenství a v době laktace je podávání bezpečné (i když pronikají placentou)

Spektrum:

- I. generace – stafylokoky, streptokoky a některé G- bakterie (G- střevní tyčinky)
- II. generace - širší účinek na G- bakterie a jsou odolnější vůči beta-laktamázám
- III. generace – výrazný účinek na G- bakterie a značnou odolnost vůči beta-laktamázám. Účinek na G+ bakterie je však poněkud nižší
- IV. generace – zesilují účinek na G- bakterie, ale současně i na G+ bakterie, zesílený účinek na pseudomonády

Rezistence

- vzniká pomalu a postupně (penicilinový typ)
- primární u **Listerií** a **Enterokoků** (na rozdíl od penicilinů) a **Legionell**
- nepůsobí na intracelulární mikroby (**Chlamydie**, **Mykoplasmata**)
- **inaktivační enzymy β laktamázy** – štěpí β laktamový kruh (oproti penicilinům jsou však vůči nim stabilnější)

Nežádoucí účinky

- toxicita je nízká, spolu s peniciliny představují jedny z nejbezpečnějších ATB
- **intolerance k alkoholu (cefoperazon)**
- **alergické kožní reakce** – méně časté než u penicilinů
- zkřížené reakce – díky podobnosti struktury penicilinů a cefalosporinů se u pacientů alergických na jednu skupinu látek může projevit zkřížená reakce (podání posoudit dle závažnosti předchozí alergické reakce na peniciliny či jiný cefalosporin – nebyla-li zprostředkována IgE → považováno za bezpečné)
- leukopenie, trombocytopenie (zejm. cefoperazon, významné u rizikových pacientů – starší lidé, podvyživení, pacienti s renální insuficiencí)
- po i.v. podání mohou nastat tromboflebitidy
- vysoké dávky – nekrózy tubulů – **pozor na kombinaci s aminoglykosidy a kličkovými diuretiky – nefrotoxicita!!!**

1. GENERACE

- streptokoky, pneumokoky, stafylokoky
- některé komunitní G- tyčinky – *E.coli*, *Proteus*
- ne enterokoky, listerie, G-, anaeroby, *Haemophilus* a *Moraxella* NE

Indikace

- infekce kůže a měkkých tkání (!ne kousnutí zvířetem)
- nejsou léky první volby, alternativa penicilinu u streptokokových infekcí při alergiích
- profylaxe v chirurgii, kde očekáváme strep. a staf. etiologii (ortopedie, kardiochir., neurochir.)
- nevhodné: endokarditidy, osteomyelitidy, sepse

Cefazolin – i.v.

- spektrum: *S. aureus*, KNS, streptokoky, pneumokoky
- použití: inf. kůže a měkkých tkání, kostí, kloubů, náhrada PNC při alergiích, chirurgická profylaxe (ne abdominální a pánevní)
- NÚ: alergie, GIT obtíže, vysoké dávkování – křeče
- interakce s warfarinem a heparinem, pozor na nefrotoxické léky

Cefadroxil – p.o.

- použití: infekce kůže a měkkých tkání (streptokoky, stafylokoky), streptokoková faryngitida/spála (jako alternativa), otitidy (nepůsobí ale na hemofily a moraxely), nekomplikované infekce moč. cest (*e.coli*, *klebsiella*, *proteus*)

Cefalotin, Cefalexin, Cefaclor – v ČR zrušena registrace

2. GENERACE

- jako 1.gen. (slabší účinek na G+); běžné G- (*E.coli*, *klebsiely*, *H. influenzae*, *moraxely*, *gonokoky*)
- NE! enterobakterie s inducibilní rezistencí (enterobakter, *morganely*, *serracie*), G-neferentující tyčinky

Indikace

- respirační a ORL infekce (pneumokoky, hemofily...)
- lehké až středně těžké inf. močových cest nebo žlučových cest
- podobné spektrum jako u chráněných aminoPNC (tzn. ko-aminoPNC)
- nevhodné: těžké infekce, sepse, rezistentní a nozokomiální patogeny
- nejsou léky první volby

Cefuroxim – i.v., Cefuroxim-axetil – p.o.

- spektrum: jako I. gen. + moraxely, hemofily, odolný vůči **základním** β -laktamázám
- cefuroxim-axetil – lepší vstřebávání s jídlem
- použití: streptokokové faryngitidy (zbytečně silné atb – lepší dát s užším spektrem), otitidy, sinusitidy, akutní exacerbace chronické bronchitidy, komunitní pneumonie (doléčení-p.o.), nekomplikované infekce kůže (streptokoky, stafylokoky), nekomplikované močové infekce, časná borelióza (p.o.)

Cefprozil – p.o.

- indikace: infekce HCD, akutní exacerbace chron. bronchitidy, nekomplikované infekce kůže (stafylokoky)

3. GENERACE

- silnější účinek na **G- střevní tyčinky**, účinek na **G+ slabší**
- **Základní:** dobře pronikají přes HEB, nepůsobí na pseudomonády
- **Protipseudomonádové.:** vysoká účinnost na G- a pseudomonády, nižší aktivita proti G+
- **S inhibitory β -lakt.:** nejsou spolehlivé proti širokospektr. β -laktamázám a karbapenemázám

Indikace

- závažné infekce a sepse způsobené komunitními patogeny
- infekce CNS (indikace – meningitidy a sepse neznámého původu)
- nevhodné: nozokomiální nákazy

Cefpodoxim-proxetil – p.o.

- stabilnější proti β -laktamázám, ne však ESBL a AmpC
- podávat po jídle, nesmí antacida a PPI
- použití: jako cefuroxim-axetil, *amb. léčba akutních respiračních bakteriálních infekcí (ATB politika=lze použít, ale v rámci ATB politiky o snižování rezistence není použití vhodné)*, ambulantní doléčení pyelonefritid

Cefixim – p.o.

- podobný ceftazidimu, méně G+, více G-
- spektrum: **streptokoky, pneumokoky**, G-,
- **NE stafylokoky, enterokoky, G- neferm.tyčinky, anaeroby**
- použití: respirační infekce, infekce močových cest a kapavka, doléčení urosepsí

Cefotaxim – i.v.

- G+, G-, odolnější G- jsou hraničně citlivé
- průnik do CNS slabší (stačí pro léčbu neurosyfilis a neuroboreliózy, meningitidy způsobené pneumokoky, meningokoky a hemofily)
- **první volba:** počáteční empirická léčba meningitidy, meningitidy způsobené hemofily nebo pneumokoky
- použití: sepse, meningitidy, respirační infekce, infekční endokarditidy (HACEK), nitrobrššní infekce, infekce močových cest, inf. pojiva, gonokokové artritidy, hemofilové epiglottitidy, neuroborelióza, neurosyfilis
- nevhodný: stafyl. infekce, bakt. s inducibilní AmpC (enterobakter, citrobacter., providencia, serracie), pseudomonády a G- neferm. tyčinky, febrilní neutropenie

Ceftriaxon – i.v.

- dlouhý biologický poločas, spektrum jako cefotaxim
- NÚ: precipitace ve žluči, vazba na albumin => nevhodné při hyperbilirubinémii a u novorozenců
- nedávat do roztoku s vápníkem

Cefoperazon – i.v., Cefoperazon+sulbactam - i.v.

- spektrum: **G+ jako cefotaxim, G- kromě Acinetobacter, Burkholderia, Stenotrophomonas, Pseudomonas aeruginosa (PSAE)** hraniční
- NÚ: jako ostatní + antabusový
- použití: sepse, febrilní neutropenie, infekce břicha a malé pánve, infekce močových cest, **biliární inf.** (vylučování touto cestou), pojivové inf., **jaterní abscesy a infekce žluč. cest**

Ceftazidim a Ceftazidim+avibactam

- silný protipseudomonádový cefalosporin, nízký účinek proti G+ a anaerobům
- přír. rezistence: **Stenotrophomonas sp.**
- použití: G- sepse, febrilní neutropenie, hnisavé meningitidy, inf. dolních cest dýchacích, ventilátorové pneumonie, infekce moč. cest
- u smíšených infekcí kombinovat s metronidazolem nebo vankomycinem

Ceftolozan+tazobactam

- spektrum: enterobakterie a Pseudomonas (nejsilnější β -laktam na P. aerug.),
- ne **G+ a anaeroby**
- použití: komplikované nitrobrššní infekce, kompl. infekce moč. cest a pyelonefritidy, závažné pseudomonádové infekce

4. GENERACE

- G+ jako 1. generace a G- stejně nebo více než 3. generace + odolnost proti AmpC β -laktamázám

Indikace

- záložní, širokospektré, sepse, febrilní neutropenie
- ne: enterokoky, MRSA, ESBL G- bakterie, většina anaerobů

Cefepim

- nejširší spektrum (G+ i G-), odolný vůči AmpC a některým ESBL
- alternativa karbapenemů, dobrý průnik do tkání i CNS
- NÚ: neurotoxicita při vyšších dávkách, antabusový
- použití: u febrilní neutropenie, sepse, meningitidy, těžké komunitní pneumonie, osteomyelitidy, komplikované infekce moč. cest, gynekologické a břišní infekce (+metronidazol)

5. GENERACE

- proti MRSA

Ceftarolin-fosamil

- zvýšená účinnost proti G+ (MRSA a *rezistentní pneumokoky*), G- jako 3. generace
- použití: komunitní pneumonie a komplikované infekce kůže a měkkých tkání

28. KARBAPENEMY A MONOBAKTAMY

KARBAPENEMY

Charakteristika

- vysoce účinná **beta-laktamová ATB** s nejširším spektrem účinnosti (spojují v sobě účinek penicilinů a širokospektrých cefalosporinů- na rozdíl od nich vykazují postantibiotický efekt (PAE) až 4h)
- **silně baktericidní, závislé na čase**
- výhradně podání **i.v.** (špatná p.o. absorpce)
- vylučovány **ledvinami** (snížit dávkování u renální insuficience); koncentrace i ve žluči
- **dobře pronikají do tkání** včetně likvoru

Spektrum účinků:

- nejširší spektrum z β -laktamů
- G+, G-; aeroby i anaeroby (i Acinetobacter), včetně beta-laktamázy produkující bakterie
- Působí na **pseudomonády** (existují ale i primárně rezistentní kmeny) a penicilin rezistentní *S. pneumoniae*.
- Stále si zachovávají dobrý účinek na **enterobakterie produkující ESBL**
- **rezistentní – MRSA, Enterococcus faecium, Stenotrophomonas maltophilia, Aeromonas sp., Lactobacillus sp., mykoplasmata a chlamydie !!!**
- imipenem více na G+ a meropenem více na G-

