

## Antibiotika

Rizika antibiotické terapie.....	4
Zásady používání antimikrobiálních látek .....	5
Selhání a komplikace antimikrobiální terapie .....	8
Betalaktamová antibiotika.....	8
Peniciliny.....	9
cefalosporiny .....	11
Monobaktamy.....	13
Karbapenemy .....	13
Tetracykliny .....	14
Chloramfenikol.....	16
Aminoglykosidy .....	16
Polypeptidová antibiotika.....	20
Glykopeptidová antibiotika .....	20
Makrolidy-erytromyciny .....	21
Linkosamidy.....	22
Sulfonamidy .....	22
Chinolonová chemoterapeutika.....	24
Nitroimidazolová chemoterapeutika .....	25
Močová chemoterapeutika .....	26
Antituberkulotika .....	27
Antimykotika.....	29

Antibiotika jsou látky, které inhibují růst (množení) mikroorganismů (navozují bakteriostázu), nebo je usmrcují (působí baktericidně). Jsou produkovány bakteriemi nebo houbami. Účinné jsou i jejich (semi) syntetické deriváty. Ze širšího hlediska se k nim řadí i jiné antimikrobiální látky, tj. chemoterapeutika (syntetické substance) – sulfonamidy a chinolony.

Rozdělení na bakteriostatické a baktericidní není zcela přesné, protože mnoho bakteriostatických antibiotik působí ve vyšších koncentracích rovněž baktericidně (chloramfenikol u meningokokové infekce). Naopak některá baktericidní antibiotika neusmrcují určité bakterie ani ve vysokých koncentracích (penicilin G enterokoky).

Jiným hlediskem je zařazení antibiotik do skupin podle farmakoterapeutického účinku: protistafylokoková, protipseudomonádová, antianaerobní, protituberkulózní aj.

**Tab. č. 1 Rozdělení antibiotik podle intenzity účinku**

Bakteriostatická	Baktericidní
Makrolidy	Beta-laktamová antibiotika
Tetracykliny	Peniciliny, Cefalosporiny
Chloramfenikol	Monobaktamy, Karbapenemy
Sulfonamidy	Aminoglykozidy
Trimetoprim	Bacitracin
Linkomycin, klindamycin	Isoniazid
Etambutol	Metronidazol
Nitrofurantoin	Polymyxiny
	Pyrazinamid
	Chinolony
	Rifampicin
	Vankomycin, teikoplanin

## Mechanismy účinku

Základním požadavkem na antibiotickou terapii je optimální antimikrobiální účinek za minimální toxicity na hostitele tj. vysoká selektivita účinku. Toho lze dosáhnout několika způsoby:

1. Ovlivněním struktur nebo enzymatických procesů specifických jen pro mikroorganismy (syntéza buněčné stěny).
2. Kumulací látky v mikroorganismu s využitím specifických transportních mechanismů (možné u tetracyklinů).

**Tab. č. 2 Rozdělení antibiotik podle mechanismu účinku**

Inhibice syntézy buněčné stěny	Peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy, karbapenemy, vankomycin, bacitracin
Porucha funkce cytoplazmatické membrány	Amfotericin B, azoly, polyeny, polymyxiny
Inhibice syntézy bílkovin	Aminoglykozidy, chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny, linkomycin
Inhibice syntézy nukleových kyselin	Sulfonamidy, trimetoprim, chinolony, rifampicin, pyrimetamin

### 1) Inhibice syntézy buněčné stěny

Bakterie, na rozdíl od živočišných buněk, mají cytoplazmatickou membránu krytou buněčnou stěnou, která se u jednotlivých kmenů liší svou stavbou, tloušťkou i kvalitou. Stavba buněčné stěny rozhoduje o způsobu barvení podle Grama a rozlišuje pak mikroorganismy grampozitivní a gramnegativní (obrázek č. 1)

Grampozitivní mikroby mají buněčnou stěnu tvořenou silnou vrstvou navzájem spojených řetězců peptidoglykanu. Základem peptidoglykanu je polysacharidový řetězec tvořený N-acetylglukosaminem a N-acetylmuramovou kyselinou, ke které je připojen polypeptidový řetězec, zakončený 2 aminokyselinami D-alanyl-D-alaninem (D-Ala-D-Ala). Kompaktní bariéra vzniká odštěpením terminálního D-alaninu a napojením zbytku polypeptidového řetězce na řetězec sousedního peptidoglykanu – **transpeptidace** (obrázek č. 2). Tuto reakci katalyzuje integrální protein vážící penicilin – PBP (penicilin binding protein). Syntéza volného peptidoglykanu probíhá na vnitřní straně cytoplazmatické membrány, transpeptidace na straně zevní.

Buněčná stěna gramnegativních mikroorganismů je odlišná. Skládá se z vrstvy peptidoglykanů (slabší než u grampozitivů) doplněné o zevní fosfolipidovou membránu, která může bránit průniku hydrofilních antibiotik (penicilinu G) k vazebnému proteinu. Hydrofilní antibiotika ovlivňují gramnegativní bakterie pouze v případě, že jsou schopny pronikat transmembránovými póry (poriny) zevní membrány (např. ampicilin, amoxycilin).

Buněčná stěna je nezbytně nutná pro přežití mikroba. Udržuje jeho tvar a zabezpečuje optimální nitrobuněčné prostředí (vysoký intracelulární tlak). Její poškození (např. lysolem, detergenty) nebo inhibice tvorby některé z komponent vede k poruše její funkce, až k lýze buňky. To je možné zejména u grampozitivů.

### 2) Porucha funkce cytoplazmatické membrány

Schopnost porušit integritu cytoplazmatické membrány bakterií (gramnegativů vlivem polymyxinů) nebo hub (vlivem polyenů, azolů, amfotericinu B) vede k úniku endogenních látek extracelulárně a k následnému zániku mikroorganismu.

### 3) *Inhibice syntézy bílkovin*

Selektivita účinku je dána inhibicí syntézy bílkovin bakteriálními 70S ribozómy.

Normální syntéza bílkovin na ribozómech (translace) se odehrává v několika krocích (obrázek č. 3). Stimulem pro zahájení je vazba iniciačního kodónu mRNA na menší podjednotku ribozómu (30S). Z volně přítomných aktivovaných aminokyselin (vázaných na tRNA) se vyčlení tRNA s komplementárním tripletem bazí (antikodónem) a naváže se na iniciační kodón mRNA – vytvoří se tzv. iniciační komplex. V dalším kroku se uvolní akceptorové místo A (aminoacylové) na větší podjednotce ribozómu (50S). Na něj se naváže tRNA, která nese antikodón komplementárně odpovídající dalšímu tripletu na mRNA. Součástí větší podjednotky je enzym **peptidyltransferáza**. Katalyzuje odštěpení úvodní (N-koncové) aminokyseliny od její tRNA a přenesení na další aktivovanou aminokyselinu vázanou na A místě za vzniku peptidové vazby. Úvodní tRNA se z ribozómu uvolní do cytozolu. Popsaným pochodem vznikl dipeptid vázaný na tRNA. Nyní zasáhne elongační faktor zvaný **translokáza**, který posune dipeptid vázaný na tRNA na tzv. donorové (peptidylové) místo P spolu s celým řetězcem mRNA, provede translokaci. Proces se opakuje až do doby, kdy se na malou podjednotku dostane stop-kodón. Informace přenášená mRNA je čtena současně několika ribozómy, seskupenými podél vláken mRNA tzv. polyzomy.

Antibiotika inhibující syntézu bílkovin ovlivňují proces elongace peptidového řetězce různými mechanizmy (viz níže).

### 4) *Inhibice syntézy nukleových kyselin*

Touto cestou působí chinolony, aktinomycin, mitomycin (DNA), rifampicin (mRNA), trimetoprim, sulfonamidy (k. listová).

**Hodnocení antimikrobiálního účinku** se provádí in vitro stanovením minimální inhibiční koncentrace (MIC) a minimální baktericidní koncentrace (MBC).

**MIC** je nejmenší naměřené množství (koncentrace) antibiotika, které inhibuje růst a množení bakterií v testovacím mediu. **MBC** odpovídá nejnižší naměřené koncentraci antibiotika in vitro, která usmrtí exponovanou bakteriální kulturu v průběhu 24 hod. Obě koncentrace se stanovují pro látky baktericidní i bakteriostatické. U silně působících baktericidních antibiotik jsou rozdíly mezi MIC a MBC malé. Průkaz spolehlivosti baktericidního účinku podává následný kultivační test na agarových půdách, kde nemají vyrůst žádné kolonie bakterií.

Aby účinek antibiotika in vivo byl dostatečný, je třeba, aby minimální koncentrace antibiotika v cílových tkáních odpovídaly hodnotám MIC a MBC. V některých případech (aminoglykozidy, chinolony) je intenzita antibakteriálního účinku přímo úměrná koncentraci v plazmě a cílové tkáni. Vysoké koncentrace nebývají pro terapeutický efekt přínosné, naopak zatěžují nemocného riziky nežádoucích a toxických reakcí. U většiny antibiotik je pro terapeutický efekt důležitá **doba expozice**.

Významnou vlastností některých antibiotik (aminoglykozidů a beta-laktamů) je **postantibiotický efekt (PAE)**. Tím se rozumí doba, po kterou přetrvává zástava množení bakterií za podmínek, kdy bakterie už nejsou vystaveny účinkům antibiotika (není měřitelná koncentrace antibiotika v tělesných tekutinách či tkáních). Podstata tohoto jevu není dosud spolehlivě vysvětlena.

## RIZIKA ANTIBIOTICKÉ TERAPIE

jsou dána rezistencí mikroorganismů, nežádoucími a toxickými účinky antibiotik.

### 1. Rezistence

znamená odolnost mikroorganismů vůči působení antibiotika.

**Rezistence primární** odpovídá geneticky podmíněné necitlivosti bakterií na dané antibiotikum bez ohledu na event. předchozí kontakt s antibiotikem (aminoglykozidy v monoterapii nepůsobí na anaerobní infekce).

**Rezistence sekundární** vzniká až v průběhu antibiotické terapie nebo následkem předchozího podávání antibiotika. V přítomnosti antibiotika se selektují rezistentní kmeny, které se nacházejí v každé velké bakteriální populaci. Rychlost rozvoje sekundární rezistence závisí na frekvenci mutací a na množství bakterií s určitým stupněm rezistence.

Sekundární rezistence má dva typy:

a) *penicilinový typ* (multiple step mutation) vzniká po dlouhodobém podávání některých antibiotik - např. penicilinu, chloramfenikolu, bacitracinu.

b) *streptomycinový typ* (one step mutation), s rychlým vznikem vysoce rezistentních kmenů je znám u streptomycinu, erytromycinu, linkomycinu, rifampicinu.

Rezistence může být **přenosná**. Nejčastěji je zprostředkována plazmidy, má charakter sekundárního typu a je častější u gramnegativů. Genetický materiál může být předáván z jednoho mikroorganismu na druhý konjugací (spojením bakterií a translokací DNA) nebo transdukcí (DNA plazmidu je převzata do bakteriálního viru a je jím přenesena do další bakterie).

K obecným mechanismům rezistence patří:

- omezená penetrace antibiotika do bakteriální buňky
- změna cílové struktury (receptoru)
- metabolické změny v bakteriální buňce, které zabrání účinku antibiotika na cílových strukturách
- enzymatická inhibice/inaktivace antibiotika

**Tab. č. 3 Přehled mechanismů rezistence na nejčastěji používaná antibiotika**

Antibiotikum	Mechanismy rezistence
Beta-laktamová	Produkce beta-laktamázy ↓ permeability buněčné stěny Změna penicilin-vazebných proteinů
Aminoglykozidy a makrolidy	Snížená vazebnost na ribozómy ↓ permeability buněčné stěny Produkce inaktivujících enzymů
Chloramfenikol	↓ vazebnosti na cílové ribozómy ↓ permeability buněčné stěny ↑ aktivity chloramfenikol-acetyltransferázy
Tetracykliny	↓ transport k ribozómům Aktivní buněčný eflux (vyučování antibiotika z buňky)
Chinolony	Rezistence DNA-gyrázy ↓ permeability buněčné stěny Aktivní buněčný eflux
Sulfonamidy Trimetoprim	Rezistence syntetázy kyseliny listové Rezistence reduktázy kyseliny dihydrolistové ↓ permeability buněčné stěny

**Zkřížená rezistence** znamená současnou necitlivost mikroorganismů na antibiotika, která mají podobnou chemickou strukturu a stejný mechanismus účinku. Při *oboustranně* zkříženém typu rezistence na jedno antibiotikum znamená rezistenci i na antibiotikum druhé (penicilin G a V nebo tetracykliny navzájem). Při *jednostranně* zkříženém typu rezistence může být citlivost bakterií vůči jednomu z antibiotik zachována (meticilin a penicilin G – stafylokoky rezistentní na penicilin G nemusí být rezistentní na meticilin; meticilin-rezistentní stafylokoky jsou zcela určitě rezistentní na penicilin G).

## 2. Nežádoucí a toxické účinky

**Nežádoucí účinky** se objevují při obvyklých dávkách a doporučených farmakoterapeutických koncentracích v plazmě. **Toxické účinky** vznikají po vysokých dávkách, vlivem vysokých plazmatických koncentrací, eventuálně při vyšší citlivosti hostitele. Toxické účinky bývají klinicky charakteristické, závislé na dávce, s dočasnými nebo trvalými následky. Většinou se jim dá předejít nebo jejich klinické projevy zmírnit. Riziko je přijatelné u život ohrožujících onemocnění, není-li dostupné antibiotikum, které by poskytlo při srovnatelném účinku záruku vyšší bezpečnosti v léčbě.

*Alergie* jsou vyvolány po předchozí senzibilizaci i malou dávkou antibiotika. Bývají časté u penicilinů. Proto je potřeba po nich pátrat v anamnéze. Klinické projevy jsou pestré, například polymorfní exantémy, kopřivka, eozinofilie, edémy, horečka, konjunktivitida, fotodermatózy, záchvat bronchiálního astmatu až anafylaktický šok. Nebezpečné formy jsou spojeny zejména s parenterálním podáním antibiotika. Mohou se projevit jako časně i pozdní reakce v průběhu léčby nebo i po jejím skončení (po 9-11 dnech). V důsledku lokálního podání se lze setkat také s kontaktní alergií (neomycin).