Nežádoucí účinky:

- alergie, cefalea
- GIT potíže - nauzea, vomitus, průjem
- flebitidy, křeče, elevace jaterních enzymů

Indikace:

- **ZÁLOŽNÍ ATB**, léčba polymikrobiálních infekcí, infekcí způsobených rezistentními organismy na ostatní betalaktamová ATB,
- Uplatňují se v léčbě infekcí vyvolaných nemocničními multirezistentními kmeny, u těžkých infekcí vyvolaných směsí aerobů a anaerobů
- febrilní neutropenie
- bakteriální meningitidy (nejednotné názory) – meropenem schválen od 3 měsíců věku, imipenem ne

Imipenem/cilastatin (Tienam)

- samostatně se odbourává v ledvinách a je pro ně toxický → cilastatin inhibuje daný enzym a snižuje nefrotoxicitu
- Může způsobit křeče – nelze ho použít u neuroinfekcí
- neužívat u selhání ledvin
- Široké spektrum, lépe však účinkuje na grampozitivní koky.
- Snižuje funkčnost valproátu a nesmí se užívat s ganciklovirem (křeče)

Meropenem

- novější karbapenem, nemusí se kombinovat s cilastatinem (odolný vůči odbourávání v ledvinách), malá nefrotoxicita
- spektrum obdobné jako imipenem
 - o slabší účinky na G+ bakterie
 - o silněji na *Pseudomonas aeruginosa*!!!
- proniká skrze meningy, vhodný pro léčbu meningitid
- indikovány i k léčbě akutní pankreatitidy
- určeny k léčbě infekcí způsobených *Klebsiella pneumoniae*

Ertapenem

- neúčinkuje na G- nefermentující tyčinky
- delší biologický poločas (lze využít u amb. léčby dekubitů a diabetické nohy)

MONOBAKTAMY

- Beta-laktamové, řetězec podobný ceftazidimu => podobný účinek
- baktericidní
- Spektrum: pouze G-

Aztreonam

- spektrum
 - o **pouze G-:** *neisserie*, *hemofily*, *enterobakterie*, G- neferm. tyčinky, *pseudomonády*
- Špatná resorbce p.o., proto se podává pouze parenterálně
- Proniká dobře do tkání kromě mozkomíšního moku
- vylučuje se ledvinami, žlučí
- Není nefrotoxický
- vyzkoušen v léčbě uroinfekcí, kůže, dýchacích cest, febrilní neutropenie
- užíván v klinických studiích
- V ČR registrován pouze k **inhalačnímu použití pro pacienty s CF při chronické pseudomonádové infekci**

29. CHLORAMFENIKOL A TETRACYKLINY

CHLORAMFENIKOL

Charakteristika

- získaný ze *Streptomyces venezuelae*, v současné době se připravuje synteticky
- v dnešní době se nepoužívá, jen ve výjimečných situacích, má mnoho nežádoucích účinků. Použije se jen jako ATB poslední volby, jinak je to postup non lege artis.
- primárně **bakteriostatický**, při vyšších koncentracích působí i baktericidně
 - o Inhibuje funkci m-RNA (blokuje spojení s ribozomy, protože se váže na receptorové místo 50S podjednotky)
 - o **silně inhibuje proteosyntézu**
- vysoce lipofilní látka pronikající do buňky pasivní difúzí.
- dostupný jako sukcinát (i.v.) a palminát (p.o.) – v ČR není p.o. registrován
- velmi dobře proniká do tkání a likvoru, přechází placentou a i do mateřského mléka
- Je metabolizován játry a vylučován ledvinami
 - o v játrech konjugace s kys. glukuronovou - nutná redukce dávky u pacientů s jaterním selháním
- interakce s fenobarbitalem, rifampicinem – indukují jaterní enzymy – zvýší se metabolizace chloramfenikolu; nelze podávat léky tlumící činnost kostní dřeně
- **záložní** ATB (pro svou toxicitu se nepodává a proto na něj není vyvinuta rezistence)
- jeho použití je vždy podloženo stanovením citlivosti
- rezistence
 - o plasmid kódující acetyl-transferázu mění chloramfenikol na neúčinnou látku
 - o mutace 50S ribozomální podjednotky
 - o změna permeability membrány
 - o někde zaznamenána rezistence tyfových *Salmonel* a *Shigel*

Spektrum účinku

- široké, **G+** i **G-** bakterie; většina anaerobů, spirochet i atypických agens
- silně účinný na *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *salmonely*
- *streptokoky* a *stafylokoky* (většina)
- působí i na intracelulárně uložené bakterie (např. *chlamydie*, *mykoplazmata*, *rickettsie*)
- Působí i na anaeroby jako je *Bacteroides fragilis*

Indikace:

- použití je vyhrazeno pouze pro těžké infekce vyvolané citlivými mikroby, které nelze léčit jinými, méně toxickými antibiotiky
- **záložní** - tyfus, paratyfus, pertuse, parapertuse (1. makrolidy), meningitidy (1. volba jsou stejně III. cefalosporiny), mor, antrax, septické salmonelózy, Infekce způsobené *H. influenzae* (meningitis, epiglottitis nebo pneumonie) se závažným průběhem
- lokálně (infekce oka) nebo v dermatologii jako součást krémů proti akné
- Inoperabilní mozkové abscesy (tam se možná může použít) – je to smrtelná diagnóza, jestli pacienta zabije absces, nebo ATB, je už jedno

Nežádoucí účinky

- dyspeptické potíže (jako u všech širokospektrálních)
- poškození krvetvorby
 - reverzibilní - závislé na dávce
 - ireverzibilní, na dávce nezávislá aplastická anémie
- Gray baby syndrom – šedá cyanóza u novorozenců, kůže se zbarví do šeda. Není vyvinut glukuronidázový detoxikační systém – dochází k akumulaci chloramfenikolu. Syndrom je charakterizován hypotenzí, hypoperfuzí orgánů, rozvine se kolaps a šok.
- alergické reakce (vzácné 0,5 – 1,5 %)
- superinfekce
- neurotoxicita (např. n. opticus), může interferovat s imunitním systémem (neaplikovat při očkování)

Kontraindikace

- gravidita, novorozenci, těžší jaterní insuficience, některé krevní choroby (např. aplastická anémie)

TETRACYKLINY

Charakteristika:

- Primárně bakteriostatická antibiotika
 - Inhibují proteosyntézu vazbou na 30S podjednotku (znemožňují v bakteriích vazbu tRNA (triplet AMK) na komplex mRNA)
- složení: 4 lineárně fúzované aromatické kruhy
- Účinek závislý na době trvání koncentrace ATB v těle nad MIC
- PAE 2-4 hod
- malý protizánětlivý účinek
- řada bakterií rezistentní na tetracykliny – podkladem je změněná prostupnost zevní membrány, ochrana ribosomů zvláštními proteiny, aktivní vyčerpávání (efflux) z buňky. Příslušné geny jsou často přenášeny pomocí transpozonů. Za rezistenci je zodpovědné jejich užívání jako stimulátorů růstu u jatečných zvířat.
- Reagují s dvojmocnými kationty za tvorby chelátů
 - tyto komplexy jsou antibioticky neúčinné
 - nepodávat s antacidy ani nezapíjet mlékem, nepodávat s léky obsahující Ca a Mg (snižují vstřebávání), nejlépe podávat na lačno
 - na základě těchto komplexotvorných vlastností se kumulují v tkáních s vysokým obsahem vápníku – kosti, zuby
- lipofilní, průnik přes biol. bariéry, vstřebávají se z GIT, dobrý průnik do tkání, buněk a sliznic
- penetrují do kostí a zubů, přes placentu do plodu, do mléka → kontraindikace v těhotenství a laktaci!!!
- vylučování ledvinami, žlučí i střevní sekrecí

Kontraindikace

- děti do 8 let (poruchy kostí a zubů)
- v těhotenství a laktaci
- insuficience jater a ledvin (s určitými výjimkami)
- pankreatitida
- interagují s β -laktamy – nekombinovat je

Nežádoucí účinky

- GIT potíže – nauzea, průjem v důsledku poruchy mikroflóry
- poruchy srážlivosti krve (nedostatek vit. K vymícením E. coli)
- hepatotoxický účinek, pankreatotoxický
- poškození zubů a kostí (u dětí zejména) – žluté až šedé zbarvení, proto jsou kontraindikovány u dětí do věku 8 let; zvýšení kazivosti zubů + poruchy růstu dlouhých kostí
- superinfekce mikroorganismy nepatřícími do spektra tetracyklinů (**kandidy, stafylokoky, klostridie**)
- fotosenzibilizace – zvýšení citlivosti kůže na světlo a UV záření
- syndrom vyklenuté fontanely (benigní likvorová hypertenze),

Spektrum účinků

- široké, ale užívají se na **atypické bakterie**, působí i na **intracelulárně uložené bakterie**
- **spirochety (borrelie), mycoplasmy, chlamydie, rickettsie, brucely, francisely, yersinie...** (G- a G+ jak které), někteří **prvoci**
- Hlavní indikace - **chlamydiové a mykoplasmové infekce, Lymská borelióza**
- Přirozená rezistence – **pseudomonas, proteus, některá mykobakteria (M. avium-intracelulare)**
- Rezistence - **mnoho kmenů G+ koků (stafylo-, strepto-, pneumokoků) gonokoků a většina G- anaerobních tyčinek**

1. generace

Tetracyklin - p.o., prvotní klasický tetracyklin, už se nepoužívá

Oxytetracyklin – rolitetracyklin (i.m. či i.v. podání)

2. generace

Doxycyklin - p.o., i.v.

- dobrá absorpce z GIT (p.o.), nedávat s mlékem nebo antacidy
- dobrý průnik do tkání kromě CNS
- vyloučení žlučí a močí
- NÚ: GIT intolerance, kandidové superinfekce, fotodermatitida, alergie...
- Interakce: zesiluje účinek warfarinu MTX, digoxinu, PAD, cyklosporinu A
- **použití: intracelulární patogeny, mykoplasmy, chlamydie, ureaplasmata, spirochety (borrelie), anaeroby**

- **indikace:** atypické pneumonie, infekce GIT, urogenitální infekce, STD (kapavka), zoonózy, cholera, profylaxe antraxu, těžké formy akné
- **kontraindikace** - U DĚTÍ DO 8 LET, TĚHOTNÝM A KOJÍCÍM!!!