Vzácné nejsou ani toxické reakce, na kterých se podílí pomocné látky přítomné v lékových formách (paraben jako konzervační přísada v orálních suspenzích nebo lécích pro místní podání).

*Biologické účinky* antibiotik jsou způsobeny změnou přirozené bakteriální mikroflóry kůže nebo sliznic. Jsou zvláště časté při používání širokospektrých antibiotik (ampicilinu, tetracyklinů). Příkladem jsou dyspeptické potíže, průjmy, hypovitaminóza K s následnými poruchami hemostázy. V některých případech mohou být tyto komplikace vyvolány přerůstáním kvasinek (*Candida albicans*) nebo rezistentních bakterií (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) a bývají pak těžko léčitelné.

## ZÁSADY POUŽÍVÁNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍCH LÁTEK

se týkají:

1. Správné volby antimikrobiální látky
2. Optimální a dostatečně dlouhé doby léčby.
3. Adekvátního dávkování.
4. Vhodné kombinace léčiv.
5. Žádoucího monitorování antimikrobiální terapie.

### 1. Správná volba antimikrobiální látky

se provádí na základě správné diagnózy a identifikace původce infektu. Tento postup umožňuje tzv. **cílenou antibiotickou terapii**. Nejprve je izolován původce a následně je určena jeho citlivost na antibiotika. Z možných účinných látek je vybrána ta, která má nejužší spektrum účinku a zároveň nejnižší možnou toxicitu (penicilin G v případě pneumokokové infekce). Cílená antibiotická terapie má důležitou roli v léčbě chronických

infekcí, které bývají vyvolány vysoce rezistentními původci (pseudomonádami nebo stafylokoky).

U akutních infekcí je cílená antibiotická terapie spíše výjimkou. V těchto případech volíme většinou **léčbu empirickou** (bez bakteriologického průkazu původce). Empirická léčba spočívá ve volbě antibiotika, které nejvíce odpovídá očekávanému spektru patogenních mikroorganismů a má potřebné farmakokinetické vlastnosti. Například k léčbě ranných infekcí, způsobených obvykle stafylokoky nebo streptokoky, volíme jiná antibiotika nežli k léčbě infekce močových cest vyvolaných nejčastěji enterobakteriemi, kde je navíc třeba, aby se antibiotikum vylučovalo ledvinami a dosahovalo v cílové tkáni vysokých koncentrací.

U život ohrožujících infekcí, kde je nutno navodit dostatečný účinek co nejrychleji, aniž bychom znali původce, jsou indikována širokospektrá antibiotika (imipenem, ciprofloxacin) nebo kombinace antibiotik, které společně široké spektrum obsáhnou (cefotaxim + piperacilin). Tento postup je používán u sepse, peritonitidy, infikované gangrény, u rozsáhlých infikovaných popálenin, nebezpečných pooperačních infekcí, endometritidy, u adnexitidy a febrilního abortu.

Pro správnou volbu antimikrobiální látky je neméně důležitá znalost základního onemocnění event. onemocnění interkurentních. Je třeba pátrat po rizikových faktorech, zejména alergických reakcích v anamnéze. Důležité jsou změny funkce eliminujících orgánů patologickým stavem, nebo vlivem abnormálních podmínek např. nízkým nebo naopak vysokým věkem, stavem imunity apod. Tyto informace dáváme do souvislosti s farmakologickými vlastnostmi antimikrobiální látky, tj. s její farmakokinetikou a farmakodynamikou (zejména s potencionálními nežádoucími a toxickými účinky).

Neustále se rozšiřující paleta antibiotik a nedostatečný přehled o jejich přínosu pro terapii svádí lékaře k předepisování léků se zbytečně širokým spektrem a silným účinkem. Tento trend přináší kromě rozvoje mnohočetné rezistence i podstatné zvýšení finančních nákladů. Zásadnější změnu by mělo přinést zavedení kategorizace antibiotik do skupin: a) základní = nezbytná b) alternativní c) rezervní a vypracování závazných léčebných postupů pro konkrétní onemocnění .

## 2. Doba léčby

vychází ze znalosti původce, lokalizace infekce a stavu nemocného. Obvykle postačuje nepřetržitá 7-10 denní léčba. Terapeutický úspěch se projeví ústupem klinických a laboratorních známek infekce (hlavně teploty). U některých chronických procesů (osteomyelitida, tuberkulóza atd.) však může antibiotická terapie trvat měsíce.

Ve snaze snížit riziko nežádoucích účinků, zlepšit spolupráci nemocného (compliance) a redukovat náklady na terapii, byla vypracována schémata pro **jednorázovou léčbu** lehčích, nekomplikovaných infekcí (např. kapavky, lues). K tomu účelu jsou vhodná baktericidní antibiotika s delším  $t_{1/2}$  (např. ceftriaxon, ciprofloxacin) nebo antibiotika s dostatečně dlouhým postantibiotickým efektem (spektinomycin u kapavky). Podmínkou je dokonalý doklad o efektivitě a bezpečnosti tohoto postupu.

Předčasně ukončená antimikrobiální terapie je jedním z hlavních faktorů, který se podílí na vzniku rezistence bakteriálních kmenů.

## 3. Velikost dávky a cesta podání.

Rozeznáváme dávku jednotlivou (dosis singula, pro dosi), denní dávku (dosis pro die) a celkovou léčebnou dávku (dosis curativa). Velikost dávky je dána charakterem infekce a vlastnostmi antibiotika (jeho farmakokinetikou i farmakodynamikou), aktuálním stavem nemocného (daným zejména funkcí eliminujících orgánů), věkem nemocného a cestou podání. V klinické praxi se obvykle vychází z dávkování doporučeného výrobcem, které však

může být ovlivněno komerčními zájmy firmy. Z tohoto důvodu jsou za nejvíce relevantní považována doporučení vyplývající z nezávislých klinických studií.

U antibiotik se širokou terapeutickou šíří (interval mezi minimální toxickou a minimální terapeutickou dávkou) je možno modifikovat velikost dávky podle závažnosti onemocnění (farmakodynamický princip). U antibiotik s úzkou terapeutickou šíří (u aminoglykozidů) je naproti tomu zvyšování dávky riskantní. Velikost dávky je vhodné upravovat podle plazmatických koncentrací (farmakokinetický princip).

Cesta podání závisí na farmakokinetických vlastnostech antibiotika tj. na jeho absorpci, distribuci a eliminaci, dále záleží na stavu nemocného a charakteru infekce. **P a r e n t e r á l n ě** se antibiotika aplikují u těžkých systémových infekcích (sepsy, meningitidy) a tam, kde perorálně nelze dosáhnout dostatečné koncentrace v místě infekce nebo stav nemocného neumožňuje jinou než parenterální aplikaci (bezvědomí, onemocnění GIT). **P e r o r á l n í** léčba antibiotiky může být místní i celková. Celková terapie slouží pro účinky systémové a je určena pro léčbu lehkých a středně těžkých infekcí. Základním předpokladem pro její volbu je dostatečná biologická dostupnost. Při **sekvenční terapii** je nemocný je po 2-3 dnech injekční léčby převeden na perorální terapii (injekční cefuroxim na esterifikovanou perorální lékovou formu cefuroxim-axetil).

#### 4. Kombinace léčiv

Kombinace léčiv předpokládá použití dvou nebo více antibiotik současně. Je indikována z více důvodů:

U empirické terapie závažných infekcí (sepsy) s cílem pokrýt celé spektrum možných původců. V těchto případech se volí specifický druh empirické terapie, a to léčba postupná – **intervenční** – podle určitého schématu. Schéma stanoví, jakými dalšími antibiotiky má být v léčbě pokračováno v případě neúčinné terapie iniciální. Tento postup se obvykle používá při terapii infekčních onemocnění spojených s poruchou funkce imunitního systému, např. u febrilní neutropenie, u sekundární infekce nemocných s AIDS atd.

Kombinací antibiotik se může dosáhnout výrazného posílení účinku (synergismu) obou látek. Podstatou synergismu je : *a) sekvenční blokáda* – současnou inhibicí po sobě jdoucích metabolických pochodů nezbytných pro život bakterie (trimetoprim + sulfonamid), *b) inhibice enzymatické inaktivace* (amoxicilin s kyselinou klavulanovou), *c) zvýšení průniku antibiotika do bakterie* (kombinace beta-laktamového antibiotika s aminoglykozidem).

Kombinací antibiotik je možno bránit rychlému rozvoji rezistence tam, kde podání jednoho antibiotika by k vývoji rezistence nejpíše směřovalo (u tuberkulózy).

Konečně kombinace může dovolit snížit dávky toxických antibiotik při zachování účinku.

V některých případech však kombinace antibiotik vedou naopak ke snížení výsledného účinku. K tomu dochází při současném podávání:

- a) bakteriostatických a baktericidních antibiotik, protože účinek baktericidních antibiotik je závislý na aktivním množení mikroorganismů (např. kontinuální syntéza buněčné stěny). Bakteriostáza vlivem bakteriostatického antibiotika vede k podstatné redukci účinku antibiotika baktericidního.
- b) antibiotik, které silně indukují beta-laktamázy (imipenem, cefoxitin, ampicilin)

#### 5. Monitorování antimikrobiální terapie.

Základním principem monitorování antimikrobiální terapie je sledování klinického stavu nemocného. Především je nutno pátrat po známkách selhávání terapie, po vzniku nežádoucích až toxických účinků, které mohou být v první fázi reverzibilní.

Monitorování plazmatických koncentrací je doporučeno: **a)** u antibiotik kde existuje výrazná závislost mezi plazmatickými koncentracemi a terapeutickými nebo toxickými účinky, **b)** u antibiotik z úzkým terapeutickým oknem, tj. s malým rozsahem mezi účinnou a toxickou koncentrací (aminoglykozidy), **c)** u rizikových skupin nemocných (chloramfenikol u novorozenců).

Pro zabezpečení racionální farmakoterapie antibiotiky je nutné znát výsledky kultivace a stanovení rezistence.

## SELHÁNÍ A KOMPLIKACE ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE

Projeví se klinicky přetrváváním teplot, bolestí, zánětlivými projevy nebo zcela novou symptomatologií.

Nejčastější příčiny selhání jsou:

- 1. původce infekce není na antibiotikum dostatečně citlivý**, tj. lék nebyl správně vybrán, výsledky kultivace in vitro byly falešně pozitivní nebo existují rozdíly mezi in vitro a in vivo účinkem antibiotika.
- 2. nedostatečné hladiny v místě infekce** při nevhodně zvolené lékové formě (p.o./i.v.), neadekvátním dávkování, nebo nevyhovujících farmakokinetických vlastnostech léčiva (látka nepenetruje přes bariéry).
- 3. lékové interakce** mohou podmiňovat snížení účinku (snížení absorpce tetracyklinů po podání antacid, urychlení metabolismu po rifampicinu), nebo naopak vyvolat toxické projevy (furosemid zvyšuje nefrotoxicitu gentamicinu).
- 4. toxické projevy** vlivem změn funkce eliminačních orgánů, např. renální insuficience, „gray syndrom“ u novorozenců atd.
- 5. alergické reakce**

## BETALAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

### *peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy, karpabenemy*

Mají ve své chemické struktuře beta-laktamový kruh a tím sdílejí společný účinek-poškození buněčné stěny bakterií (které má za následek smrt mikroorganismu), k čemuž vede třístupňový mechanismus: 1. připojení na penicilin-vazebné proteiny (PBP), 2. inhibice syntézy buněčné stěny přerušením transpeptidace peptidoglykanu (peptidoglykan je polymer, dodávající bakteriím jejich tvar a tuhost) a 3. Aktivace enzymů působících lyticky na buněčnou stěnu. V terapeutických koncentracích je účinek baktericidní. U penicilinů a cefalosporinů je baktericidie vymezena na buňky s aktivní syntézou peptidoglykanu (tj. množící se, v růstové fázi).

### REZISTENCE NA BETA-LAKTAMOVÁ ANTIBIOTIKA

může vzniknout několika mechanismy:

- produkci enzymů beta-laktamáz, které štěpí beta-laktamový kruh
- změnou struktury PBP (u stafylokoků rezistentních na meticilin), čímž antibiotikum nerozezná své receptorové místo a snižuje se jeho afinita k receptoru. Podobně se projeví vznik nových PBP.
- nepropustnost vnější membrány (snížením množství přenašečů) u nozokomiálních multirezistentních gramnegativních mikroorganismů
- chybějící aktivace autolytických enzymů v buněčné stěně (stafylokoky, streptokoky, listerie jsou inhibovány, nikoliv zničeny)
- prostřednictvím efluxních pump, které jsou odpovědné za aktivní eliminaci xenobiotik z buňky

Vývoj sekundární rezistence je možný, ale pomalý.

Beta-laktamy jsou hydrofilní látky, které nepenetrují intracelulárně, zůstávají v extracelulárním prostoru, kde kopírují plazmatické koncentrace.

## PENICILINY

(deriváty kyseliny 6-aminopenicilanové)

OBECNÉ VLASTNOSTI

Spektrum:

**Farmakokinetika:** po parenterálním podání se rychle a kompletně *vstřebávají*. Přednost se dává podání i.v. , protože i.m.podání (zejména vysokých dávek) je bolestivé. Absorpce po perorálním podání se u jednotlivých penicilinů liší (viz dále), a to v závislosti na odolnosti vůči kyselému prostředí (pH žaludeční šťávy). Aby se minimalizovaly ztráty v důsledku jejich adsorpce na potravu, doporučují se podávat nejméně 1 hod před jídlem nebo po jídle. Peniciliny se snadno *distribují* do extracelulární tekutiny, pro svou malou liposolubilitu nevstupují intracelulárně. Špatně pronikají přes hematoencefalickou bariéru (i když zánětlivé meningeální změny jejich penetraci do CNS usnadňují). Valná část absorbovaného množství u většiny penicilinů je vyloučena močí, a to tubulární sekrecí (90%). Tato cesta exkrece může být inhibována probenecidem. 30-50% z množství penicilinů přítomných v krvi je vyloučeno do mateřského mléka.