3. generace

Tigecyklin – i.v.

- glycylycyklin odolný vůči efluxním pumpám, působí i na nozokomiální patogeny (MRSA, VRE, ESBL a AmpC patogeny)
- málo se vstřebává z GIT (použití i.v.)
- proniká do tkání, kumuluje se v nich a v polymorfonukleárech
- vylučování žlučí, stolicí a močí, NÚ jak ostatní tetracykliny
- použití: komplikované infekce kůže a měkkých tkání, komplikované intraabdominální infekce, subakutní smíšené infekce vyvolané nozokomiálními kmeny, nozokomiální pneumonie
- je bakteriostatický => nevhodný pro léčbu akutní těžké sepse
- nevhodný též pro empirickou léčbu u febrilní neutropenie (kvůli PSAE)

30. MAKROLIDY A LINKOSAMIDY

MAKROLIDY

Charakteristika:

- velmi dobře tolerována, s minimem nežádoucích účinků
- bakteriostatické, inhibují proteosyntézu (reverzibilní vazba na 50S podjednotku ribozomu)
- závislé na čase (kromě teliromycinu)
- aktivita vyšší při alkalickém pH, omezená stabilita v kyselém prostředí
- dobrý průnik do tkání a sekretů (povrchy sliznic), ne však do CNS, pronikají placentou
- metabolizují se v játrech přes CYP450
- vylučují se do žluči, enterohepatální oběh
- netoxická, lze podat malým dětem, gravidním (těm kontraindikován klaritromycin a erytromycin-estolát)
- Interakce: inhibice jaterních cytochromů zejm. CYP3A4 (nejvíc ERY a KLA)

Rezistence:

- **MRSA, enterobakterie, nefermentující G- tyčinky typu pseudomonád**
- velmi nepříznivá je skutečnost, že používání makrolidů zvyšuje rezistenci rodu *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu. Tento nárůst může mít explozivní charakter a za hlavní důvod se dá považovat selekční tlak makrolidů, které jsou v řadě případů zbytečně aplikovány. Jedním z řešení je mimo jiné důsledná aplikace penicilinu jako léku I. volby u akutních tonsilofaryngitid.
- zatím nebyl v celém světě zaznamenán ani jediný případ rezistence *S. pyogenes* na penicilin (????)
- závažnost zvyšující se rezistence rodu *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu je značná – protože právě makrolidy jsou alternativními léky u komunitních infekcí u pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny.

Nežádoucí účinky:

- Špatná GIT tolerance – váže se na receptor pro motilin; emetický a **prokinetický** efekt
- srdce – erytromycin má vliv na **prodlužování QT intervalu** (zejm. v kombinaci s astemizolem, terfenadinem) vede až ke komorovým tachyarytmiím “torsade de pointes”
- hepatotoxicita, ototoxické (až reverzibilní ztráta sluchu) - vzácně
- Inhibice CYP450 – zvýšení koncentrací léčiv v těle metabolizovaných tímto enzymem (antiarytmika, theofylin, ergotamin, midazolam...)

Kontraindikace:

- Je lépe nepodávat makrolidy u pacientů se sníženou funkcí jater

Spektrum účinků:

- především G+, včetně anaerobů
- G- kultivačně náročné bakterie (bordetely, legionely, kampylobaktery, helikobaktery, hemofily, *Moraxella catarrhalis*)
- atypické bakterie (mykoplasmata, chlamydie), spirochety, některá mykobakteria (komplex *Mycobacterium avium-intracellulare*), rickettsie
- slabší účinek i na prvoky ze třídy kokcií (*Toxoplasma*, *Plasmodium*)
- **REZISTENTNÍ:** enterobakterie, g- neferm. tyčinky, enterokoky, *M. tuberculosis*, nokardie, některé stafylokoky, pneumokoky, gonokoky a hemofily

Indikace:

- K primární indikaci makrolidů jsou vhodné chlamydiové, mykoplasmové, legionelové a kampylobakterové infekce
- při prokázané nebo pravděpodobné atypické etiologii pneumonie se jedná o léky I. volby (taktéž tetracykliny)
- Další vhodnou indikací je Lymská borelióza
- Alternativní antibiotika u komunitních infekcí dýchacích cest pacientů s alergií na peniciliny

- urogenitální a pohlavní infekce (LV u chancroidu)
- **LV1: pertuse, difterie, legionelóza, chlamydie a mykoplasmata u dětí, inf. vyvolané *Campylobacter jejuni*, toxoplasmóza v graviditě**
- kombinovaná léčba helikobakterových a mykobakteriálních infekcí
- nevhodné pro sepsi a život ohrožující infekce

ESKAR ☺

1. generace

Erytromycin - p.o., i.v.

- registrován v ČR **pouze lokálně v dermatologii na akné**
- omezené vstřebání z GIT, časté lékové interakce, zvýšeně GIT obtíže, vysoká rezistence, nestabilní v kyselém prostředí

Spiramycin - p.o.

- udává se v IU, účinnost na hemofily a mykobakterie je nedostatečná, ale účinnější na *Mycoplasma hominis* a *Toxoplasma gondii*
- použití zejména u gravidních a u dětí (dobrá snášenlivost), toxoplasmózy a kryptosporidiové infekce
- **LV1 u toxoplasmózy těhotných** (nelze použít pyrimetamin se sulfadiazinem)

2. generace

Klaritromycin (Klacid) – p.o., i.v.

- lepší vstřebání z GIT, menší rozsah metabolizace v játrech, vazba na plazmatické bílkoviny, dobrý průnik do tkání vyjma CNS
- NÚ: GIT obtíže, vzácně neurotoxicita, elevace aminotransferáz, prodloužení QT intervalu
- **indikace:** tonzilofaryngitida (při alergii na PEN), sinusitida, mezotitida (otitis media acuta), akutní exacerbace chronické bronchitidy, **komunitní pneumonie-atypická agens**, pertuse, legionelóza, Q-horečka, středozevní rickettsiové horečky, kampylobakteriové infekce, v kombinaci u **helikobakterové** infekce a mykobakterií
- dávkování po 12 hodinách, i.v. do velkých žil pomalou infuzí, v graviditě **relativně** kontraindikován (kategorie C dle FDA), u starších a polymorbidních může být méně bezpečný (lékové interakce)

Azitromycin (Sumamed)

- Stačí aplikovat jednou denně – má extrémně dlouhý biologický poločas (2-4 dny).
- azalid, stabilní v kyselém prostředí, zvýšený účinek proti G- (enterobakterie a G-neferm.T stále R!), akumulace ve tkáních
- spektrum: G+koky, hemofily, moraxely, neisserie, bartonely, prevotely, nebakteriální agens (toxoplasma, kryptosporidium, babesia, plasmodium)
- NÚ jako KLA, vylučuje se žlučí, nejnižší lékové interakce
- **použití: respirační infekce** (tonsilofaryngitidy při alergii na PEN, kom. pneumonie), STD, akné, pertuse, trachom, infekce vyvolané *Mycobacterium avium* complex, nevhodný k léčbě infekcí krevního řečiště

Roxitromycin (Rulid)

- vyšší stabilita v kyselém prostředí, pomalejší průnik do tkání, slabší než KLA
- použití: infekce způsobené velmi citlivými bakteriemi (resp. a kožní streptokokové infekce), dlouhodobá profylaxe revmatické horečky nebo recidivy erysipelu

LINKOSAMIDY

Charakteristika

- inhibují bakteriální proteosyntézu, působí na ribozomy, bakteriostatický účinek
- per os se dobře vstřebávají
- výborný průnik do kostí i abscesů, proniká i do polymorfonukleárů a makrofágů
- **nedostává se do likvoru** (ani při narušené HEB)!!!, prostupuje snadno **placentární bariérou** a dostává se i do mléka
- netoxické, lze použít i v graviditě

Nežádoucí účinky

- GIT obtíže, alergie, vaginální a střevní dysmikrobie + riziko klostridiové kolitidy (nevhodné pro děti do 3 let),
- mohou potencovat myorelaxancia
- riziko vzniku **pseudomembranózní enterokolitidy** (0,1-10%) – *Clostridium difficile* je resistantní, může se pomnožit po vybití ostatních mikrobů

Spektrum účinků:

- Grampozitivní (včetně penicilinrezistentních stafylokoků) a anaerobní bakterie včetně pár gramnegativních rodů Bacteroides, Prevotella a Fusobacterium (mohou být rezistentní!)
- účinkují i na některé prvoky (Babesie, Plasmodia, Toxoplasma).
- neúčinné na enterokoky, atypické bakterie, G- bakterie, enterobakterie, *C. difficile*

Indikace:

- streptokokové a stafylokokové infekce (především **osteomyelitidy**)
- **anaerobní** a smíšené infekce
- Jsou vhodné na bakterie produkující toxiny, protože inhibují proteosyntézu
- infekce DÚ, kůže, aspirační pneumonie, infekce měkkých tkání, kloubů, **osteomyelitidy!**
- nejsou příliš vhodné pro léčbu sepse nebo perakutních infekcí vyjma s produkcí toxinů (tam použít se stěnovými ATB)
- aktinomykóza
- Stafylokokové infekce (především osteomyelitidy, infekce kůže a měkkých tkání, erysipel)
- Chronická sinusitida způsobená anaerobními organismy.
- Stomatologické indikace, infekce v dutině ústní - parodontální absces, chronická tonzilitida
- infekce intraabdominální (peritonitida, absces) a pánevní

Kontraindikace:

- Myastenia gravis

Linkomycin – i.v., p.o., obsolentní, již se nepoužívá

Klindamycin – i.v., p.o.

- anaeroby, protozoa, G+ bakterie
- průnik do tkání kromě CNS, koncentrace v leukocytech
- metabolizace v játrech, vyloučení 1/3 močí a 2/3 stolicí
- **indikace:** ORL infekce (chronická či recidivující tonsilitida, odontogenní infekce, aktinomykóza), vaginóza, difterie, pneumonie, infekce kůže a měkkých tkání, **osteomyelitis**, plynatá sněť, septické artritidy, abscesy, nekrotizující fasciitida lze i malárie, babesioza, pneumocystová pneumonie a mozková toxoplazmóza
- Proti aerobním infekcím klindamycin představuje alternativní léčbu, v případě, že jiné antimikrobiální přípravky jsou inaktivní nebo kontraindikované (např. v případě alergie na peniciliny)

31. AMINOGLYKOSIDY

Charakteristika:

- Přirozeně produkovány druhy *Streptomyces* a *Micronaspora*
- Baktericidní, účinek závislý na maximální dosažené koncentraci
- Musejí se podávat parenterálně – per os se nevstřebávají, v GIT působí lokálně
- Jsou to hydrofilní látky špatně pronikající přes buněčnou membránu, málo se vážou na plazmatické bílkoviny, nesnadno prostupují do buněk, proto se málo metabolicky destruuje a z velmi vysokého podílu se eliminují glomerulární filtrací
- Špatně se dostávají do tkání a až na amikacin do likvoru nepronikají vůbec, nevstupují intracelulárně
- bakterie je přijímají aktivním transportem, transport je závislý na O₂ => proto **nepůsobí na anaeroby**
- buněčná stěna je pro ně překážkou = větší účinnost v kombinaci s β -laktamy, které stěnu ničí
- nemetabolizují se, vylučují se pouze glomerulární filtrací ledvinami, při těžších poruchách ledvin se musí jejich dávkování redukovat (kumulace v organismu → ↑toxicita)
- Všechny mají obdobnou strukturu a mechanismus účinku: zasahují do translačních procesů na ribozomech.
 - o nižší koncentrace – chybné kódování – vazbou na jednotku 30S způsobí „nesprávné čtení“ mRNA (projev se především na rostoucích bakteriích – bakteriostatický efekt)
 - o vyšší koncentrace – inhibice normální proteosyntézy, tvorba falešných bílkovin = porušení permeability cytoplazmatické membrány (baktericidní efekt)
- celodenní dávka AG podaná jednorázově dosahuje stejného léčebného efektu jako její rozdělení na několik dávek dílčích během 24 hodin a zároveň redukuje výskyt toxických účinků;
- klinický význam AG je velký z důvodu jejich širokého spektra účinku, zahrnujícího hlavně **G-**bakterie (včetně **nozokomiálních kmenů**)
- v současné době nejužívanější antimikrobní preparáty, nízká cena
- jsou většinou pacientů dobře snášeny

Nežádoucí účinky

- **ototoxicita**
 - o neurotoxicita vůči VIII. hlavovému nervu (n. vestibulocochlearis)
 - o incidence 0-50%
 - o závratě, tinitus → ztráta sluchu
 - o nejprve postihuje vnímání tónů o vysoké frekvenci, později i o nízké
 - o může být akutní nebo chronická (50% ireverzibilní)
 - o **nekombinovat s dalšími ototoxickými léky!!! (furosemid)**
- **nefrotoxicita** – reverzibilní poškození renálních tubulů; až nekróza tubulů, závislá na době a ne na koncentraci, kumulativní toxicita, čím kratší léčba, tím líp
- účinek a toxicita úzce korelují s plazmatickými koncentracemi → AG mají úzké terapeutické okno → provádí se monitorování TDM

- ovlivnění neuromuskulární ploténky → myorelaxace – **kurareformní efekt** (inhibice deplece **Ach** z nesynaptických zakončení) → nepoužívat k výplachům dutiny břišní
- **hypersenzitivní reakce** – kontaktní dermatitida

Kontraindikace

- těhotenství, choroby vnitřního ucha, myastenia gravis (aminoglykosidy inhibují neuromuskulární přenos)
- nesmějí se současně podávat v infuzním roztoku společně s peniciliny a cefalosporiny, protože by došlo k chemické reakci mezi kyselinami a zásadami

Bakteriální spektrum

- Již dlouho představují klasickou skupinu antibakteriálních léčiv, zaměřených především na terapii závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčinkami
- G- aerobně rostoucí, G+ jen stafylokoky (na streptokoky a enterokoky pouze v kombinaci)
- ne: **anaeroby, metabolicky neaktivní a intracelulární**
- rezistence – **streptokoky, enterokoky**
- Vykazují velmi dobrý synergický efekt s β -laktamy, čehož se využívá např. k léčbě *pseudomonádových* a *enterokokových* infekcí (ač samotné na enterokoky neúčinkují)
- **Anaerobi** jsou primárně rezistentní!

Indikace

- **závažné infekce (aerobní G- tyčinky)**
- **septické stavy**, **infekce dýchacích cest (pneumonie)**, **nitrobřišní a hepatobiliární infekce**, **infekce CNS**, **endokarditida** (má význam podávat 3krát denně, v jiných indikacích ne), **komplikované a opakující se infekce močových cest**
- v monoterapii pouze u **infekcí močových cest**, jinak v kombinaci (převážně β laktamy)
- k léčbě streptokokových a enterokokových infekcí – **enterokoková endokarditida** ← kombinace s ampicilinem
- **mor** a **tularémie** ← streptomycin či gentamicin
- **brucelóza** ← gentamicin + doxycyklin
- **profylaxe chirurgických výkonů na GIT a UGT** ← gentamicin+ stěnová ATB
- když potřebujeme rychle snížit nálož bakterií (sepsy), posílení stěnového antibiotika
- Léčba enterokokových sepsí:
 - o Kombinace aminoglykosidu a ampicilinu
 - o Nutné stanovení antibiogramu, potvrzujícího citlivost patogenní bakterie na zvolené aminoglykosidové antibiotikum

Rezistence

- Enzymy modifikující aminoglykosidy, hojně rozšířeny u G+ i G- bakterií, a většinou jsou přenášeny plazmidy.
- Snížená permeabilita vnější membrány bakteriální stěny
- Snížený průnik ATB metabolicky aktivní cytoplazmatickou membránou
- Změna ribozomové bílkoviny, čímž se snižuje vazba aminoglykosidu na 30S ribozom.

Rozdělení (SeN GenTlemANa ☺)

Streptomycin – i.m.

- slabší na *Pseudomonas* a G-, zato silnější na mykobakterie a aktinomycety
- antituberkulotikum, mykobakteriózy, enterokoková a strep. endokarditida + zoonózy – tularémie, brucelóza, pasteurelóza

Neomycin

- velmi toxický – jen lokální použití (mastě, kapky, zásypy...), kombinuje se s bacitracinem = framykoin

Gentamicin

- sepsa a závažné infekce v krevním řečišti či dobře prokrvené tkáni
- indikace: závažné infekce vyvolané aerobními G- - sepsa, pneumonie (***Pseudomonas, Klebsiella***), abdominální a močové infekce, endokarditida a neonatální meningitida
- častá rezistence nosokomiálních patogenů, ale LV (lék volby) u komunitních infekcí
- kombinace s betalaktamy, nejčastěji používaný aminoglykosid
- neúčinný na mykobakterie a nokardie

Tobramycin

- silný účinek na PSAE – v ČR pouze k inhalaci

Amikacin

- záložní antibiotikum, vyhrazen pro nozokomiální nákazy rezistentní na gentamicin
- lze i na mykobakterie a nokardie

Netilmicin - není v ČR

32. POLYPEPTIDY, GLYKOPEPTIDY A RIFAMPICIN

POLYPEPTIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- rozvětvené cyklické polypeptidy
- nejdůležitější v této skupině jsou polymyxiny.
- díky svým volným aminoskupinám působí jako kationické **DETERGENTY** a rozrušují tak fosfolipidovou vrstvu cytoplazmatické membrány = baktericidní
- rezistence pak vzniká na základě zhoršeného průniku zevní membránou
- **spektrum - jen gramnegativní bakterie**, včetně *Pseudomonas aeruginosa*
- Neúčinkují na rod *Proteus*, *Morganella*, *Providentia*, *Serratia*
- Mají velkou molekulu – špatně difundují tkáněmi (nepronikají do CNS)
- nevstřebávají se v GIT – lokální použití

Nežádoucí účinky

- Jsou výrazně nefrotoxické a neurotoxické
- Mohou se vyskytnout parestézie, závratě či anafylaktický šok
- Zvyšuje účinek periferních myorelaxancií

Polymyxin B

- natolik toxický, že je jen **lokální** ATB (oční kapky a masti, vaginální tobolky)
- spektrum jako kolistin
- kombinuje se s neomycinem

Kolistin = Polymyxin E

- způsobuje dezintegraci membrány u množících se i stacionárních bb
- spektrum: G- aerobní tyčinky (i multirezistentní)
- i.v. - nezměněný v moči → léčba uroinfekcí vyvolána G- tyčinkami (př. *E. coli*) rezistentními na jiná ATB
- p.o. - k dekontaminaci střeva u neutropenií, nevstřebává se ze střeva (Enterobakterie)
- inhalačně (při infekci G-neferm.T)
- NÚ: nefrotoxita, neurotoxita (až neuromuskulární blokáda (KI u myastenia gravis)
- **použití: záložní ATB, rychlý baktericidní účinek, toxicita; sepse a závažné infekce vyvolané MDR G- bakteriemi**, protože špatně proniká do plic a CNS, lze jej podat topicky

Bacitracin

- především na G+ bakterie, neisserie, hemofily a fusobakterie
- inhibuje syntézu buněčné stěny
- silná toxicita
- pouze k **topickému** podávání
- použití: pyodermie, konjunktivitidy, otitidy
- často kombinován s neomycinem (Framykoin), popř. s polymyxinem B a/nebo kortikoidy

GLYKOPEPTIDOVÁ ANTIBIOTIKA

- baktericidní, na enterokoky spíše statické, závislé na čase
- inhibují syntézu **buněčné stěny** (vážou se na terminální část peptidu (D-alanyl-D-alanin), brání prostorovému zesíťování peptidoglykanu)
 - působí o krok dříve než betalaktamy → nemá smysl je kombinovat
- nemají orální absorpci – pouze i.v. aplikace (**p.o.** účinné na *Clostridium difficile*)
- do likvoru prakticky nepronikají
- vylučování močí
- principy rezistence:
 - výměna D-alaninu za D-laktát nebo D-serin (plazmidy) – geny VanA, B... = VRE, přenos VanA na STAU = VRSA
 - ztluštění peptidoglykanu (přenos na STAU=VISA/hVISA)

Spektrum účinků:

- Pouze G+ bakterie, spirochety.
- Působí zatím i na jinak rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*, *St. epidermis* a *Corynebacterium jeikeium*, na *Enterococcus*. Perorálně podaný účinkuje na *Clostridium difficile*.
- **přírozně rezistentní: laktobacily, Erysipelothrix, některé enterokoky**