ROZDĚLENÍ PENICILINŮ:

- úzkospektré- penicilin G, penicilin V, antistafylokokové peniciliny
- širokospektré

**Penicilin G (benzylpenicilin)** není acidorezistentní, podává se parenterálně.

Je lékem první volby v léčbě infekcí způsobených: pneumokoky, streptokoky, meningokoky, gonokoky a stafylokoky neprodukcující beta-laktamázu, Bacillus anthracis a jiné gram pozitivní mikroorganismy, Treponema pallidum a jiné spirochéty, klostridia, Actinomyces, Listerie a Bacteroides (s výjimkou B.fragilis), některé borelie. Citlivé jsou i některé anaeroby.

Je dostupný ve třech formách jako:

1. *vodný roztok draselné nebo sodné soli- krystalický benzylpenicilin* dobře rozpustný ve vodě pro i.v. podání
2. *prokain-benzylpenicilin* suspenze pro i.m.podání (nelze podat i.v.). Prokain zvyšuje velikost molekuly a tím prodlužuje absorpci i přetrvávání plazmatických koncentrací. Obě tyto formy jsou vhodné pro léčbu akutně probíhajících infekcí
3. *benzatin-benzylpenicilin* suspenze s velmi nízkou rozpustností ve vodě, určený pro přísně i.m.podání. Velmi pomalu se absorbuje, dosahuje nízkých plazmatických koncentrací, které dlouho přetrvávají (až 10 dní). Je vhodný k doléčení akutní nazofaryngitidy způsobené beta-hemolytickými streptokoky, a to jako prevence revmatické horečky.

**I n d i k a c e:** infekce streptokokové, pneumokokové, meningokokové, infekce vyvolané citlivými stafylokoky, syfilis, kapavka, diftérie, spála, angína, erysipel, revmatická horečka, leptospirozy, aktinomykóza aj. Penicilin G je lékem první volby u lymeské boreliozy. U infekcí s těžkým průběhem má být použita léková forma penicilin G rozpustná ve vodě, jež umožní navodit vysoké plazmatické koncentrace.

**K o n t r a i n d i k a c e:** alergie na penicilin. Zvýšená pohotovost ke křečím. Při poruchách funkce srdce a ledvin je třeba brát v úvahu vysoký obsah Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup>.

**HVLP:** *krystalický benzylpenicilin* PENICILIN G 0.5 a 1.0 draselná sůl inj. ; *prokain-benzylpenicilin* PROKAIN PENICILIN G 0.6 a 1.5 inj.; *benzatin-benzylpenicilin* PENDEPON inj, PENDEPON compositum inj., RETARPEN 1.2 a 2.4 MIU.

**D á v k o v á n í:** *krystalický benzylpenicilin* – se řídí citlivostí původce a závažností infekce: i.v.injekcí nebo infuzí 0.5 – 4 MIU každé 4-6 hod, děti 25-200 kIU/kg/den každých 4-6 hod; *prokain-benzylpenicilin* – intragluteálně 0.6 MIU každých 12 hod nebo 1.5 MIU každých 24 hod, děti 50-100 kIU/kg každých 24 hod; *benzatin-benzylpenicilin* intragluteálně profylaxe revmatické horečky- dospělí a děti starší 8 let 1.2 MIU každé 3 týdny. Děti mladší 8 let: 0.6 MIU ve stejných intervalech.

**Penicilin V (fenoxymetylpenicilin)** má prakticky shodné antimikrobní spektrum s penicilinem G. Je nestabilní vůči působení beta-laktamáz, avšak acidorezistentní, proto se podává per os. Jeho absorpce z GIT není zcela kompletní, proto se používá při lehčím průběhu infekcí citlivými bakteriemi (např. sinusitidy, otitidy, nazofaryngitidy, erysipel, spála, lymfská borelioza, profylaxe endokarditidy, periodontální a jiné zubní infekce)

**HVLP:** V-PENICILIN tbl., OSPEN tbl. aj.

**Dávková námitka:** dospělí a děti starší 12 let: 0.4-0.8 MIU každých 6 hod nebo 1-1.5 MIU každých 8 hod. Děti mladší 8 let 25- 100 kIU/kg/den každých 6 hod.

**Antistafylokokové peniciliny** jsou odolné vůči betalaktamázám stafylokoků. Jako první byl do praxe zaveden meticilin (použitelný pouze parenterálně, byl tradičně využit laboratorně k průkazu rezistence stafylokoků), byl nahrazen acidorezistentními izoxazolyl deriváty. Mezi ně patří *oxacilin*, *cloxacilin*, *dicloxacilin*. Podávají se perorálně u méně závažných stafylokokových infekcí.

**Širokospekteré peniciliny** kromě spektra penicilinu G působí i na gramnegativy *Ampicilin* a *amoxicilin* jsou účinné na enterokoky, *Hemophilus influenzae* (výskyt rezistentních kmenů narůstá), listerie, nejsou však odolné proti betalaktamázám. Výhodou amoxicilinu je kompletní absorpce po perorálním podání.

**Indikace:** hemofilové infekce (s prokázanou citlivostí), enterokokové infekce, listerioza.

**amoxicilin perorálně** u nekomplikovaných infekcí močových cest, zánětů žlučových cest, bronchitidy.

*Karbenicilin* a *tikarcilin* mají slabší účinek vůči pseudomonádám a enterobakteriím.

*Piperacilin* a *azlocilin* jsou zvláště aktivní vůči aerobním gramnegativům, jmenovitě proti pseudomonádám. U těžkých pseudomonádových infekcí se jejich účinek zesiluje kombinací s aminoglykosidy (viz dále).

**Indikace:** infekce urogenitálního traktu a žlučových cest vyvolané citlivými bakteriemi, suspektní nebo prokázané pseudomonádové infekce, systémové infekce s fulminantním průběhem (sepsa, meningitidy, pneumonie, febrilní neutropenie aj.)

Účinek širokospektrých penicilinů je potenceván kombinací s inhibitory beta-laktamáz, tj. s kyselinou *klavulanovou*, *sulbaktamem* nebo *tazobactamem* (viz dále).

**HVLP:** *Ampicilin:* AMPICILLIN inj. plv sus, PENSTABIL tbl., *amoxicilin* cps, plv sus, AMOCLEN, AMOXIL, DUOMOX, OSPAMOX a j., *tikarcilin* inj. TICARPEN *piperacilin* inj. ISIPEN, PIPRAKS, PIPRIL, *azlocilin* inj. ACLOCILIN, SECUROPEN.

**Nežádoucí účinky a toxicita penicilinů:**

Přímá toxicita penicilinů je nízká. Pokud dochází k vážnějším nežádoucím účinkům, pak jsou způsobeny alergickou reakcí po předchozí senzibilizaci. Všechny peniciliny mají schopnost vyvolat reakci zkríženou, ať jsou obsaženy v potravě (v mléce od krav léčených pro mastitidu) nebo v kosmetických přípravcích. Alergenem bývají biodegradační produkty penicilinů. Alergická příhoda může mít podobu jakéhokoliv typu alergických reakcí (I-IV). Může probíhat jako anafylaktický šok (0.05%), a to častěji v souvislosti s parenterálním podáním. Popsány jsou různé kožní vyrážky, intersticiální nefritida (autoimunní reakce na penicilin-proteinový komplex), sérová nemoc, hemolytická anémie aj. Alergickou reakci na peniciliny lze snížit podáním glukokortikoidů. Preventivně pátráme po alergických projevech po podání penicilinů v anamnéze.

Přímý toxický účinek penicilinů se týká CNS (neurotoxický), kde peniciliny zvyšují dráždivost neuronů (využívá se v experimentální farmakologii k intracerebrálnímu podání penicilinu pro navození epilepsie u malých laboratorních zvířat a ke zkoušení antiepileptik). Z tohoto důvodu se vyhýbáme intratekálnímu podání penicilinů. Přímý účinek na CNS se

může manifestovat i po podání vysokých (MIU) dávek zejména u zánětlivě změněných mening nebo při snížení renální exkrece. Současně se může projevit hyperkalemie (křeče, koma, zástava srdeční činnosti). I MIU draselné soli penicilinu G obsahuje 1.68 mmol kalia. Perorální podání penicilinů může vést k dyspeptickým potížím- k nauze, zvracení a průjmům (zejména u širokospektrých penicilinů). Enteritidy mohou být vyvolány např. přerůstáním stafylokoků, kvasinek.

HOIGNÉ SYNDROM (čti uaně) je vyvolán u některých nemocných po arteficiálním podání prokainpenicilinu i.v. a následnou embolizací suspenze. Projevuje se nejčastěji dyspnoickými potížemi, nápadný bývá strach ze smrti. Klinický obraz může rychle vymizet, jindy psychické příznaky přetrvávají po mnoho měsíců. Syndrom není kontraindikací pro opakované podání penicilinu. NICOLAU syndrom je jiný následek chybné techniky podání, tentokrát intraarteriálně. Příznaky záleží na typu postiženého orgánu.

**REZISTENCE:** vyniká pomalu (penicilinový typ).

## CEFALOSPORINY

(deriváty kyseliny 7-cefalosporanové)

**VLASTNOSTI OBECNĚ:**

Chemickou strukturou jsou podobné penicilinům. Podle antimikrobiálního spektra se dělí do 4 generací. Žádný z cefalosporinů nepůsobí na enterokoky a na meticilin- rezistentní stafylokoky.

Cefalosporiny se distribuují extracelulárně (jako beta-laktamy). Některé z nich pronikají v dostatečném množství přes hematoencefalickou bariéru (cefotaxim, ceftriaxon, cefuroxim, ceftazidim) a mohou se používat k léčbě meningitid (zánět zvyšuje propustnost bariéry). Průnik do komorové tekutiny oka je dostatečný po systémovém podání III.generace. Cefalosporiny pronikají také placentou. Přesto jsou s nimi dobré klinické zkušenosti při používání v těhotenství. Naopak vylučování do žluči není časté (jen ceftriaxon a cefoperazon).

**I. generace cefalosporinů** má poměrně úzké spektrum proti grampozitivům, zejména stafylokokům včetně těžkých infekcí (endokarditid). Na gramnegativní mikroorganismy působí slaběji. Enterokoky, meticilin-rezistentní stafylokoky a *Staphylococcus epidermidis* jsou rezistentní.

**Injekční formy:** *cefalotin*, *cefazolin* a *cefapirin*

**HVLP:** *cefalotin* CEFALOTIN inj.; *cefazolin* CEFAMEZIN inj. **KEFZOL** inj.; *cefapirin* CEFATREXYL inj. aj.

**I n d i k a c e:** těžké stafylokokové infekce (endokarditida), chirurgická profylaxe aj.

**Perorální formy:** *cefalexin*, *cefadroxil*, *cefaklor*.

**I n d i k a c e:** infekce dýchacích a močových cest, kožní infekce vyvolané citlivými původci (zejména stafylokoky, zčásti také *E. coli*, klebsiely a kmeny protea). Cefaklor je vhodný k léčbě hemofilových infekcí a k profylaxi infekcí močových cest.

**HVLP:** *cefalexin* CEFACLEN tbl, cps gra sus, **KEFLEX** cps, gra sus, **ORACEF** cps, plv sus aj.; *cefadroxil* CEDROX tbl, gra sus, **DURACEF** cps, plv sus; *cefaklor* CECLOR cps, gra sus

**Dávkování:** *cefalexin* dospělí 0.25-0.50 g každých 6 hod (u závažnějších infekcí až 1 g každých 6 hod), děti 25-50 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách po 6 hod.

**II. generace cefalosporinů**, pokrývá spektrum předchozí generace a je odolná vůči beta-laktamázám (cefalosporinázám), tj. působí i na kmeny rezistentní vůči I. generaci. V různém rozsahu jsou tato antibiotika účinná také na gramnegativní bakterie (*Haemophilus influenzae*-cefuroxim) a na anaeroby (*Bacteroides fragilis*- cefoxitin), na gonokoky.

**Injekční formy: cefuroxim, cefamandol, cefoxitin**

**N e ž á d o u c í účinky:** *intolerance k alkoholu* (disulfirámový efekt) způsobený inhibicí acetaldehyd dehydrogenázy (zčervenání, pocení, hypotenze, tachykardie, závratě). Je nutno se vyvarovat konzumaci alkoholu během léčby a po následující dva dny po jejím skončení). *Hypoprotrombinémie* (po cefamandolu) reagující na podání vitamínu K.

**I n d i k a c e:** empirická antibiotická léčba bakteriálních infekcí se suspektní stafylokokovou etiologií nebo způsobenými gramnegativy rezistentními na méně účinná antibiotika (např. sekundární pneumonie, pooperační infekce močových cest, ranné infekce a infekce tkání s těžším průběhem). Cílená léčba hemofilových infekcí na ampicilin rezistentních), kapavka, chirurgická profylaxe aj.

**HVLP:** *cefuroxim ZINACEF* inj. *LIFUROX* inj, *cefamandol MANDOL* inj., *cefoxitin MEFOXIN* inj.

**Dávkování:** dospělí - 0.75-1.5 g každých 8 hod (u těžkých infekcí 1.5 g každých 6 hod), novorozenci 30-50 mg/kg/den ve 2-3 dílčích dávkách po 12-8 hod, děti starší 3 měsíců 50-100 mg/kg/den ve 3 dílčích dávkách po 8 hod. Nekomplikovaná kapavka- i.m. dospělí 1.5 g jednorázově (do dvou míst po 0.75 g) v kombinaci s probenecidem 1 g per os.

**Perorální formy: cefuroxim-axetil** (ester cefuroximu) je prodrug, který se desacetyluje v GIT a dává aktivní léčivo- cefuroxim.

**I n d i k a c e:** sinusitidy, otitidy, středně těžké infekce dýchacích cest, močových cest, kůže a měkkých tkání.

Dávkování: na př. infekce dýchacích cest, kůže, měkkých tkání, sinusitida, otitida - dospělí 0.5 g po 12 hod, děti 20-30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12hod. Streptokoková faryngitida, tonzilitida – dospělí 0.25 g po 12 hod, děti 20 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách po 12 hod. Nekomplikovaná kapavka 1-1.5 g dospělým jednorázově v kombinaci s 1 g probenecidu.