Indikace:

- Měly by být používány s etiologickou rolí multirezistentních grampozitivních bakterií (např. MRSA, MRSCN – methicilin rezistentní stafylokoky, enterokoky s rezistencí k ampicilinu) – sepse, infekční endokarditida, katéetrová sepse....
- závažné G+ infekce (**MRSA, E. faecium**, inf. endokarditida, febrilní neutropenie
- Používají se v léčbě pseudomembranózní enterokolitidy

Nežádoucí účinky

- nefrotoxicita
- ototoxita – hlavně vankomycin (opakování: též aminoglykosidy a makrolidy; nefrotoxicita i ototoxita v závislosti od plazm. koncentrace)
- riziko neutropenie a trombocytopenie
- při rychlém podání red man syndrom
 - charakterizovaný zčervenáním obličeje a trupu, návaly horka a svěděním.
 - nejde o alergickou reakci v pravém slova smyslu,
 - silné lokální dráždění na imunologickém podkladě (histaminoliberace – přímé uvolnění histaminu bez účasti IgE)
 - podávání antibiotika není většinou nutné přerušit, stačí zvolnit rychlost infuze
- Nebezpečí vzniku vankomycin-rezistentních enterokoků

- kontraindikace – alergie na glykopeptidová ATB, i.m. podání (riziko nekrózy v místě podání), opatrnost u poruch sluchu, renálních funkcí, v **graviditě** (prokázán průnik 2. Trimestr) a při **laktaci** (proniká do mléka)

Vankomycin

- pomalu baktericidní, nevstřebává se p.o.,
- proniká placentou a do mateřského mléka
- terapeutické monitorování (úzké terapeutické spektrum)
- NÚ: flebitida, alergie, leukopenie, trombocytopenie, red man sy => pomalé infuze!!!), nefrotoxická (reverz.) a ototoxická
- zvyšuje nefro a ototoxicitu, zvyšuje účinek myorelaxancií
- Indikace: infekční endokarditidy, stafylokokové sepse, febrilní neutropenie (v kombinaci), enterokokové infekce, infekce cizorodých materiálů, i.t. nebo i.vent. léčba meningitid, p.o. léčba klostridiové kolitidy, MRSA a *E. faecium* infekce
- primární rezistence – *Lactobacillus*, *Erysipelothrix*, některé enterokoky – zmíněné mikroby obsahují místo terminálního alaninu na polypeptidových prekurzorech jiné molekuly
- rezistence existuje v různých fenotypických formách: (u VRE – VanA, VanB, VanC)
 - van A – vysoce rezistentní, přenášení konjugací
 - van B – různě vysoká rezistence
 - van C – nízký stupeň rezistence – **vrozené** u *E. galinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*

Teikoplanin

- lipofilnější, delší eliminace než VAN
- spektrum jako vankomycin, lepší na enterokoky, strepto a pneumokoky, horší na KNS
- méně NÚ, částečně zkřížená alergie s VAN, menší riziko red man sy=> lze jej podat v krátké infuzi
- nevýhody: nemožnost monitorovat, pomalejší nasycení organismu

RIFAMPICIN

- patří do skupiny ansamycinů společně s rifaximinem a rifabutinem
- **baktericidní**, širokospektrý
 - inhibuje preteosyntézu – vazbou na RNA-polymerasu
- široké spektrum
 - **Mycobakterium tuberculosis** (SIREP ☺) i **M. leprae**!!! Chlamydia, Rickettsie
 - **G+** Stafylokoky, Streptokoky včetně pneumokoka, většina Enterokoků
 - Též i **G-** Neisserie, Hemofily a Legionelly
- **p.o.**, dobře proniká do tkání, likvoru i abscesů (včetně kostí a kloubů, CNS, placenty a mléka).
- Má velkou afinitu k plastům - léčba infekcí z kolonizovaných umělých náhrad kostí, chlopní, katétrů
- vazba na albumin – dialýzou se odstraňuje jen minimální frakce dávky
- metabolizace v játrech a střevě, enterohepatální oběh
- v játrech je induktor CYP450 – může interagovat s jinými léčivými a navodit jejich subterapeutických hladin
- 1 denní dávka
- Indikace:
 - mykobakterie – TBC (*M. tuberculosis*), lepra (*M. leprae*), *M. avium-intracelulare*
 - infekce cizorodého materiálu stafy původu
 - legionelózy, bartonelózy, brucelózy
 - výjimečně, pokud je agens rezistentní na jiná ATB lze i k eradikaci nosičství meningokoka a *Haemophilus influenzae* b
- rezistence vzniká velmi rychle – mutace – pouze a jenom do **kombinace**, protože rezistence se vyvíjí již v průběhu léčby!!!
- NÚ: občas kožní projevy, trombocytopenie, cholestatický ikterus, flu-like syndrome, oranžové (zdraví neškodné) zbarvení moči, potu, slz

33. ANTIMYKOTIKA A LOKÁLNÍ ATB

Antimykotika

- látky, tlumící na různém stupni životní projevy kvasinek a plísní
- lze je rozdělit na:
 - o specifická – zasahují v definovaném místě metabolismu mikromycet
 - o nespecifická – obvykle účinkují i na bakterie, a lze je považovat za antifungálně působící antiseptika
- podle chemické stavby:
 1. azolová
 2. polyenová
 3. echinokandiny
 4. antimykotika jiné chemické struktury – diamidiny, allylaminy, griseofulvin
- podle způsobu podávání:
 - o systémové – léčba systémových a generalizovaných mykóz, léčba mykóz u těžce imunokompromitovaných pacientů (leukémie, AIDS...), léčba chronických a/nebo na lokální ATM rezistentních mykóz, profylaxe u neutropenických pacientů
 - o lokální – léčba akutních mykóz omezeného rozsahu

1. AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA (AZOLY)

- mechanismus účinku: **blokáda fungálního CYP450**
 - inhibice syntézy **ergosterolu**, který je strukturální komponentou buněčné membrány hub
 - zástava dělení
 - **fungistatický efekt** – fungicidní se zpravidla neprojeví (k tomu potřebná dávka by při systémovém podání člověka zabila)
- interakce (značné)
 - ve fázi metabolismu: **inhibice CYP450 3a4** – zvyšují toxicitu statinů
 - ve fázi absorpce: **zvýšené pH zhoršuje jejich absorpci** (pozor na blokátory protonové pumpy, antacida)
- rozdělení látek
 - **imidazoly** – molekula se 2 atomy N v pětičlenném kruhu; použití k lokální aplikaci - mají méně vyjádřenu antifungální specifitu, a tím větší nežádoucí účinky.
 - **triazoly** – jejich heterocyklus obsahuje tři atomy dusíku. Jsou zbaveny některých závažných nežádoucích účinků, jsou vhodné k systémové aplikaci
- Spektrum účinků:
 - účinné proti Dermatofytům, Candidám a Kryptokokům (zejména flukonazol, ale pozor, Candida krusei často i glabrata je rezistentní na flukonazol)
 - Proti Aspergilům účinný vorikonazol (fungicidní), isavukonazol a itraconazol
 - Proti Mukormycetám účinný posakonazol a isavukonazol

- Nežádoucí účinky: **významné jen u imidazolů**
 - Mikonazol – lokální užití, anémie, nepravidelnost počtu trombocytů, tromboflebitidy v místě aplikace => jako systémové ATM se už nepoužívá
 - Ketokonazol – systémové užití - hepatotoxicita (zvýšení hodnot jaterních enzymů ALT a AST), snížená produkce androgenů (antiandrogenní efekt-gynekomastie apod.). Účinky jen přechodné, po ukončení léčby mizí. Také se systémově již nepoužívá.

IMIDAZOLY

- **Ketokonazol** (Nizoral)
 - aplikace: **topicky** (v šampónech na kvasinky)
 - indikace: kožní a podkožní mykózy – *Malassezia*
 - při podání p.o.
 - dobře vstřebatelný z GIT, vysoká vazba na plazmatické bílkoviny a velmi dobrý průnik do tkání biotransformace v játrech, vylučování se stolicí
 - dříve se používal na kvasinky, dnes raději alternativy
 - nově se **systémově už NEPOUŽÍVÁ** kvůli poškození jater
 - NÚ: blokáda syntézy sterolů (gynekomastie, impotence, poruchy menstruace)
 - topické formy mají velmi nízkou systémovou absorpci a mohou být dále používány.
- **Klotrimazol** (Canesten, Candibene, Imacort)
 - pouze **lokálně** (krémy, čípky) k léčbě lokálních mykóz
- **Ekonazol** (Pevaryl)
 - pouze **lokálně** – léčba vaginálních mykóz, mykotické balanitidy

TRIAZOLY

Flukonazol

- širokospektré antimykotikum
- aplikace: **p.o., i.v.**, velmi dobře se v GIT vstřebává, velmi dobrý průnik do tkání
- 30krát vyšší afinita k fúgálnímu CYP450 než k lidskému
- vylučován **ledvinami**
- indikace: LV1 u kandidózy, kryptokokózy; dále kvasinkové infekce **slizniční i systémové** - seps, kryptokoková meningitida
- Candida krusei – prim. rezistence na flukonazol – hematologové pozor!
- možné použití i jako profylaxe mykóz u imunokompromitovaných
- NÚ: nauzea, zvracení

Itrakonazol (p.o.)

- širší spektrum - i na aspergily, jinak obdobné spektrum jako flukonazol
- indikace – systémové, slizniční a kožní mykózy, také profylaxe u imunodeficientních
- Používá se na doléčení aspergilózy, také na flukonazol-rezistentní kvasinky (stejně jako vorikonazol)

Vorikonazol (p.o.)

- léčba invazivních mykóz vyvolaných *asperigily*, kandidy rezistentních na flukonazol – (včetně *Candida krusei*) a infekcí vyvolaných plísněmi rezistentních na amfotericin B.
- téměř úplná absorpce z GIT, dobrá distribuce do tkání, vylučování převážně močí v nezměněné formě
- širokospektrý
- LV1 u invazivní aspergilózy
- NÚ: febrilní neutropenie (po transplantaci)

Posakonazol (p.o.)

- nejnovější
- absorpce z GIT (vyšší s tučnou stravou), vysoká vazba na plazmatické bílkoviny, velmi dobrý průnik do tkání
- LV1 na mukormycety (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*)

2. POLYENOVÁ ANTIMYKOTIKA

- spektrum zahrnuje pouze kvasinky, plísně (NE dermatofyty), a některé prvoky (*leishmanie* a *naeglerie*)
- aplikují se buď **lokálně** (nystatin, pimaricin) nebo **celkově** (amfotericin B)
- polyenová antimykotika jsou značně toxická – dominuje nefrotoxicita a ototoxicita
- mechanismus účinku: vážou se na ergosterol a tak ovlivní permeabilitu buněčné membrány, buněčný obsah uniká z buňky a nakonec buňka odumírá
- vazba léčiva na steroly membrán lidských buněk může vést k toxicitě, i když amfotericin B má větší afinitu k ergosterolu fungálních membrán než cholesterolu lidských buněk.

Natamycin a nystatin

- **fungicidní**
- vysoce toxické – pouze **topické** podání (při kandidóze GIT lze p.o.)
- indikace: slizniční mykózy - vulvovaginální, otomykózy, mykózy GIT

Pimaricin

- **lokální**, vaginální

Amfotericin B

- širokospektré antimykotikum – „zlatý standard systémové antimykotické terapie“
 - o všechny *kandidy* včetně *Candida krusei*, *na Aspergily*, příslušníky rodu *Mucor* a na některé *prvoky*, např. *Leishmanie* a *Naeglerie*. Zásadní význam v léčbě systémových mykóz způsobených *zygomycetami*.
- v klinicky dosažitelných koncentracích působí **fungistaticky**
- ke snížení toxicity se používá v **lipidových komplexech** s fosfolipidovým nosičem (snížení nefrotoxicity)

- mechanismus účinku: porušení integrity buněčné stěny
 - o vazba na ergosterol bun. stěny mikromycet – tvorba pórů a porucha integrity bun.stěny a únik K⁺ z buňky
 - o navíc indukuje tvorbu kyslíkových radikálů, které se peroxidací membránových lipidů podílejí na destrukci membrány
- **indikace: závažné systémové mykózy**
 - o lék volby v léčbě mukormykózy, iniciální kryptokokové meningitidy, závažné histoplazmózy, blastomykózy, kokcidiomykózy aj.
 - o dále invazivní aspergilóza neodpovídající na léčbu azoly
- pouze parenterální podání (p.o. se vstřebává jen minimálně) - **pomalá i.v. infuze** – silně se váže na bílkoviny - špatný průnik do tkání a tělesných tekutin.
- NÚ
 - o akutní: bolesti hlavy, nauzea, zvracení, horečka, slabost, bolesti svalů a kloubů
 - o chronické: **nefrotoxicita** (reverzibilní i ireverzibilní), **anémie** (blokáda produkce erytropoetinu)

3. ECHINOKANDINY A PNEUMOKANDINY

- poměrně nová antimykotika, dost drahá
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy beta-D-glukanu** – základní složka buněčné stěny hub
 - u kandid je důsledkem osmotická nestabilita až lýza buňky – fungicidní účinek
 - u vláknitých hub zástava růstu a větvení hyf, tím se blokuje invazivita růstu vláken a jejich penetrace do okolí – fungistatický účinek
- **spektrum účinku:**
 - především rod *Candida* (včetně kmenů rezistentních k azolům a polyenům)
 - *Aspergillus*, cystické formy *Pneumocystis jiroveci*
 - neúčinný na kryptokoky
- nevstřebávají se z GIT, podávají se i.v.; eliminují se v játrech
- bývají dobře tolerovány, občasné NÚ - zvýšení AST, ALT; dyspepsie, hypokalemie

Mikafungin - echinokandin

Anidulafungin - echinokandin

Kaspofungin - pneumokandin

- o indikace: LV1 v empirické léčbě nemocných s febrilní neutropenií, druhá volba u invazivní aspergilózy,
- o používá se u dospělých pacientů při rezistenci na amfotericin B nebo při nesnášenlivosti předchozích látek
- o NÚ: horečka, flebitida, nauzea, návaly horka
- o aplikace: pouze **i.v.**

4. ANTIMYKOTIKA JINÉ CHEMICKÉ STRUKTURY

Flucytosin (Diamidiny)

- NENÍ V ČR, pouze pro specifický léčebný program
- fluorovaný analog cytosinu
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy RNA**
 - o intracelulárně deaminován na **fluoruracil**, tím inhibuje syntézu RNA
- **nutné užívat v kombinaci**, aby se co nejvíce zabránilo selekci rezistentních mutací, zejména při léčbě kandidózy a kryptokokózy (např. kombinace s amfotericinem B – aspergilové infekce)
- indikace: závažné systémové mykózy, zejm. kandidózy, kryptokokózy, chromomykózy, některé aspergilózy
- kontraindikace: při deficitu enzymu DHD (dochází k akumulaci fluoruracilu, který není degradován)

Terbinafin (Allylaminy)

- širokospektré antimykotikum
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy ergosterolu** – fungicidní účinek
- spektrum: dermatofyty, kvasinky, plísňe (*Aspergillus*), dimorfní houby
- dobrá absorpce po podání p.o., je vysoce lipofilní a keratofilní = koncentruje se v tukové tkáni, v kůži a adnexech; používá se i lokálně
- indikace: onychomykózy, dermatofytózy

Griseofulvin (Benzofurany)

- mechanismus účinku: **destrukce mitotického vřeténka** (denaturace mikrotubulárního aparátu vazbou na tubulin), současně inhibuje proteosyntézu
- obsolentní, v ČR se nepoužívá

5. ANTIMYKOTIKA K LOKÁLNÍMU POUŽITÍ

Ciklopiroxolamin

- mechanismus účinku: **inhibuje syntézu proteinů bun. membrány (=její destrukce)**
- ireverzibilně se váže k bun. stěně, bun. membráně, mitochondriím, ribozomům
- spektrum – fungicidně na dermatofyty, kvasinky, plísňe; je účinný i na některé G- a G+ bakterie, mykoplazmata, trichomonády

Kyselina undecylenová

- součást zinkových mastí a v práškové podobě jako **kožní fungicid**

LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA

- antimikrobní přípravky, používané pro místní aplikaci (např. na kůži, sliznice), event. perorálně aplikovaná antibiotika, která se nevstřebávají z GIT
- k lokální aplikaci jsou vhodné antibiotika, která musí splňovat následující požadavky:
 - primárně baktericidní
 - nesmí mít toxické, dráždivé a senzibilizační účinky
 - nesmějí se vstřebávat do organismu
 - v místě infekce musí vytvořit baktericidní koncentraci
- antibiotika, vhodná pro lokální aplikaci se většinou nepoužívají pro celkové podání pro jejich toxicitu
- pokud je to možné, tak se lokálnímu použití vyhýbáme u ATB, která lze podat celkově, z dvou důvodů:
 - při lokální aplikaci se mohou vstřebávat subinhibiční koncentrace antibiotika a vyvolat vznik rezistentních kmenů
 - lokální aplikace má velkou sensibilizační schopnost vedoucí k alergizaci a k nemožnosti podat pak v budoucnu příslušnou látku celkově

Bacitracin (polypeptid)

- **lokální baktericidní ATB**
- inhibuje syntézu buněčné stěny
- spektrum: většina **G+ bakterií** (streptokoky, stafylokoky, klostridia), dále některé G- koky
- za účelem rozšíření spektra se kombinuje s **neomycinem (=framykoin)**

Neomycin (aminoglykosid)

- spektrum: **G-** mikroby
- inhibuje proteosyntézu na bakteriálním ribozomu
- pro svou vysokou toxicitu je užíván pouze lokálně
- používá se v kombinaci s **bacitracinem** (framykoin=bacitracin+neomycin) nebo **polymyxinem B**

Polymyxin B (cyklický lipopeptid)

- spektrum: **G-** bakterie, vůči G+ méně účinný
- prochází buněčnou stěnou G- bakterií a destabilizuje cytoplazmatickou membránu

Mupirocin

- získává se fermentací *Pseudomonas fluorescens*
- inhibuje proteosyntézu
- nevykazuje žádnou zkříženou rezistenci s jinými ATB a vykazuje pouze malé riziko selekce rezistentních bakterií
- indikace: kožní infekce (impetigo, folikulitida, furunkl)
- spektrum: **působí proti MRSA, S. epidermidis, beta-hemolytické streptokoky**

Kys. fusidová

- bakteriostatický účinek, inhibuje proteosyntézu, což vede k rozpadu bakteriální buňky
- spektrum: **G+ bakterie** (stafylokoky, corynebakteria velmi citlivé, streptokoky méně)
- může pronikat neporušenou kůží

Retapamulin

- bakteriostatický účinek, inhibuje proteosyntézu vazbou na podjednotku 50S ribozomu
- spektrum: ***S. aureus*, *S. pyogenes***

34. SULFONAMIDY A ANTITUBERKULOTIKA

SULFONAMIDY

- **baktericidní, závislé na čase**
- antimetabolity - podobají se PABA (substrát pro syntézu kyseliny listové)
 - strukturální **analogy kys. p-aminobenzoové (PABA)** s níž soutěží o aktivní místo na enzymu, který katalyzuje syntézu kyseliny listové – **kompetitivní inhibice**
 - kyselina tetrahydrolistová je potřebná k syntéze/degradaci AMK, syntéze nukleotidů
 - blokují vznik tetrahydrofolátu důležitého pro vznik pyrimidinů a purinů
 - selektivita je zaručená tím, že **savčí bb** si neumí kyselinu listovou syntetizovat, ale mají schopnost ji přijmout v hotové podobě x syntéza listovky je pro **mikroorganismy esenciální**

Nežádoucí účinky- relativně časté, ale většinou nezávažné

- alergické projevy
- poruchy GIT
- poškození ledvin a jater
- poruchy krvetvorby

Spektrum

- **G+** Nokardie, Klostridia, Aktinomycety
- **G-** Hemofily, Legionely; Escherichie, Klebsielly, Salmonelly, Shigelly, Yersinia, Proteus, Morganella (střevní infekce)
- **Protozoa** – Pneumocystis jiroveci
- LV na infekce močového ústrojí (kotrimoxazol)
- Druhy:
 - **pro celkovou léčbu:**
 - dobře se vstřebávající z GIT
 - **sulfisoxazol** – infekce močových cest
 - **sulfamethoxydin**
 - **sulfamethoxazol** – v kombinaci s trimetoprimem (=kotrimoxazol)
 - špatně se vstřebávající z GIT - vhodné pro léčbu infekcí trávicího traktu
 - **sulfaguanidin**
 - sulfonamidy vhodné **jen pro místní aplikaci**
 - **sulfathiazol** – popáleniny, není
 - **ftalazol** – nevyrábí se