**III. generace cefalosporinů** je odolná vůči většině beta-laktamáz (cefalosporináz) produkovaným bakteriemi rezistentními na I. a II. generaci cefalosporinů. Ve srovnání s nimi mají rozšířené spektrum. Působí na gramnegativní bakterie (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*) i na kmeny produkující beta-laktamázy (hemofily a neisserie). Některé z nich jsou významně účinné vůči *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidim, cefoperazon). Většina z nich dosahuje účinných koncentrací i za hematoencefalickou bariérou. Cefoperazon a ceftriaxon jsou vylučovány žlučí, proto při poruše ledvinných funkcí není třeba upravovat dávkovací schéma.

**Injekční lékové formy: cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, ceftizoxim, cefsulodin, moxalaktam, cefoperazon**

**I n d i k a c e:**

Empirická antibiotická léčba těžších, život ohrožujících infekcí (sepsí, pneumonií, ranných infekcí a pod), a to zvláště při současném oslabení imunity vlivem základního onemocnění, kdy může dojít k infekci multirezistentními gramnegativními tyčinkami. Cílená antibiotická léčba systémových i lokálních infekcí způsobených původci rezistentními na cefalosporiny nižších generací nebo na širokospektré peniciliny. Infekce s těžkým průběhem. U nemocných s těžkým průběhem infekce a s alergií na peniciliny (nutno vyloučit možnost zkřížené alergie). Jiné indikace: meningitidy, lymeská borelióza s neurologickými symptomy, salmonelová sepe aj.

**Perorální lékové formy: cefpodoxim proxetil** ve srovnání s předchozími působí méně na *Pseudomonas*. Jeho spektrum je srovnatelné s cefuroxim-axetilem s výjimkou stafylokoků.

**K o n t r a i n d i k a c e:** přecitlivělost na cefalosporiny

**N e ž á d o u c í účinky:** moxalaktam může způsobit hypoprotrombinémii a poruchu agregability destiček

**HVLP:** *cefotaxim CLAFORAN* inj.; *ceftriaxon ROCEPHIN* inj; *ceftazidim FORTUM* inj; *ceftizoxim CEFIZOX* inj.; *cefoperazon CEFIBID* inj.aj.

**Příklady dávkování:** *cefotaxim* – i.v. nebo i.m. (u i.m. podání maximálně 1 g/dávku) dospělí 1 g po 8-12 hod (u těžkých infekcí 2 g po 8-6 hod), děti 50-100 mg/kg/den ve 2-3 dávkách po 12-8 hod, při terapii meningitidy dospělí i děti až 200 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách po 6 hod (maximum 12 g denně.) U poškození funkce ledvin je nutná redukce dávky (podle  $Cl_{kr}$ ). *Ceftriaxon* - dospělí 1-2 g za 24 hod (u těžkých infekcí až 2 g po 12 hod), děti 25-75 mg/kg/den za 24 hod, při terapii meningitidy až 100 mg/kg/den (maximum 4 g denně.).

**IV. generace cefalosporinů** zahrnuje antibiotika zaváděna do terapie v poslední době. Je účinná jak na grampozitivní bakterie, tak na enterobakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa* i na gramnegativní tyčky necitlivé na cefalosporiny III.generace. Počítá se s nimi v léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunodeprese, neutropenie). Patří sem ***cefpirom a cefepim***.

**Nežádoucí účinky a toxicita cefalosporinů** (shrnutí):

Alergické reakce všech typů podobě jako u penicilinů. Díky podobné struktuře se může mezi peniciliny a cefalosporiny objevit zkřížená alergická reakce. Proto nemocným se závažnou alergickou reakcí na penicilin v anamneze by se neměl cefalosporin podávat, nebo s velkou opatrností. Závažné krvácení související s hypoprotrombinémií, trombocytopenií nebo s poruchou funkce destiček po cefamandolu, cefoperazonu a moxalaktamu (cefalosporinů s methyltetrazolovým postranním řetězcem). Intolerance k alkoholu.

**HVLP:** *cefpirom CEFROM* inj., *cefepim MAXIPIME* inj.

**Dávkování:** *cefpirom* – i.v. nebo i.m. (u i.m. podání maximálně 1 g/dávku) dospělí 1-2 g po 12 hod, děti 25-50 mg/kg/den ve 2 dávkách po 12 hod. U poškození funkce ledvin je nutná redukce dávky (podle  $Cl_{kr}$ ).

## MONOBAKTAMY

jsou rezistentní vůči beta-laktamázám gramnegativních bakterií (včetně *Pseudomonas aeruginosa* a *Serratia*), nepůsobí však na grampozitivní bakterie a na anaeroby. Představitel monobaktamů je ***aztreonam***.

**HVLP:** *AZACTAM* inj.

**Dávkování:** dospělí a děti starší 12 let i.v. ev i.m. 0.5 – 1 g každých 8 hod (až 2 g 8-6 hod i.v.). U dětí mladších 12 let: i.v. inf. 90-120 mg/kg/den) ve 3-4 dávkách po 8-6 hod. U poškození funkce ledvin je nutná redukce dávky (podle  $Cl_{kr}$ ).

## KARBAPENEMY

v sobě spojují účinek penicilinů a širokospektrých cefalosporinů, pokrývají téměř celé spektrum bakterií. První klinicky užívaný karbapenem byl ***imipenem***. Využití samotného imipenemu se ukázalo neúčelné, protože je v ledvinách odbouráván. Proto se kombinuje s inhibitorem daného enzymu-cilastatinem (v poměru 1:1), čímž se zvyšují plazmatické koncentrace antibiotika a zároveň se redukuje jeho toxicita. Imipenem má silný baktericidní efekt. Jeho spektrum zahrnuje grampozitivní bakterie (včetně enterokoků, listérií, mykobakterií) a gramnegativní bakterie (spolu s *Pseudomonas aeruginosa*, citrobaktery, seraciemi, acinetobaktery a enterokoky). Tlumí také produkci beta-laktamázy bakterií (*H.influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* aj.). Proti *Bacteroides fragilis* a ostatním anaerobům (klostridia, peptostreptokoky aj.) působí silněji než klindamycin a metronidazol.

**Nežádoucí účinky:** lehčí dyspeptické poruchy GIT, v 1-2 % poruchy funkce CNS (spavost, závratě křeče), a to zejména po vyšších dávkách u nemocných po předchozích onemocněních CNS a v důsledku snížené funkce ledvin. Při rychlé i.v.injekci se mohou vyskytnout hemodynamické obtíže, proto se imipenem podává pomalou i.v.infúzí.

**I n d i k a c e.** Imipenem patří k lékům zachraňujícím život při neúspěchu léčby jinými širokospektrými antibiotiky. S opatrností jej lze využít v případě alergií na peniciliny a cefalosporiny.

**K o n t r a i n d i k a c e.** U nemocných přecitlivělých na imipenem nebo cilastatin.

Novějším karbapenemem je *meropenem*. Má podobné spektrum jako imipenem se slabšími účinky na gram pozitivní bakterie, na *Pseudomonas aeruginosa* působí naopak silněji. Jeho výhodou je, že se nemusí kombinovat s cilastatinem a neovlivňuje CNS.

**HVLP:** *imipenem/cilastatin* TIENAM inj; *meropenem* MERONEM inj.

**Dávkování:** *imipenem/cilastatin* i.v. nebo i.m. dospělí a děti starší 12 let: 0.5 – 1 g každých 6-8 hod. U dětí mladších 12 let: i.v. inf. 40-50 mg/kg/den) ve 3-4 dávkách po 8-6 hod. *Meropenem* i.v. nebo i.m.: dospělí a děti starší 12 let: 0.5 – 1 g (až 2g) každých 12-8 hod. U dětí mladších 12 let: i.v. inf. 60 mg/kg/den) ve 3 dávkách po 8 hod, až 120 mg/kg/den ve třech dávkách po 8 hod. U poškození funkce ledvin je nutná redukce dávky (podle  $Cl_{kr}$ ).

Inhibitory beta-laktamáz – *kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobactam* mají podobnou strukturu jako beta-laktamová antibiotika, nemají však antibakteriální účinek. Jsou účinnými inhibitory bakteriálních beta-laktamáz a mohou ochránit hydrolyzovatelné peniciliny před inaktivací. Kombinace kyseliny klavulanové s amoxicilem (*koamoxiklav*) nebo tikarcininem je užitečná v léčbě infekcí způsobených gram pozitivy, např. respiračních infekcí způsobených *H.influenzae* produkujícím beta-laktamázu. Tazobaktam s piperacilem uplatňuje svůj účinek v oblasti gramnegativních bakterií a zároveň rozšiřuje spektrum piperacilinu o kmeny piperacilin rezistentní (stafylokoky, kmeny protea a *Pseudomonas aeruginosa* produkujících beta-laktamázu aj.).

**HVPL:** *koamoxicilin* (amoxicilin + kyselina klavulanová) KOAMOXIKLAV inj; AUGMENTIN inj., tbl.; *koampicilin* (ampicilin + sulbaktam) UNASYN inj.; *kotikarcilin* (tikarcilin + kyselina klavulanová) TIMENTIN inj.

## TETRACYKLINY

Inhibují syntézu mikrobiálních proteinů blokadou inkorporace aminokyselin do nově vznikajících peptidových řetězců. Vstupují do mikroorganismu pasivní difuzí a také aktivním mechanismem. Navzájem se liší farmakokinetickými vlastnostmi a citlivostí mikroorganismů. *Mají široké antibakteriální spektrum:* působí bakteriostaticky na většinu gram pozitivních a gramnegativních bakterií včetně některých anaerobů, dále na riketsie, chlamydie, mykoplasmata a na některá protozoa (améby).

Do mikroorganismů pronikají pasivně i aktivně. U některých rezistentních původců penetrace chybí (*Pseudomonas*, *Proteus*). Váží se na 30S podjednotky mikrobiálních ribosomů a inhibují syntézu bílkovin.

*Rezistence* je pomalého typu, přenášená plasmidy, může být zkřížená u příbuzných antibiotik této skupiny.

### F a r m a k o k i n e t i k a :

**Absorpce** je variabilní, u novějších tetracyklinů spolehlivá, tj. u doxycyklinu a minocyklinu téměř kompletní (90-100%).

Potrava absorpci snižuje, zejména obsahuje-li ionty  $Ca^{++}$ ,  $Fe^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Al^{+++}$  proto se doporučuje potrava bez mléka a mléčných výrobků, nepoužívat současně antacida (event. v 1.5 hod odstupe). Tetracykliny se široce **distribuuji**: kromě CNS penetrují zejména do kostí a zubů, do plodu, do mléka (nelze je podávat v těhotenství a během laktace)

**Exkretují se** žlučí (kde dosahují až 10krát vyšší koncentrace než v plazmě) a podléhají enterohepatálnímu oběhu (doxycyklin, minocyklin)- tím se dosahuje prodloužení plazmatických koncentrací. Rovněž se vylučují se močí.

#### ROZDĚLENÍ:

**1. generace: tetracyklin, oxytetracyklin**- se podávají *per os* 250 mg po 6 hod, u těžších inf. 2-3krát více. *Parenterálně* se podávají v těžkých případech a u nemocného v bezvědomí  
Tetracyklin s modifikovanou chem. strukturou: **rolitetracyklin** pro i.m. či i.v. podání

**2. generace** : se velmi dobře absorbují, více se váží na bílkoviny, podléhají enterohepatálnímu oběhu, proto jejich plazmatické koncentrace déle přetrvávají (mají delší  $t_{0.5}$  ). Poškození renální funkce není důvodem k úpravě dávkování. Do této skupiny patří **doxycyklin** a **minocyklin**.

**3. generace: thiacyklin**- nemá zkříženou resistenci

**indikace:** tetracykliny jsou *léky volby* u infekcí způsobených *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydiemi, rickettsiemi, někt. spirochetami

- u smíšených infekcí :sinusitidy, bronchitidy, inf. močových cest či žluč. cestami
- u brucelózy, tularémie, infekce vyvolané listeriemi
- akne (doxycyklin 100 mg/den)

**Nežádoucí účinky:** GIT: *nauzea, zvracení, průjem* jsou následkem dráždění GIT, potlačení saprofytů a inhibice některých enzymů. Potlačení saprofytů v GIT může mít za následek poruchy srážlivosti krve (nedostatek vitamínu K) a superinfekce mikroorganismů nepatřících do spektra tetracyklinů (kandidy, stafylokoky, klostridie).

*Játra*-mohou být postižena při parenterálním podání vyšších dávek a v těhotenství. Byla popsána tuková degenerace jater

*Fotosensibilisace* –zvyšuje se citlivost kůže na světlo a ultrafialové záření

*Místní reakce:* i.m. podání vede k lokální bolestivé iritaci tkání. I.v. podání může mít za následek trombozu.

*Intrakraniální hypertenze* pod obrazem sérové meningitidy neb pseudotumoru objeví se za 12hod až 4 dny po nasazení léčby.

*Ukládání tetracyklinů* do kostí a do zubů (do kalciových deposit) vede k diskoloraci a zvýšení kazivosti zubů, k poruše růstu dlouhých kostí.

**K i n d:** děti do 8 let (pro výše zmíněné ukládání do zubů, kostí)

laktace, těhotenství

současné podávání mléka, mléčných výrobků

**HVLP:** *tetracyklin* TETRACYCLINE *K eps*; *doxycyklin* DEOXYMYKOIN inj. ,**VIBRAMYCIN** inj. aj.; *minocyklin* MINOCYCLIN inj.

**Dávkování:** *per os* - obvykle tetracyklin 0.25-0.5 g každých 6 hod po dobu 7 dnů. Doxycyklin 100 mg každých 12 hod a minocyklin 100 mg každých 24 hod po dobu, která závisí na mikrobiálním agens. *I.v.*-doxycyklin 1.den 200 mg jednorázově nebo ve 2 dávkách po 12 hod, další dny 100 mg každých 24 hod. U dětí starších 8 let první den 4 mg/kg jednorázově nebo ve 2 dávkách po 12 hod, další dny 2 mg/kg každých 24 hod.