Kotrimoxazol (Biseptol)

- trimetoprim+sulfametoxazol (1:5)
- navzájem synergické=> baktericidní, nižší riziko rezistence, lepší snášenlivost protože můžeme použít méně ATB
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy NK**
 - o **ovlivňují metabolismus k. listové**
 - o **sulfamethoxazol** = kompetitivní antagonista PABA potřebné pro syntézu k. listové (k. listová – růstový faktor bakterií)
 - o **trimetoprim** = inhibice přeměny dihydrofolátu na tetrahydrofolát nutný pro syntézu NK
- výborně se vstřebává z GIT
- NÚ: alergie, fotosenzibilizace, inhibice hematopoézy, postižení ledvin, jater, může zhoršit porfyrii nebo způsobit hemolýzu
- četné lékové interakce
- Indikace
 - o komunitní akutní infekce ledvin, močových cest a prostaty – ne pro empirickou léčbu (pozn. to se většinou nedodrhuje a je to lepší volba než fluorochinolony) nebo profylaxi
 - o LV1 = pneumocystové pneumonie, nocardie
 - o GIT infekce (průjmy cestovatelů, salmonelózy, yersiniové infekce)
 - o stafylokokové infekce kůže, sliznic a pojiva,
 - o alternativně: infekce dýchacích cest (sinusitidy, mesotitidy), otitis media, meningitidy
 - o vzácnější infekce (brucely, coxiely), toxoplazmózy
- Kontraindikace: poruchy funkce jater, ledvin, metabolické poruchy, onem. kostní dřeně, gravidita (obzvláště 1.trimestr), před porodem, v době kojení, polymorbidním, alkoholikům, jedincům se zvýšeným sklonem k alergiím

Trimetoprim

- nepatří k sulfonamidům, patří mezi diaminopyrimidiny
- bakteriostatický
- spektrum: enterobakterie, hemofily, stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, korynebakterie, listerie, gardnerely
- vstřebává se z GIT, dobrý průnik do tkání, metabolizace
- NÚ: N/V, průjem, cefalea, alergie, vzácně hepatopatie, hyperkalemie, útlum krve tvorby
- **indikace: komunitní infekce močových cest, profylaxe ambulantních výkonů na močových cestách a prostatě**
- KI: při poruchách krve tvorby, poruch fce jater a ledvin, během chemoterapie, v těhotenství a při kojení

ANTITUBERKULOTIKA

- Mykobakteria přežívají v lysozomech makrofágů – mají dlouhý čas replikace → obtížná léčba
- **tuberkulóza**
 - o na prvním místě z infekčních příčin úmrtí (2 mil úmrtí ročně)
 - o i rezistentní kmeny (karanténa)
 - o synergie mezi TBC a HIV
 - o v souvislosti s používáním inhibitorů TNF – rozvoj latentní tuberkulózy
- léčba tuberkulózy
 - o musí být minimálně **dvojkombinace** a být **dostatečně dlouhá** (mají dlouhou generační dobu → přispívá k rozvoji rezistence), **perorální**
 - o problematická compliance (dodržování předepsaného léčebného režimu)
 - o délka záleží na populaci mykobakterií
 - extracelulárně kontinuálně se dělí
 - extracelulárně v kaseózní tkáni rostoucí a klidné
 - intracelulárně (fagolysosomy makrofágů) či na okrajích nekrotické tkáně v kyselém pH
 - dormanti (bez metabolické aktivity)
- antituberkulotika první a druhé linie:
 - o první linie (základní): **izoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, streptomycin**
 - o druhá linie (náhradní): **k. paraminosalicilová, aminoglykosidy, polypeptidy, fluorochinolony, tionamidy, cykloserin**
- účinek:
 - o baktericidní – schopnost rychle usmrtit aktivně rostoucí mykobakteria (izoniazid)
 - o sterilizační – schopnost usmrtit semidormantní mykobakteria (rifampicin, pyrazinamid)
 - o prevence vývoje rezistence (izoniazid a rifampicin, méně aktivní streptomycin, etambutol, pyrazinamid)

Základní léčebné režimy (SIREP ☺)

Zkrácený režim (6-7 měsíců)

- 1) úvodní útočná fáze (2 měsíce) – čtyřkombinace: **izoniazid + rifampicin + ethambutol + pyrazinamid či streptomycin**
- 2) další zajišťovací fáze (4 měsíce) – dvojkombinace: **izoniazid + rifampicin**
- 3) sledování 2 roky

Normální režim (9-12 měsíců)

- 1) úvodní fáze (2-3 měsíce) – **izoniazid + rifampicin + ethambutol či streptomycin či protionamid**
- 2) další fáze (7-10 měsíců) – **izoniazid + rifampicin**
- 3) sledování 2 roky

Základní antituberkulotika

Isoniazid (chemoterapeutikum)

- farmakodynamika- na **intra** i **extracelulární** umístění mykobakterií
 - o **baktericidní** pro dělící se mykobakteria
 - o **bakteriostatický** pro klidové formy
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy k.mykolové** (váže se na molekuly NAD potřebné při syntéze mykolových kyselin)
- vznik rezistence velmi snadno, genetický polymorfismus
- metabolizován acetylací, eliminace **ledvinami**
- NÚ – GIT, neuropsychické, poškození jater, elevace jaterních a pankreatických enzymů, neurotoxicita, křeče, intolerance alkoholu
- interakce: antacida snižují vstřebávání, soupeří o metabolizaci na jaterních cytochromech, s rifampicinem zvyšuje hepatotoxicitu
- 1 denní dávka orálně nalačno + k prevenci neuropsychických poruch pyridoxin
- **použití**: usmrcení rychle se množících mykobakterií, ale snadný vznik rezistence a nedostatečný účinek na dormantní frakci mykobakterií
- působí také na *M. bovis*, *M. kansasii* a *M. xenopii*

Rifampicin (ansamycin)

- patří do skupiny ansamycinů společně s rifaximinem a rifabutinem
- **baktericidní**, širokospektrý
 - o inhibuje preteosyntézu – vazbou na RNA-polymerasu
- **p.o.**, dobře proniká do tkání, likvoru i abscesů (včetně kostí a kloubů, CNS, placenty a mléka). Působí v místech špatně dostupných pro ostatní léčiva – abscesy, kaverny
- metabolizace v játrech a střevě, enterohepatální oběh;; 1 denní dávka
- Indikace:
 - o mykobakterie – TBC (*M. tuberculosis*), lepra (*M. leprae*), *M. avium-intracelulare*
 - o legionelózy, bartonelózy, brucelózy
 - o lze i k eradikaci nosičství meningokoka a *Haemophilus influenzae* b
- rezistence vzniká velmi rychle – mutace – pouze a jenom do **kombinace**, protože rezistence se vyvíjí již v průběhu léčby!!!
- NÚ: dyspepsie, hepatotoxicita, rash, zvýšení tělesné teploty, **flu-like syndrom** při vysoké dávce (chřipkové příznaky).
- je induktorem CYP450 – riziko interakce / subterapeutické koncentrace jiných léčiv!

Ethambutol (chemoterapeutikum)

- **bakteriostatický** a pouze u množících se buněk, doplňkový
- hlavním úkolem je zabránit vzniku rezistence TBC bakterií
- mechanismus účinku: **inhibice syntézy buněčné stěny** (inhibice arabinosyltransferázy)
- pomalý průnik do tkání, akumulace v erytrocytech, vylučování močí a částečně i stolicí
- NÚ: retrobulbální neuritida optiku, artralgie, alergie, periferní neuritidy, hyperurikemie

Pyrazinamid (chemoterapeutikum)

- prodrug (aktivní je kyselina pyrazinová)
- **baktericidní**
- mechanismus účinku: **poškození genu pro syntézu mykolové kyseliny**
- aktivní pouze v kyselém prostředí → na mykobakteria **perzistující v intracelulárním kyselém prostředí fagolysosomů makrofágů**
- p.o. - výborně se vstřebává z GIT a dobře proniká do tkání, je vychytáván makrofágy
- NÚ: hyperurikémie až **dna** (sniž.vylučování k.močové ledvinami), hepatotoxicita
- **základní anti TBC k likvidaci bb v kaseózních nekrózách**

Streptomycin (aminoglykosid)

- **baktericidní** (patří mezi aminoglykosidy)
- na **extracelulární** mykobakteria – distribuuje se extracelulárně, intracelulárně vstupuje nedostatečně
- aplikace: i.m. jednou denně, pak 2-3krát týdně
- NÚ: **nefrotoxicita, ototoxicita (vestibulární i kochleární)** – postupná ztráta sluchu a závratě, ztráta rovnováhy

Náhradní antituberkulotika

- **Capreomycin** – polypeptid, inhibuje syntézu proteinů (podobný aminoglykosidům); působí i na mykobakterie ve stacionární fázi; silné baktericidní, užívá se v kombinaci, jako záložní u multirezistentní tuberkulózy
- **Ethionamid** - inhibuje syntézu mykolové kyseliny; působí na *M. tuberculosis* a *M. leprae*
- **Amikacin** (AG) – baktericidní, i.v., široké spektrum, NÚ: toxicita
- **Linezolid** – proti multirezistentním kmenům. NÚ: útlum kostní dřeně, ireverzibilní periferní neuropatie, neuropatie očního nervu
- **Ofloxacin, Ciprofloxacin** (fluorované chinoliny)
- **Kyselina para-aminosalicylová** - bakteriostatická, blokuje biosyntézu kyseliny listové
- **Cykloserin** - bakteriostatický, do kombinace, neurotoxický, účinek i na některé G+ a G- bakterie
- **Bedachilin** - ještě není na trhu, proti multirezistentním TBC (plicní formy), baktericidní
- **Fluorochinolony** - inhibují aktivitu topoizomeráz, zástupce: moxifloxacin

Terapie lepry

Dapson

- preparát používající se k léčbě **lepry** (*Mycobacterium leprae*)
- je to poměrně toxické **bakteriostatické** chemoterapeutikum
- mechanismus působení jako sulfonamidy
- extrémně účinné proti *M.leprae* + další mykobakterie, plasmodium, toxoplasma, pneumocystis