## CHLORAMFENIKOL

je silný inhibitor syntézy mikrobiálních proteinů. Váže se reverzibilně na receptorové místo 50S podjednotky bakteriálního ribosomu. Vede k rychlé bakteriostáze. Má poměrně široké spektrum, hlavně v oblasti gramnegativní. Je silně účinný na *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, salmonely, některé kmeny *Bacteroides*, streptokoky, stafylokoky.

### Farmakokinetika:

Jeho **absorpce** je rychlá a úplná. Je dostupný jako palmitát (pro perorální užití) a sukcinát (pro parenterální aplikaci). Velmi dobře **proniká** membránami, prakticky do všech tkání u tekutin včetně likvoru. **Eliminován** konjugací s kys. glukuronovou (zejm. v játrech)

### Nežádoucí účinky:

*V trávicím traktu:* nauzea, zvracení

*poruchy kostní dřene:* po dávce vyšší než 50mg/kg a delším použití než 1-2 týdny bývají pravidelné **poruchy zrání** ery (vakuolizované jadernaté krvinky v kostní dřeni), anémie, retikulocytopenie- jsou reverzibilní. **Aplastická anémie** (1:25000 –40 000) patrně u osob s geneticky determinovanou predisposicí, v 50% irreverzibilní. Vznik nezávisí na dávce ani době podání.

**Gray (šedý podle barvy kůže) syndrom:** u novorozenců zejm. nedonošených, kde není vyvinut detoxikační glukuronidázový systém. Syndrom je charakterizován hypotenzí, hypoperfuzí orgánů, rozvine se v kolaps a šok. Podávání, pokud je nevyhnutelné, musí být velmi opatrné s redukovanými dávkami

**Interakce:** prodloužen  $t_{0,5}$  warfarinu, fenytoinu, tolbutamidu aj.

### Indikace

Pro potenciální toxicitu a dostupnost vhodnějších farmak je jeho indikace vymezena na:

- salmonelové infekce, tyfus (proti kmenům *Salmonella* se dnes hodně užívá kotrimoxazol)
- infekce způs. *H.influenzae* (meningitis, epiglottitis nebo pneumonie) se závažným průběhem
- meningokokové nebo pneumokokové infekce CNS u nem. S hypersenzitivitou vůči betalaktamům
- anaerobní nebo smíšené infekce CNS (absces)
- jako alternativa tetracyklinů u těžkých rickettsiálních infekcí

**Dávkování:** per os , i.v. dospělí i děti: 25-50 mg/kg/den ve 4 dávkách každých 6 hod, u závažných infekcí je možno zvýšit na 100mg/kg/den do maxima 6g/den.

**HVLP:** CHLORAMPHENICOL cps, inj.

## AMINOGLYKOSIDY

(AG) mají hexozové jádro, na něž jsou připojeny aminocukry. Jsou baktericidní, inhibují syntézu bílkovin-váží se na 30S podjednotku ribosomů. Podléhají aktivnímu transportu přes vnitřní část membrány, závislém na  $O_2$  (proto nepůsobí na anaeroby). Vyvolávají fázi **rychlého zabíjení** (6 hod), po ní následuje fáze **bakteriostázy** (dokonce i v případě že koncentrace AB jsou nízké), kdy nedochází k opětovnému růstu bakterií- Tato fáze je také nazývána „**postantibiotický efekt**“ (PAE). Jeho mohutnost je dána *velikostí  $C_{max}$ , a typem bakterie*. Je zesílen přítomností *leukocytů* (PAE leukocytů a jeho význam i v nízkých koncentracích. antibiotik vysvětlují rozdíly mezi PAE in vitro a in vivo: např. PAE 1.5 hod in

vitro v porovnání s více než 10 hod in vivo pro gramnegativní tyčky se zkracuje u neutropenických jedinců na polovinu.

Kombinace s betalaktámy usnadňuje penetraci pasivní difuzí (betalaktamy brání syntéze buněčné stěny, která působí vůči AG jako bariéra). Proto se betalaktamová antibiotika mohou podávat nejlépe současně (nejlepší výsledky) či v průběhu dávkového intervalu pro AG. AG dominují v časně fázi zabíjení mikroorganismů (prvních 6 hod), betalaktámy mají opožděný vliv vůči opětovnému množení bakterií. Synergismus se projevuje i v PAE.

**Výhoda AG:** baktericidie, postantibiotický efekt, nízká cena.

Nevýhodou je možnost vývoje mnohočetné rezistence, jejíž příčinou může být:

- změna buněčné membrány bakterie, jež znesnadní průnik antibiotika
- receptor na S podjednotce může být vypuštěn, změněn
- inaktivace AG adenylací, acetylací, fosforylací postranních skupin na molekule

**Spektrum:** hl. infekce způsobené gramnegativy (Klebsiely, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Pseudomonas, Acinetobacter, Salmonella, Shigella) a grampositivy (Staphylococcus aureus, včetně kmenů produkujících beta-laktamázy, St. epidermidis). Méně citlivé až rezistentní jsou streptokoky a entokoky.

**Farmakokinetika absorpce:** per os se nevstřebávají, v GIT působí místně. Dobře se vstřebávají po i.m. podání. **Distribuce:** jsou rozpustné ve vodě, nepronikají snadno do buněk a špatně do CNS a do oka. Při zánětu mening se průnik zvyšuje (dosahuje asi 20% hladin v plazmě). Pro dosažení vysoké hladiny je nutno použít intrathekálního podání. **Eliminace:** nemetabolisují se, vylučují se glom. filtrací. Eliminace je výrazně snížena při poruše renálních funkcí (u nemocných s renální insuficiencí a selháním; u dětí v prvním týdnu života, zejména nedonošených pro nezralost ledvin; ve stáří, kdy se snižuje glomerulární filtrace z důvodu redukce krevního průtoku ledvinami). V těchto případech se AG mohou kumulovat a vyvolávají toxická poškození. Jejich specifickou vlastností je, že dlouho přetrvávají v endolymfě a v ledvinách (48 i více hodin). V ledvinných tubulech se dostávají aktivním transportem do buněk a pronikají až do lysozomů, kde způsobují vylití autolytických lysozomálních enzymů intracelulárně a následnou buněčnou autolyzu a nekrozu..

#### **Rozdělení:**

*Základní AG staršího typu* (s vymezenou indikací): streptomycin, neomycin, kanamycin, *A silně účinné novější AG, s nižší toxicitou:* **gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin,**

#### **Nežádoucí účinky a toxicita:**

AG jsou potencionálně ototoxické (s incidencí 0-47%), a to vůči 8. hlavovému nervu (n. statoacusticus). Zpravidla se nejprve projeví poruchy rovnováhy (závratě) a tinnitus (pískání v uších). Ztráta sluchu postihuje nejprve vnímání tónů o vysoké frekvenci, později i frekvencí nízkých. Ototoxicita může být **akutní** (po vysoké dávce) z reverzibilní blokády kalciového proudu ve vlasových buňkách, která může být napravena podání kalcia, protože jde o kompetitivní antagonismus mezi AG a kalcium (Dulon, Nakagawa). **Chronická ototoxicita** je přisuzována době expozice (AUC) a je až v 50% ireverzibilní, nepředvidatelná, náhle a intenzivně se projevující po 5-7 dnech léčby. Častost postižení sluchu (kochleotoxicita) je u AG následující: neomycin > amikacin = kanamycin > tobramycin = gentamicin = streptomycin > netilmicin.

AG jsou také nefrotoxicke pro jejich vliv na renální tubuly. Poškození bývá reverzibilní.

AG ovlivňují také neuromuskulární ploténku (vedou k myorelaxaci), a to

inhibicí deplece acetylcholinu z presynaptického zakončení (tento účinek je nevhodně zesílen podáním AG s narkotiky působícími myorelaxačně).

AG vyvolávají častěji hypersensitivní reakce (kontaktní dermatitidy).

Je důležité si uvědomit, že AG jsou jedny z mála antibiotik, jejichž účinek i toxicita úzce korelují s plazmatickými koncentracemi (lépe nežli s dávkou). Přitom rozsah mezi koncentracemi podmiňujícími účinek antibiotický a toxický je malý (AG mají úzké terapeutické okno). Tato informace spolu se skutečností, že se AG vylučují v metabolicky nezměněné formě ledvinami (glomerulární filtrací) napovídá, že všude tam, kde dochází k významné redukci glomerulární filtrace, hrozí kumulace AG, kdy plazmatické hladiny poměrně rychle dosáhnou hodnot podmiňujících toxicitu ( $t_{0,5} = 0,6-6$  hod). Aby se toxickým účinkům AG předešlo, provádí se kontrola plazmatické koncentrace aminoglykosidů, a to zejména v případech, kdy ke kumulaci jsou vytvořeny předpoklady dané sníženou eliminací (provádí se jejich terapeutické monitorování- **TDM Therapeutic Drug Monitoring**).

Interpretace plazmatických koncentrací AG je následující: *vrcholová koncentrace* ( $C_{max}$ ) přímo úměrně determinuje baktericidní a postantibiotický efekt. *Údolní plazmatická koncentrace*, tj. hodnota před následujícím podáním ( $C_{min}$ ) svým nárůstem zvyšuje možnost toxických účinků. Naopak, její nízká hodnota, by mohla signalizovat, že nebyly vytvořeny podmínky pro žádoucí baktericidní efekt AG. Z tohoto důvodu je rozsah  $C_{min}$  je empiricky vymezen (tab č. ). Horní hranice  $C_{min}$  predikuje možnost toxických účinků, dolní hranice  $C_{min}$  predikuje účinek baktericidní.

Odhad rizika toxicity aminoglykosidů podle plazmatických koncentrací v ustáleném stavu při intermitentním dávkování 3krát denně i.m., nebo 30 min i.v. infúzí

Plazmatické koncentrace	Nízké riziko		Vysoké riziko	
	$C_{max}$ mg/l	$C_{min}$ mg/l	$C_{max}$ mg/l	$C_{min}$ mg/l
Gentamicin Tobramycin Netilmicin	6-8	0.5-1	8-10	1-2
Amikacin	20-25	1-4	25-30	4-8

Vysvětlení tabulky : z tabulky vyplývá, že pro gentamicin, tobramycin a netilmicin mají hladiny  $C_{min}$  mg/l dosahovat nejméně 0.5 mg/l (pro baktericidní účinek). Bude-li koncentrace  $>1$  mg/l, pak stoupá riziko toxicity, neměla by však být vyšší nežli 2 mg/l. Uvedené rozmezí pro  $C_{max}$  je dáno citlivostí mikroorganismů. Pro potlačení infekce způsobené grampozitivními původci stačí  $C_{max}$  v rozmezí 4-6 mg/l, proti gramnegativům 6-8 mg/l. K prevenci toxicity by v daném dávkovacím schématu hladina  $C_{max}$  neměla přesahovat 10 mg/l (aby se v 8mihodinové intervalu mezi podáními stačila snížit na hodnotu nejméně 2mg/l). Analogicky lze vysvětlit dané hodnoty pro amikacin.

Jestliže se naměřené hodnoty u daného nemocného liší (zejména  $C_{min}$ ), je nutno predikovat nové dávkovací schéma (upravit velikost dávky a časové intervaly mezi podáními).

**Proč?** AG se velmi rychle distribuují do extracelulární tekutiny, nevstupují intracelulárně. O tom nás informuje  $V_d$ , který představuje obvykle 0.25 l/kg. Bývá zvýšen u traumat, v postoperačním šoku, popálenin, imunodeficitu, nádorech, cystické fibrózy. V těchto případech je obvykle třeba zvýšit dávky, aby se zajistila dostatečně vysoká koncentrace AG v cílových tkáních. Naopak nebezpečí kumulace a toxických hladin představuje snížená exkretční funkce ledvin (tj.-glomerulární filtrace z příčin patologických nebo v důsledku věku), kdy je třeba dávky snížit, event. intervaly mezi nimi prodloužit.

## Jak postupujeme při úpravě dávkovacího schématu?

1. můžeme se řídit doporučením, které zjistíme pomocí nomogramů, založených na těsné korelaci mezi hodnotou  $clearance_{kr}$  (event.kreatininémie) a  $clearance_{AG}$  (s využitím  $Cl_{kr}$  nebo kreatininémie vyšetřených u nemocného odečteme z nomogramu dávku AG). Na stejném principu jsou založeny různé přepočty pomocí vzorců.

2. Přesnější, ale i náročnější na čas a finanční náklady jsou metody založené na farmakokinetickém principu, vycházející ze znalosti plazmatických koncentrací AG nemocného. S jejich pomocí je možno vypočítat  $Cl_{AG}$  a predikovat vhodné individuální dávkovací schéma.

Je třeba zdůraznit, že TDM představuje důležitou prevenci toxicity AG, ale zcela ji neodstraní. Důležitým faktorem zvyšujícím riziko toxicity je také *doba expozice*. Je jím farmakoterapie AG > 7 dnů. Rizikem je také předchozí nebo současná léčba jinými nefrotoxickými farmaky (furosemidem), onemocnění ledvin aj.

**Dávkování:** obvykle: 3 – 5 mg/kg/den rozděleně ve 3 stejných dávkách po 8 hod i.m. neb i.v. v krátkodobé inf. (30-60 min) po 7-10 dnů. Monitorovat by se měly sluchové a vestibulární funkce.

*Nový přístup pro amikacin a tobramycin*

*cin* : podávání 1krát denně, tj. celá denní dávka (10-15 mg/kg) se podá jednorázově. Od tohoto způsobu podání se očekávalo podstatné snížení toxicity. Předpokládalo se, že podstatným zvýšením  $C_{max}$  se podpoří postantibiotický efekt, který překlene pokles  $C_{min}$  na neměřitelné hodnoty. Dosavadní metaanalýzy prokázaly, že toto dávkovací schéma mírně snížilo nefrotoxicitu (v důsledku sníženého ukládání AG v ledvinách, protože penetrace do buněk je saturabilní), neovlivnilo však ototoxicitu. V názoru, zda monitorovat plazmatické hladiny AG či nikoliv se odborníci liší. Někteří se domnívají, že u nemocných se zachovalou funkcí ledvin se monitorování nevyžaduje. Jiní jsou pro monitorování (dávkování OD neprokázalo významnou protekci proti toxickým účinkům). V tomto případě se nehodí kritéria hodnocení používaná pro intermitentní dávkování a doporučuje se farmakokinetická kontrola AUC do poloviny intervalu mezi jednotlivými dávkami.

Dávkování OD by nemělo být použito (Williams 1998):

- u nemocných, jejichž  $Cl_{kr} < 40$  ml/min
- při febrilní neutropenii (pro redukci postantibiotického efektu) a při infekční endokarditidě (nelze spolehnout na postantibiotický efekt)
- při masivním ascitu a v těhotenství (je nesnadná predikce  $V_d$ )
- při vyšší hodnotě renální clearance (u nemocných s popáleninami, při cystické fibróze, u sepse s dobrou renální funkcí, u dětí), při nižší hodnotě renální clearance (u nedonošených dětí v prvním týdnu postnatálního života)
- při těžké pseudomonádové infekci (chybí příslušné studie, které by indikaci potvrdily)

**Ind.:** závažnější infekce: septické stavy, infekce CNS, infekce cest dýchacích (pneumonie), nitrobřišní a hepatobiliární infekce, endokarditida, komplikované infekce močových cest citlivými původci zahrnutými do antibiotického spektra.

**V monoterapii pouze u inf. močových cest, jinak v kombinaci většinou s betalaktamy**

U enterokokových endokarditid kombinace s ampicilinem.

**Lokálně:** krémy. Masti, roztoky neomycin + bacitracin-(FRAMYKOIN), + polymyxin-(OTOSPORIN)  
lokálně podání skrývá nebezpečí sensibilisace a vzniku rezistence  
Nekombinovat s dalšími ototoxickými léky (furosemid)

**HLVP:** *gentamicin*- GENTAMICIN inj., MEGENTAL inj., GARAMYCIN inj. SEPTOPAL Minikette imp. v rámci chirurgického ošetření se používají řetízky s 10, 20 až 30 (Kette) oválnými tělísky navlečenými na chirurgickém drátě.  
*Tobramycin* BRULAMYCIN inj., NEBCIN inj. *Amikacin* AMIKIN inj. *Netilmicin* NETROMYCINE inj.

## POLYPEPTIDOVÁ ANTIBIOTIKA

**Bacitracin** působí proti grampositivům, inhibuje syntézu buněčné stěny. Protože je silně toxický (nefrotoxický- vede k proteinurii, hematurii a retenci A). Podává se místně.

Málo se absorbuje. HVLP: *bacitracin* + *neomycin* FRAMYKOIN ung. BANEOCIN ung.

**Gramicidiny**- pro místní podání pro časté alergie

**Polymyxiny** jsou baktericidní vůči gramnegativním mikroorganismům. Působí jako detergenty, tj. porušují osmotické vlastnosti bakteriální membrány a její transportní mechanismy. Nevstřebávají se z GIT, po parenterálním podání se nedistribuuji intracelulárně, ale váží se na buněčnou drť, v purulentních exsudátech a pod. Eliminují se hlavně ledvinami, při poruše renálních funkcí se mohou v těle kumulovat. Jsou nefrotoxické a neurotoxické. Podávají se místně (do GIT jako profylaxe infekcí vyvolanými aerobními gramnegativy u imunoprese a na kůži).

### **Polymyxin B- sulfát**

HVLP: AEROSPORIN, OTOSPORIN gtts oto,

### **Polymyxin E (kolistin)**

**Kolistin methansulfonát**- je méně nefrotoxický. Kolistin se z lékové formy pomalu uvolňuje ve tkáních hydrolyzou. Hladiny v plazmě jsou nízké pro velký Vd. Dobře proniká do žluče, moče a likvoru. Dominantní je u pseudomonádových infekcí, kde je vysoce účinný.

HVLP: *Kolistin methansulfonát* COLIMYCINE inj a tabl.

## GLYKOPEPTIDOVÁ ANTIBIOTIKA

**Vankomycin a teikoplanin** inhibují tvorbu buněčné stěny, působí baktericidně. Jejich antimikrobní spektrum zahrnuje *grampozitivní mikroorganismy a anaeroby*. Působí i na *multirezistentní stafylokoky a enterokoky*. K léčbě systémových infekcí se podávají parenterálně. Primární rezistence je vzácná, získaná rezistence pomalého typu.

**Vankomycin. Farmakokinetika**: neabsorbuje se z GIT (působí pouze místně a využívá se k léčbě enterokolitidy). Pro systémový účinek se podává i.v., pak se rozsáhle distribuuje. Eliminuje se exkrecí ledvinami v metabolicky nezměněné formě. Porucha exkreční funkce ledvin vyžaduje redukci dávky, protože při insuficienci ledvin se prodlužuje  $t_{0.5}$  až na 6-10 dny. Může se kumulovat i při insuficienci jater.

**Ind**: infekce vyvolané citlivými grampozitivními mikroorganismy, sepse, endokarditida a další závažná onemocnění. Perorálně se podává při pseudomembranozní kolitidě.

**Nežádoucí účinky a toxicita**: Místním podrážděním *flebitidy*, zejména po paravenozní aplikaci. *Ototoxicity a nefrotoxicity* jsou v přímé závislosti na plazmatické koncentraci. Proto se doporučuje kontrola plazmatických hladin, a to zejména v případech, kdy je možná kumulace.  $C_{max}$  měřená 1 hod po skončení infúze by neměla překročit 30 mg/l,  $C_{min}$  a by měla být nižší než 10 mg/l. Při rychlé aplikaci *red man syndrom* tj. flush „syndrom rudého muže“ (patrně nesenzibilizovaným uvolněním histaminu z mastocytů). Proto se vankomycin podává i.v. infúzí alespoň po dobu 1 hod.

**Kind**: alergie na glykopeptidová antibiotika, i.m. podání. Se zvýšenou opatrností je třeba podávat u poruch sluchu, renálních funkcí a v graviditě.

**Dávkování**: dospělí i.v. infúzí 0.5 g každých 6 hod nebo 1 g každých 12 hod po 7-10 dní. Děti mladší 1 týdne: úvodní dávka 15 mg/kg, dále 10 mg/kg každých 12 hod, děti ve věku 1-4 týdny: úvodní dávka 15 mg/kg, dále 10 mg/kg každých 8 hod, děti starší 1 měsíce: 10 mg/kg každých 6 hod. Perorálně: dospělí a děti starší 6 let: 125-250 mg každých 6 hod, děti mladší 6 let: 62,5 mg každých 6 hod.

HVLP: EDICIN inj.sic, VANCOCIN inj.sic LYPHOCIN inj.sic VANCOLED inj.sic.

**Teikoplanin** je glykopeptid se spektrem podobným vankomycinu. Nemá s ním zkříženou rezistenci, je velmi dobře snášen, není toxický.

**Spektrum:** podobné vankomycinu.

- používá se při nemožnosti použít vankomycin i.m. i.v.
- je úspěšný v léčbě stafylokokové endokarditidy, katetrové sepse způsobené stafylokoky, u imunosuprese.
- slibných výsledků bylo dosaženo při použití katetrů speciálně připravených a obsahujících teikoplanin. Touto cestou je dosaženo zábrany kolonisace nejméně po dobu 48 hod a tedy i prevence časných katetrových septik.
- u febrilních neutropenií u empirické antibiotické léčby místo vankomycinu per os jak vankomycin *Cl difficile*.

**HVLP:** vankomycin VANCOCIN inj., LYPHOCIN inj. aj. ; teikoplanin TARGOCID inj

**Dávková ná:**

i.v. infuzí 0.5 g po 60 min každých 6 hodin, nebo 1 g po 100 min každých 12 hod. Dávka se určuje zvlášť u dětí, redukuje se při poruše funkce ledvin.

## MAKROLIDY-ERYTROMYCINY

se váží na 50S podjednotku ribozomů a inhibují tvorbu peptidů. Působí bakteriostaticky, na některé kmeny i baktericidně.

1. generace: erytromycin, spiramycin, oleandomycin, josamycin
2. generace: klaritromycin, roxitromycin, azitromycin,

### **Erytromycin**

**Spektrum:** grampozitivní mikroorganismy **.stafylo** (pneumo, strepto tam, kde nelze použít peniciliny (pertuze, difterie, Mycoplasma, Legionella, Chlamydia trachomatis),

**Rezistence:** je důsledkem metylace receptoru na 50S podjednotce. Mezi členy skupiny vzniká úplná zkřížená rezistence.

**Farmakokinetika:** báze erytromycinu je rozkládána v kyselém pH prostředí, proto je adjustován v acidorezistentní lékové formě (s enterosolventní vrstvou), jako stearat, sukcinát a estolát (poslední je **vstřebáván** nejlépe). Má význačnou **distribuci** s výjimkou CNS. Proniká placentou a do plodu. **Exkretuje se** do žluči, kde může dosáhnout 50ti násobku hodnot nalezených v plazmě.

**Nežádoucí účinky:** *GIT anorexie, nauzea a zvracení, cholestatická žloutenka*- závisí na celkově podané dávce. *Alergie* (horečka, vyrážky) je stále častější. *Inhibice CYP450*- se projeví se při současném podání teofylinu, Pelentanu (jejich účinek je zvýšen pro sníženou biodegradaci). Erytromycin má vliv na *prodlužování QT intervalu*, zejména v kombinaci s *astemizolem, terfenadinem*. Následkem může být elektrická nestabilita myokardu projevující se jako komorová tachyarytmie „torsade de pointes“.

**Indikace:** chlamydiové infekce, pneumonie, jejichž původcem je Mycoplasma nebo Legionella, streptokoky nebo stafylokoky. Legionářská nemoc, kampylobakterové infekce, listerioza, záškrt, ORL infekce aj. Náhrada za penicilin u nemocných alergických na penicilin.

**Dávková ná:** **per os** erytromycin 0.25-0.5 g každých 6 hod nebo 0.5-1 g každých 12 hod. U těžkých infekcí až 4g/den. Děti: mladší 8 let: 15-40 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách po 6 hod. I.v. erytromycin pomalou injekcí (6-8 min) nebo krátkodobou infuzí: 0.3-0.6g každých 6 hod, děti 15-20 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách po 6 hod.

**Spiramycin** se vyznačuje větší distribucí, pomalejším vylučováním

**Oleandomycin**- dnes již obsolentní vzhledem k častým nežádoucím účinkům

**Josamycin** ve srovnání s erytromycinem: dosahuje vyšších plazmatických koncentrací, více působí na anaeroby, lépe snášen, neinteraguje s jinými léky (např. s teofylinem).

**Klaritromycin**- ve srovnání s erytromycinem je silněji účinný na grampozitivní bakterie-jinak nepřináší žádné výhody.

**Roxitromycin** je dobře vstřebáván, velmi dobře se distribuuje (do tonzil, plic). Má podobné nežádoucí účinky jako erytromycin. Pro prodloužený  $t_{0.5}$  je podáván po 12 hod.

**Azitromycin** má mírně rozšířené spektrum. Zahrnuje: Chlamydie, E.coli, Salmonelly, Shigelly, Klebsielly, Enterobacter, H.influenzae (Seracie a Pseudomas jsou rezistentní).

**Farmakokinetika**: po per os podání dosahuje nízkých hladin, protože je podstatně více distribuován (asi 30krát více ve srovnání s erytromycinem). Proniká také do makrofágů a leukocytů-jimi je transportován do zánětlivého ložiska.  $T_{0.5}$  je výrazně prodloužen (až na 60 hod). Díky distribuci a dlouhému poločasu je ve značně vysokých koncentracích obsažen ve sputu, tonsilách, plicích, žaludku, ovariích, uteru, prostatě. Proto stačí podávat po kratší dobu (5 dní i méně).

Doporučuje se podávat nalačno (potrava snižuje vstřebání). tj. 1 hod před jídlem či 2 hod po jídle, neovlivňuje CYP P<sub>450</sub>.

#### **Indikace**

infekce kůže způsobená S.pyogenes, pneumonie. Exacerbace chronické obstrukční pulm.

Infekce vyvolané H. influenzae a pneumokokem. Chlamydiální respirační infekce a urethritis. Gastrointestinální onemocnění způsobené Shigella, Salmonella, Campylobacter.

**Dávkování**: dospělí- první den 0.5 g, další dny 0.25 g v jedné denní dávce, obvykle 4- 5 dnů. Děti- první den 10 mg/kg v jedné denní dávce, od 2 .do 5.dne 5 mg/kg/den. Třídenní dávkovací schéma: 0.5 g za 24 hod, děti 10mg/kg každých 24hod. Urethritis (negonokoková) se léčí i jednorázovým podáním 1g, kapavka 2g.

**HVLP**: erytromycin **ERYTROMYCIN forte ratiopharm** pulv susp, **ERYTROCIN** inj aj.; spiramycin **ROVAMYCINE** tbl, inj; josamycin **WILPRAFEN** tbl, sus por; klaritromycin **KLACID** tbl, gra sus; , roxitromycin **RULID** tbl., azitromycin **SUMAMED** tbl, gra sus.

## **LINKOSAMIDY**

Inhibují syntézu proteinů, působí bakteriostaticky.

**Linkomycin** a jeho derivát **klindamycin** jsou především antistafylokoková antibiotika. Působí i na Bacteroides a jiné anaeroby. Rezistence vzniká zvolna asi mutací u streptokoků, stafylokoků a pneumokoků. Linkosamidy jsou málo toxické.

**Klindamycin** se distribuuje v těle snadno, neproniká do CNS. Silně se váže na bílkoviny (90%), vylučuje se žlučí a močí. Penetruje dobře do kostní tkáně, šlach a kloubů. Je proto vhodný u stafylokokových osteomyelitid a u infekcí necitlivých na jiná protistafylokoková antibiotika. Linkosamidová antibiotika jsou vyhrazena pro nemocniční použití u nemocných s infekcemi kostí a měkkých tkání (nitrobřišní smíšené aerobně anaerobní infekce v kombinaci s aminoglykosidy) hlavně u infekcí, které vznikly v souvislosti s chirurgickým zákrokem v dutině břišní.