- NÚ: jako u ostatních +dapsonový syndrom (horečka, exantém, ikterus, generalizovaná lymfadenopatie, methemoglobinemie, hemolytická anemie
- indikace: lepra (s rifampicinem a klofaziminem), profylaxe pneumocystové pneumonie (když nelze použít kotrimoxazol)

35. CHINOLONY, NITROIMIDAZOLY A NITROFURANY = CHEMOTERAPEUTIKA

CHINOLONY (-FLOXACINY)

- ATB působící na NK – inhibují topoizomerázu II (gyráza) – enzym sbalující a rozbalující DNA během replikace
 - chinolony se vklíní mezi DNA a aktivní centrum topoizomerázy (na každý konec 2 molekuly), stabilizuje tento komplex a nechává DNA obnaženou
 - Fidaxomicin blokuje transkripci tím, že blokuje RNA polymerázu
- struktura – 2 kondenzované aromatické kruhy
- baktericidní, závislé na koncentraci
- mechanismy rezistence:
 - alterace cílové gyrázy – mutace genu *gyrA* pro podjednotku A DNA-gyrasy
 - eflux
 - ochrana topoisomeráz
- dobré vstřebávání z GIT, ionty kovů v antacidech blokují vstřebávání
- výborný průnik do tkání, nejvíce do prostaty, plic a ledvin, dobrý průnik na sliznice, nízký do CNS
- metabolizace (CYP450), vylučování močí, žlučí i stolicí
- Lékové interakce: inhibují CYP1A2 (metabolismus teofylinů a kofeinu), NSAID (zvýšení CNS toxicity)
- Kontraindikace: těhotné, kojící a děti do 18 let (u dětí pouze pokud nemáme jinou možnost např. děti s cystickou fibrózou)
- klasické (1. generace) = nefluorované; novější = obsahují v molekule atom fluoru = fluorochinolony
- nedostatečné pro léčbu sepsí, pronikají i do biofilmu
- **NARŮSTAJÍCÍ REZISTENCE!** Proto by se měly používat spíše jako cílená léčba po zjištění citlivosti a ne jako empirická (empirická- nasadím dle zkušenosti a zatím neznám citlivost)

Nežádoucí účinky:

- nauzea, zvracení, cefalea, bolesti břicha, závratě
- alergie, dysmikrobie (až klostridiová kolitida)
- fototoxicita
- neurologické obtíže (halucinace, deprese, zmatení, psychotické jevy, křeče-obzvlášť v kombinaci s NSAIDs nebo teofylinem) – blokace GABA
- muskuloskeletální obtíže (artropatie, **tendinitidy, poškození růstových chrupavek**)
- prodloužení QT intervalu, hypoglykemie, možná porucha zraku, hepatotoxicita, eozinofilie, alergie

1. generace – nefluorované chinolony

Kys. nalidixová – obsolentní, neregistrované v ČR

- relativně úzké spektrum zahrnující prakticky jen enterobakterie
- špatně pronikají do tkání, uplatňovaly se jen v léčbě nekomplikovaných moč. infekcí

2. generace

- fluorované chinolony
- Spektrum - enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokoky, chlamydie, mykoplasmata, mykobakterie, hemofily, moraxely, neisserie
- dobré vstřebávání z GIT, široká distribuce do tkání
- Indikace
 - o G- infekce, IC patogeny...
 - o močové inf., AECB (akutní exacerbace chronické bronchitidy), STD (sexually transmitted diseases), hluboké pánevní záněty, závažné GIT infekce, intracelulární G- infekce

Norfloxacin

- spektrum: hlavně G- tyčinky – střevní enterobakterie, neisserie, hemofily, kampylobaktery, vibrio
- nízká plazmatická koncentrace, vyšší konc. v moči
- terap. koncentrace jen v moči, prostatě, genitáliích
- použití: infekce močových cest, prostatitidy
- zvyšující se rezistence, 50% vstřebání z GIT

Pefloxacin

- lepší vstřebávání, více se kumuluje, eliminuje se zejména játry
- spektrum jako norfloxacin
- použití: cholera, břišní tyfus, enterokolitidy salmonelové nebo shigelové etiologie
- dále: infekce močových cest, resp. inf., nitrobřišní, hepatobiliární, inf. kostí a kloubů, kůže a měkkých tkání, meningitida, gonorea
- úzké spektrum, NÚ

Ciprofloxacin

- spektrum:
 - o enterobakterie (ale vysoká rezistence u *E. coli*, klebsií, pseudomonád)
 - o ve srovnání s jinými fluorochinolony nejvyšší aktivita proti *Pseudomonas aeruginosa*
 - o moraxely, hemofily, neisserie, legionely,
 - o nedostatečně na neferm. G- tyčinky, mykobakteria, anaeroby
- dobré vstřebávání a penetrace do tkání kromě CNS
- vylučuje se močí, NÚ viz obecné
- LV1:
 - o GIT infekce (salmonelové infekce - břišní i extraintestinální formy),
 - o inf. močových cest a otitidy způsobené *P. aeruginosa*
- indikace - alternativní
 - o infekce kostí a kloubů
 - o infekce intraabdominální (kombinace s metronidazolem)
 - o respirační infekce způsobené Pseudomonádami, STD, antrax
 - o infekce neutropenických pacientů (jediné p.o. ATB na *P. aeruginosa*)
- !NARŮSTAJÍCÍ REZISTENCE!

Ofloxacin

- stejné indikace jako ciprofloxacin, kromě PSAE = cholera, břišní tyfus, enterokolitidy salmonelové a shigelové etiologie, extraintestinální salmonelové infekce
- lepší farmakokinetika než ciprofloxacin (lépe se vstřebává a je velmi málo metabolizován)

Levofloxacin

- levotočivý S izomer ofloxacinu, spektrum jako ofloxacin
- menší výskyt NÚ
- dražší než ofloxacin

Prulifloxacin

- něco mezi 2. a 3. generací (spektrum jako 3. kromě chlamydií a mykoplasmát)

3. generace

- respirační fluoroquinolony – rozšíření spektra na *S. pneumoniae*
- dále zesílené působení na G+, některé anaeroby

Sparfloxacin – v ČR neregistrované

4. generace

- zesílená aktivita proti G+ kokům, vč. *S. pneumoniae*
- ve srovnání s ciprofloxacinem je jejich aktivita proti enterobakteriím nižší a proti nefermentujícím tyčkám nedostatečná

Moxifloxacin

- účinek i na G+, anaeroby, rozšířená aktivita na mykobakteria (*M. tuberculosis*), některé chlamydie a mykoplazmy
- Rezistence: **serratie, pseudomonády, burkholderie, KNS, enterokoky**
- dobře se vstřebává z GIT, metabolizace v játrech (nejspíš ale neovlivňuje aktivitu cytochromů), vylučování močí, žlučí, stolicí
- použití jako alternativa:
 - **komunitní pneumonie** (lze jako monoterapie),
 - komplikované infekce kůže
 - akutní sinusitidy, akutní exacerbace chronické bronchitidy,
 - PID (hluboké pánevní záněty), TBC

NITROIMIDAZOLY

- nitroderiváty imidazolu
- baktericidní, závislá na čase
- Úzkospektrá, působí na anaerobní bakterie a některá protozoa
- v prostředí s nízkým redoxním potenciálem (anaerobní prostředí) jsou redukovány na metabolity, které porušují mikrobiální DNA.
 - alternativní cesta: redukce v mikroaerofilním prostředí přes NADPH reduktázy

Nežádoucí účinky:

- kovová chuť v ústech,
- nauzea, cefalea, exantém,
- neurotoxicita (periferní neuropatie, poruchy CNS),
- potenciální kancerogenita a mutagenita (nebyla prokázána u člověka, ale nepodávat tyto ATB ženám hlavně v prvním trimestru gravidity a kojícím)

Indikace: anaerobní a smíšené infekce

Metronidazol

- lipofilní, aplikace i.v., p.o., lokálně (vag. krémy)
- vstřebává se z GIT, průnik do tkání a sekretů včetně CNS, kumulace i v žaludku (*H.pylori*)
- vylučování hlavně močí
- NÚ viz obecné
- Indikace:
 - o protozoální infekce (amebiázy, trichomoniázy, giardiázy),
 - o klostridiová kolitida (C.diff.), eradikace H. pylori
 - o anaerobní infekce
 - o smíšené infekce (často v kombinacích např. s beta-laktamy),
 - o nitrobřišní infekce, pánevní infekce u žen,
 - o profylaxe v chirurgii v oblasti vaginy popř. kolorekta

Ornidazol, Tinidazol – neregistrované v ČR

NITROFURANY

- převážně **bakteriostatické**
- inhibují proteosyntézu (brání zahájení translace)
- aplikace p.o. (moč. infekce) nebo lokálně (GIT, vagina, kůže)
- špatně pronikají do tkání
- spektrum:
 - G+ stafylokoky, streptokoky, enterokoky, korynebakterie, klostridia,
 - G- enterobakterie, helikobakter
- primární rezistence – *PSAE; Proteus, Morganela, Providentia; Serratia, prvoci*
- získaná rezistence – vzácné, pomalu, není zkřížená
- NÚ: nauzea, alergie, vzácně hemolytická anemie u pac. s G6PD, orgánová poškození (pneumonitida) možný mutagenní a kancerogenní potenciál

Nitrofurantoin

- vylučován **ledvinami** → **uroinfekce** (terapeutické hladiny pouze v moči)
- NÚ: GIT, alergie, pneumonitidy, hepatopatie, polyneuropatie, hemolytická anemie...
- použití: jen infekce močových cest (dolních moč. cest, lze i pro delší profylaktickou terapii – pomalý/žádný vznik rezistence)

Nifuroxazid (Ercefuryl)

- k terapii akutních průjmů bakteriálního původu bez známek invaze
- spektrum: *E. coli*, salmonely, shigelly, campylobakter, vibrio
- téměř se nevstřebává z GIT (=> málo NÚ)

Nifuratel

- v léčbě gynekologických infekcí, lze použít v kombinaci s antimykotikem nystatinem (Macmiror complex)
- spektrum jako nitrofurantoin + další patogeny specifické pro gyn. záněty
- dobře snášen, ale disulfiramová reakce
- použití: pro celkové i vaginální použití, vulvovaginální infekce, infekce moč. cest, amebiázy, giardiázy