Podává se per os (po 6 hod) i i.v (o 8 hod).

**HVLP**: klindamycin : **DALACIN C** cps, inj, **KLIMICIN** cps, inj

## **SULFONAMIDY**

Jedná se o strukturální analogy kyseliny paraaminobenzoové (PABA), se kterou soutěží o vazbu na enzym, který ji inkorporuje do kyseliny listové. Syntéza kyseliny listové je pro mikroorganismy esenciální (naproti tomu eukaryotické buňky ji nesyntetizují, mají schopnost ji přijmout v hotové formě). Výsledkem je bakteriostatický účinek sulfonamidů. Růst mikroorganismů může být obnoven jakmile je sulfonamid z vazby vytěsněn.

Spektrum sulfonamidů původně zahrnovalo dnes již rezistentní gonokoky, streptokoky, meningokoky, pneumokoky a stafylokoky. Spektrum však tvoří nadále nokardie, chlamydie, a protozoa, některé střevní bakterie, nikoliv však patogeny jako pseudomonas, proteus, serratia. Samotné sulfonamidy jsou lékem volby u dosud neléčených infekcí močového ústrojí a příležitostně u dalších bakteriálních infekcí.

V současné době se sulfonamidová chemoterapeutika používají v kombinaci s trimethoprimem. Kombinované lékové formy mají rozšířené spektrum účinku. Trimethoprim blokuje metabolismus již vytvořené kyseliny listové (její přeměnu na tetrahydrofolát). Tato léčiva velmi dobře pronikají do tkání a sekretů a udržují zde účinné koncentrace déle než 12 hodin.

Nežádoucí účinky po podání sulfonamidů samotných i po podávání s trimethoprimem jsou relativně časté, ale většinou nezávažné. Jedná se zejména o nauzeu, zvracení, alergické kožní reakce, fototoxicitu, hemolytickou anemii, trombocytopenii, eozinofilii. K závažným, ale ojedinělým nežádoucím účinkům patří Lyellův nebo Stevensův-Johnsonův syndrom a selhání ledvin. Vykazují také zkřížené alergické reakce s chemicky podobnými diuretiky - furosemidem a thiazidy.

Sulfonamidy mohou precipitovat v moči, a to zvláště při neutrálním a kyselém pH. Výsledkem může být krystalurie, hematurie, dokonce i močová obstrukce. Jako prevence se doporučuje dávat přednost ve vodě dobře rozpustným sulfonamidům (sulfisoxazolu) a zajistit dostatečný přívod tekutin. Vhodná se vyloučení kyselých potravin a nápojů, eventuelně alkalizace moče přívodem 5-15 g hydrogenuhličitanu sodného per os.

### **Vstřebávající se sulfonamidy**

Jsou vysoce rozpustné, rychle se absorbují ze žaludku a tenkého střeva, jsou rozsáhle distribuovány do tkání a tělesných tekutin (včetně centrálního nervového systému a mozkomíšního moku). V různém stupni se metabolicky přeměňují acetylací nebo inaktivací jinými metabolickými pochody. Vylučují se hlavně glomerulární filtrací do moči, v odlišné míře jsou zpět reabsorbovány v renálních tubulech.

Podávají se v 4-6 hod intervalech. Hlavní indikaci tvoří první, dosud neléčené infekce močového ústrojí. Dále je používáme u infekcí pohlavního ústrojí, oka nebo dýchacích cest, vyvolané Chlamydia trachomatis, léky volby jsou zde tetracykliny a erytromycin. Sulfonamidy jsou neúčinné u psitakózy. Z dalších bakteriálních infekcí je používáme u nokardióz (léčbou volby jsou zde sulfisoxazol a sulfadiazin).

Podle doby účinku rozeznáváme krátkodobé, které se aplikují po 4-6 hodinách (představitelem je *sulfisoxazol*), střednědobé, které se podávají po 12 hodinách (*sulfamethoxazol*), dlouhodobé (tj. 24 hodin, např. *sulfamethoxidin*) a s velmi dlouhou dobou účinku (*sulfadoxin* – preventivně používán pro profylaxi a léčbu malárie, aplikovaný 1x týdně, event. 1x za 14 dní).

Nejužívanější kombinovaný lék je *kotrimoxazol* (tj. sulfametoxazol + trimetoprim) v **BISEPTOLU**, **SEPTRINU**, užívaný k léčbě infekcí močových cest, sinusitid, kapavky u pacientů přecitlivělých na beta-laktamová antibiotika, nokardiózy, schigelózy a k léčbě tyfu.

Podává se perorálně nebo nitrožilní infuzí, dospělým 960 mg každých 12 hodin, dětem 15 – 25 mg/kg/denně ve 2 dílčích dávkách po 12 hodinách. Při poruše funkce ledvin je nutná redukce dávky: při  $CL_{cr}$  50 – 30 ml/min 480 mg každých 12 hodin, při  $CL_{cr}$  pod 30 ml/min se nepodávají. Doba terapie by neměla překročit 7 -14 dnů. Terapie pneumocystové pneumonie může trvat až několik týdnů.

### **Nevstřebávající se sulfonamidy, podávané per os**

Ner rozpustné sulfonamidy se po perorálním podání vstřebávají málo, jsou vylučovány stolicí.

#### ***Ftalylsulfatiazol***

Působí hlavně na anaerobní střevní flóru a používáme ho v terapii infekčních průjmů a před chirurgickým výkonem na střevě.

Dalším představitelem této skupiny je *sulfasalazin*, používaný k terapii ulcerózní kolitidy (je štěpen bakteriemi na sulfapyridin a 5-aminosalicylát, který je odpovědný za protizánětlivý účinek). Z novějších léků jsou to *mesalazin* (5-aminosalicylová kyselina ve

vhodné lékové formě s postupným uvolňováním účinné látky v horním jejunu) a *olsalazin* (dvě molekuly kyseliny 5-aminosalicylové, spojené diazovazbou).

### **Nevstřebávající se sulfonamidy, podávané lokálně**

Používají se zejména k léčbě popálenin. Nejpoužívanější je *sulfatiazol*, jeho častější a déletrvající aplikace může vést k alergickým projevům a klinickému selhání pro vznik rezistentních kmenů.

## **CHINOLONOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA**

Chinolonoá chemoterapeutika jsou primárně baktericidní látky, které lze podle antibakteriální aktivity, průniku do tkání a šířky antibakteriálního spektra rozdělit do 4 generací. Všem je společný mechanismus účinku, tj. inhibice bakteriální gyrázy, enzymu zodpovědného za správné splétání a rozplétání řetězců bakteriální nukleové kyseliny v průběhu G fáze buněčného cyklu.

### **Chinolony 1. a 2. generace**

Chinolony 1. generace (*kyselina nalidixová, oxolinová*) a 2. generace (*kyselina pipemidová, norfloxacin, rosoxacin*) působí především na gramnegativní mikroorganismy. Používají se především k terapii infekcí močových cest, včetně kapavky. Využívá se jejich schopnosti rychlého vyloučení do urogenitálního traktu, a to asi 20% v nezměněné podobě s původní schopností baktericidního působení v moči. Jejich sérová koncentrace je nízká a nedosahuje dostatečných hladin pro léčbu systémových infekcí. Pouze norfloxacin vykazuje vyšší terapeutické hladiny v některých tkáních, léčebně se však nevyužívá.

Vyznačují se relativně vysokou incidencí nežádoucích účinků, které však nejsou klinicky závažné. Jedná se o nauzeu, zvracení, neurotoxicitu, až s možností vyvolání křečí, bolest hlavy, závratě, bolesti v kloubech. Nesmí se podávat novorozencům, při epilepsii, v prvním trimestru gravidity. Kyselina pipemidová (a norfloxacin) obsahuje ve své molekule piperazinový kruh. Je metabolizována cytochromem P450 v játrech a vykazuje proto významné lékové interakce, zejména při současném podání s teofylinem, cyklosporinem a některými nesteroidními antiflogistiky. Jednotlivé léky se nesmějí podávat dětem do 15 – 18 roku věku. Důvodem je obava z možné inhibice růstu kloubní chrupavky, která byla pozorována v preklinických studiích u mláďat.

### **Chinolony 3. generace**

Chinolony 3. generace zahrnují léčiva se širokým antibakteriálním spektrem. Patří mezi ně:

#### ***ciprofloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, fleroxacin, lomefloxacin***

Jsou účinné proti grampozitivním (s výjimkou pneumokoků) i gramnegativním mikroorganismům (včetně *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*). Dále působí na chlamydie, mykoplasmata a *Mycobacterium tuberculosis*. Na rozdíl od zástupců 1. generace po perorálním podání vytvářejí v krvi a tkáních dostatečné hladiny pro baktericidní působení.

Ciprofloxacin, enoxacin, pefloxacin obsahují ve své molekule piperazinový kruh a vykazují proto významné lékové interakce, zejména s teofylinem, cyklosporinem a některými nesteroidními antiflogistiky. Chinolony mají také schopnost tvořit chelátové vazby s vícemocnými ionty, proto současné perorální podání s antacidy, solemi železa nebo zinku snižuje vstřebanou frakci léčiva. Současné podání některých nesteroidních antirevmatik může vést ke vzniku křečí.

Injekční formy jsou chemicky inkompatibilní se všemi beta-laktamovými antibiotiky a měly by se proto podávat odděleně. Používají se zejména v terapii infekcí horních a dolních dýchacích cest (s výjimkou pneumokokové pneumonie), infekce urogenitálního ústrojí, infekcí měkkých tkání a kůže. Jsou mimořádně účinné v jednorázové terapii kapavky. Působí i na nitrobuněčné chlamydie a mykoplazmata. Ciprofloxacin a ofloxacin též vykazují určitou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*. Léčiva se nesmějí podat dětem do 15 – 18 roku věku. Důvodem je inhibice růstu kloubní chrupavky. Výjimkou je pouze cystická fibróza. Jejich účinek snižují až antagonizují nitrofuránová antibiotika.

## **Chinolony 4. generace**

### ***Sparfloxacin***

Působící na řadu multirezistentních mikroorganismů, např. na pneumokoky penicilin rezistentní, meticilin rezistentní stafylokoky, vankomycin rezistentní stafylokoky a enterokoky. Účinkuje také na některé rezistentní anaerobní mikroorganismy. Je proto používán výhradně jako rezervní antibiotikum. Po perorálním podání se vstřebává relativně dobře, jeho biologickou dostupnost snižují adsorpční antacida. Má velmi dobrou penetraci do tkání a tělesných tekutin. Zvyšuje účinek léčiv prodlužujících interval QT (např. terfenadin, astemizol, tricyklická antidepresiva).

Jiné nežádoucí účinky jsou alergické kožní reakce, fototoxicita, nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, bolesti hlavy, vzácně křeče. Nesmí být podán pacientům mladším 18 let, gravidním, kojícím ženám, opatrnosti je třeba při poruchách srdečního rytmu a u těžších poruch funkce ledvin nebo jater.

1. den se podává 400 mg, dále 200 mg každých 24 hodin. Při poruše funkce ledvin je nutné redukovat dávku. Klesne-li  $CL_{cr}$  pod 30 ml/min, se podává 100 mg každých 24 hodin. Terapie trvá zpravidla 5 – 10 dnů.

## **NITROIMIDAZOLOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA**

Patří mezi ně *metronidazol*, *ornidazol* a *tinidazol*. Působí primárně baktericidně na anaerobní infekce a protozoa. Do jejich indikačního spektra patří *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* a *Giardia lamblia*. Dále se používá pro terapii sepse v chirurgii a v dalších chirurgických oborech, zejména jsou-li původci anaerobní mikroorganismy (*Bacteroides* spp.). *Ornidazol* a *tinidazol* mají podobné vlastnosti, na rozdíl od *metronidazolu* delší biologický poločas.

### ***Metronidazol***

Jedná se o nitroimidazolovou sloučeninu, která je k dispozici ve formě perorálních tablet a intravenózních injekcí. Je lékem volby při léčbě urogenitální trichomonózy a alternativně jej lze použít pro terapii infekcí vyvolaných *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis* a střevní a mimostřevní amébové infekce.

Perorálně podávaný *metronidazol* se snadno vstřebává (80% během 1. hodiny). Vazba na bílkoviny je minimální. Vzhledem k malým rozměrům molekuly prostupuje *metronidazol* všemi tkáněmi prostou difúzí a dobře proniká do mozkomíšního moku. Koncentrace v buňkách se rychle přibližuje extracelulárním hladinám. Poločas nezměněného *metronidazolu* je 7,5 hodiny. Vylučování léčiva i jeho metabolitů se uskutečňuje hlavně močí.

V anaerobních bakteriích a buňkách vnímavých prvoků se nitro skupina *metronidazolu* chemicky redukuje feredoxinem. Redukovaný produkt reaguje intracelulárně s různými makromolekulami a usmrcuje tak mikroorganismy a protozoa.

*Metronidazol* zvyšuje citlivost nádorových buněk k záření.

Nežádoucí účinky *metronidazolu* zahrnují nevolnost, bolest hlavy, sucho v ústech nebo kovovou pachut'. Moč může být tmavá nebo červenohnědě zbarvena. Méně časté

vedlejší účinky jsou průjemy, zvracení a leukopenie. V případě, že lék je aplikován intravenózně, může se v místě vpichu objevit flebitida. Po metronidazolu se také objevují účinky podobné disulfiramu (antabusový efekt).

Podává se perorálně, rektálně nebo nitrožilní infuzí, dospělým 500 mg každých 8 hodin, děti 7,5 mg/kg/den ve 3 dílčích dávkách po 8 hodinách. Při poruše funkce ledvin je nutná redukce dávky. Při  $CL_{cr}$  30 – 10 ml/min se podává 250 mg každých 8 hodin, při  $CL_{cr}$  pod 10 ml/min 250 mg každých 12 hodin, při těžší poruše funkce jater 250 mg každých 12 hodin. Doba terapie by neměla překročit 7 – 10 dnů. Během dlouhodobé terapie je nutná kontrola krevního obrazu.

## MOČOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA

Kromě chinolonů 1.a 2. generace se v terapii močových infekcí používají i další antiseptika:

### ***Nitrofurantoin***

Nitrofurany působí bakteriostaticky až baktericidně na patogeny grampozitivní i gramnegativní řady. Rezistence vzniká pomalu, není zkřížená. *Pseudomonas aeruginosa* a *Proteus mirabilis* jsou primárně rezistentní.

Nitrofurantoin se dobře absorbuje, je rychle metabolizován a vyloučen. Účinné koncentrace v plazmě rychle klesají, systémové působení chybí. Vylučován je ledvinami, a to glomerulární filtrací i tubulární sekrecí. Při snížené renální exkreci mohou hodnoty v plazmě dosáhnout toxických koncentrací a současně hodnoty v moči nedosahují účinných hladin. Při ledvinném selhání je tedy jeho podání neefektivní.

Používá se 4x denně s jídlem nebo mlékem. pH moče je třeba udržovat pod 5.5. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří nesnášenlivost v gastrointestinálním traktu (anorexie, nauzea, zvracení). Neuropatie a hemolytická anémie se vyskytují u osob s deficitem glukóza 6-fosfát dehydrogenázy. Byly popsány různé formy alergických reakcí, tj. vyrážky, plicní infiltráty, aj. Účinek nitrofurantoinu snižují až antagonizují chinolonová chemoterapeutika. Dospělým se podává 100 mg každých 6 hodin, dětem obvykle 5 – 7 mg/kg/den ve 4 dílčích dávkách po 6 hodinách. Terapie trvá obvykle 10 dnů, profylakticky se aplikuje 100 mg každých 24 hodin na noc i několik týdnů.

### ***Methenamin mandelát***

Je to sůl kyseliny mandlové a methenaminu a má do určité míry vlastnosti obou těchto močových antiseptik. Mandlová kyselina vykazuje antiseptické působení v močových cestách, a to zejména při poklesu pH pod 5,5. Methenamin se po perorálním podání snadno absorbuje a vylučuje do moči, při kyselém pH moči (pod 5.5) se z něj uvolňuje formaldehyd. Je-li třeba, přidávají se acidifikující látky. *Proteus* je obvykle rezistentní, protože uvolňuje amoniak z močoviny a tak zvyšuje pH moče.

### **Acidifikující látky**

Tato léčiva se podávají zejména osobám trpícím chronickými infekcemi močových cest. Jakákoliv látka, snižující pH moči pod 5,5, účinně přispívá k inhibici bakteriálního růstu v moči. Může být ***použita kyselina askorbová, kyselina mandlová, kyselina hippurová, arbutin*** (alkaloid v medvědicí lékařské). Dlouhodobá suprese bakteriálního růstu (tj. 6 - 12 měsíců) může vést k vyléčení chronického zánětu, často se ale v léčbě ale kombinují s jinými močovými antiseptiky (viz. výše).

## Látky s vysokou koncentrací v plazmě

*tetracykliny, sulfonamidy, PE širokospektré*

## Látky působící místně - k výplachům

*neomycin, methylenová modř*

### ANTITUBERKULOTIKA

Hlavní zásadou antituberkulotické terapie je, že musí být kombinovaná a dostatečně dlouhá. Kombinace léků snižuje riziko vzniku sekundární rezistence. Ta při monoterapii vzniká velmi brzo. Používáme zpravidla 2 - 4 léky současně, v závislosti na zvoleném klinickém režimu, na klinickém stavu a fázi léčby.

Délka antibiotické terapie je určena znalostmi o heterogenitě populace mykobakterií:

- mykobakteria kontinuálně se dělicí a proliferující extracelulárně
- mykobakteria uložená extracelulárně v kaseózní tkáni se střídáním období růstu a klidu
- mykobakteria uložená intracelulárně (v makrofázích) nebo na okrajích nekrotické tkáně v kyselém pH

d) „dormanti“ (spící bacily, bez metabolické aktivity). Nepůsobí na ně žádná antibiotika, mohou být původci reaktivace přeléčeného chorobného procesu

Léčba se zahajuje útočnou fází (iniciální), zpravidla trvající 8 týdnů a spočívá v kombinaci 3-4 léků. Dochází k podstatné eliminaci mykobakterií a k zahájení reparačních procesů. Základními léky jsou zde isoniazid, rifampicin a pyrazinamid.

Pokračující léčba (zajišťovací) zahrnuje podávání 2 přípravků po dobu několika měsíců s cílem postihnout maximální množství patogenů méně metabolicky aktivních a inaktivních po jejich návratu do růstové fáze. Obvykle se podává kombinace isoniazid a rifampicin, další při rezistenci na výše uvedená léčiva..

Odpověď na léčbu se kromě ústupu symptomů manifestuje i debacilací nemocného. Sledujeme ji v průběhu léčby a zhruba 2 roky po jejím zakončení, kdy dochází nejčastěji k recidivám. Slouží k tomu kultivace a testy současně testy citlivosti na antituberkulotika.

## I. Antibiotika

### *Streptomycin*

Působí baktericidně na extracelulárně uložená mykobakteria. Podává se 1g denně v intramuskulární injekci. Je nefrotoxický a ototoxický.

### *Rifampicin*

Baktericidní antibiotikum, podávané perorálně. Má dobrou absorpci a biologickou dostupnost ve tkáních a tělesných tekutinách. Vykazuje enterohepatální oběh. Působí na mykobakteria v různých růstových fázích, považujeme ho proto za nejúčinnější antituberkulotikum. Nevýhodou je hepatotoxicita, která se projevuje nejprve vzestupem transamináz, později až cholestatickým ikterem. Dále může vyvolat dyspeptické obtíže, trombocytopenii, flu-like syndrom, tj. symptomatologie podobná klasické chřipce. Stimuluje aktivitu jaterních enzymů. Při současném podání s perorálními antidiabetiky, hormonálními kontraceptivy (selhání hormonální antikoncepce při léčbě rifampicinem) a kortikoidy proto vede k farmakokinetickým interakcím.

### *Rifamycin*

Bakteriostatické antibiotikum, určené pouze k parenterální terapii. Spektrum má prakticky totožné s rifampicinem. Lze ho použít i u jiných než mykobakteriálních infekcí, zejména v případě multirezistentních stafylokoků.

**Rifabutin**

Bakteriostatické rifamycinové antibiotikum. Používá se k terapii infekcí multirezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*, dále u HIV pozitivních nemocných s infekcí *Mykobacterium avium*.

**Capreomycin**

Polypeptidové bakteriostatické antibiotikum, relativně toxické, s možností pouze nitrosvalové aplikace. Nelze jej podat gravidním, kojícím ženám a pacientům s těžší poruchou funkce jater a ledvin. Vyvolává alergické kožní reakce, je hepatotoxický, nefrotoxický a neurotoxický (tinitus, závratě, ototoxicita). Zvyšuje toxicitu aminoglykozidových antibiotik.

**Amikacin**

Aminoglykozidové baktericidní antibiotikum širokého spektra s možností pouze nitrožilního podání. Nevýhodou je neurotoxicita a nefrotoxicita (viz aminoglykozidy).

**II. Chemoterapeutika****Ofloxacin, ciprofloxacin**

Fluorované baktericidní chinolony III. generace.

**Kyselina para-aminosalicylová**

Bakteriostaticky působící antituberkulotikum. Mechanismem účinku je kompetice s PABA při syntéze kyseliny listové.

**Isoniazid**

Hydrazid kyseliny isonikotinové. Je baktericidní, používaný jako základní lék všech léčebných režimů tuberkulózy. Působí na intracelulární i extracelulární mikroorganismy. Podává se per os a vyznačuje se dobrou absorpcí. Eliminován je metabolickou přeměnou v játrech. Kontraindikován je při epilepsii. Může působit neurotoxicky a hepatotoxicky. Hepatotoxicita jiných antituberkulotik je významnější.

Profylakticky se podává 300 mg dospělým, každých 24 hodin, dětem 10 mg/kg/den (výjimečně až 20 mg/kg/den). Terapeuticky se v iniciační i pokračovací fázi aplikuje 300 mg dospělým každých 24 hodin, dětem 10 mg/kg/den. Při intermitentním způsobu terapie se dospělým i dětem podává 15 mg/kg 3x týdně. Při poruše funkce ledvin je nutno dávku redukovat, a to při  $CL_{cr}$  30 – 10 ml/min snížit dávku o 50% a zdvojnásobit délku dávkovacího intervalu, při poklesu  $CL_{cr}$  pod 10 ml/min volíme individuální dávkování.

**Ethambutol**

Bakteriostatické léčivo, podávané jako doplňkový lék k ostatním. Má dobrou snášenlivost a nízkou incidenci nežádoucích účinků. Vzácně vyvolává retrobulbární neuritidu. Nutno opakovaně provádět oční vyšetření.

Dospělým a dětem starším 13 let se aplikuje 25 mg/kg v iniciační fázi a v pokračovací terapii se podává 15 mg/kg každých 24 hodin. V průběhu intermitentní terapie se podává 30 mg/kg 3x týdně nebo 45 mg/kg 2x týdně. Při snížené  $CL_{cr}$  podáváme redukované dávky podle následujícího schématu: při  $CL_{cr}$  50 – 30 ml/min se dávka snižuje o 25 %, při  $CL_{cr}$  30 – 10 ml/min se dávka snižuje o 50 % a prodlužuje se dávkovací interval o 50 % (na 36 hodin), při  $CL_{cr}$  pod 10 ml/min se dávka snižuje o 50 % a podává se každých 48 hodin. Při těžší poruše funkce jater se dávka také redukuje o 50 % a podává se každých 48 hodin.

**Pyrazinamid**

Baktericidní lék s působením především na perzistující mykobakteria v intracelulárním, kyselém prostředí fagocytujících makrofágů. Používá se v útočné terapii a v pokračovací často spolu s rifampicinem, čímž dosáhneme zkrácení doby terapie. Nejvýraznějším nežádoucím účinkem je, podobně jako u rifampicinu, hepatotoxicita, zvláště při jejich kombinaci. Další nežádoucí účinky jsou hyperurikémie a kožní alergie.

Dospělým a dětem starším 10 let se podává 15 – 30 mg/kg/den, ne však více než 2 g denně. Intermitentně se podává 50 – 70 mg/kg 2x týdně v jedné denní dávce vždy po jídle.

**Ethionamid**

Chemicky příbuzný isoniazidu, s isoniazidem postrádá zkříženou resistenci. Špatně se snáší, dráždí žaludek a vyvolává neurologické poruchy.

**ANTIMYKOTIKA**

antifungální látky. Působí proti patogenním houbám-jejich potřeba vzrostla zejména s ohledem na imunosupresi.

**4. CELKOVÁ ANTIMYKOTIKA**

**Amfotericin B FUNGISON** (polyenové antibiotikum- název podle hojného počtu dvojných vazeb ve struktuře chem).

Půs. Fungicidně. Tato léčiva se pevně vážou na ergosterol v buněčné membráně hub. Tím je membrána deficitní a dochází k úniku iontů z buňky s následným poškozením buňky. Amfot. Tvoří pravděpodobně póry. Ty bakterie jsou necitlivé, které postrádají ergosterol, na nějž se A váže.

Špatně se absorbuje v GIT. Pokud se podá per os, působí pouze místně v GIT, Pro celkové působení se musí podat i.v. Silně se váže na bílkoviny v plazmě (90%), do mozkomíšního moku neproniká. Možné jej podat intratekálně.

*NÚ*: horečka, zvracení, bolest hlavy (lze snížit antihistaminiky, fenothiaziny).

Poruchy jater a ledvin (projeví se snížením  $Cl_{kr}$  a hyperkalemií- nutná kontrola  $Cl_{kr}$ ).

Nový přípravek **AMBISOM**- v liposomech má lepší snášenlivost-

Možno kombinovat s *flucytosinem* pro menší nebezpečí rezistence.

**Flucytosin**- se přeměňuje na **fluorouracil** a tím tlumí **thymidylát syntetázu**. Nevýhodou je poměrně rychlá rezistence. Dobře se **absorbuje, proniká do** tkání včetně mozkomíšního moku. Je vyluč.z velké části ledvinami. Při poškozené funkci ledvin je nebezpečí *kumulace* Málo toxický občas vyrážky, nauzea, zvracení. Dlouhodobé vyšší hladiny mohou způsobit až útlum kostní dřeně, vypadávání vlasů a poškození funkce jater.Lze jej kombinovat s amfo a tím zmenšit dávky amfo.

**Azoly**:půs fungistaticky

snížují syntézu fungálních lipidů, zejména ergosterolu, působí na mikrosom. Enzymy s funkcí cyt P450. Interakce:c cyklosporinem, antiepileptiky (zvýšení hladin)

**Clotrimazol CANESTEN** je příliš toxický, podává se pouze místně

**Mikonazol DAKTARIN** i.v. i místně.Používá se u lehčích forem, pomalu opouštěn

**Ketokonazol NIZORAL** první pro per os podání při systémové infekci

podáván u slabších forem mykóz

**Flukonazol DIFLUKAN** velmi dobře se vstřebává, hladina téměř tak vysoké jako po i.v. podání. Rozsáhle se distribuuje do tkání a tekutin, včetně mozkomíšního moku.- kde hladina dosahuje až 50-80% plazmy. Vylučován močí- pozor u selhávání funkce ledvin.

*NÚ* jako u ostatních- nauzea, zvracení, vyrážky , vysoké jaterní testy.

**Itrakonazol SPORANOX**-novější zatím malé zkušenosti

.....  
**Terbinafin LAMISIL** je místní i celkové antimykotikum, fungicidní.

Nepůsobí na cytochr.P450- nemá interakce s ost.léky, podán per os působí i na onychomykozy a dermatomykozy nereagující na jinou léčbu.

Vzhledem k dlouhému poločasu (17 hod) se podává 1xdenně. Doba léčby u postižení nehtů\_6 týdnů až 4 měsíce (asi kratší nežli u azolů)

**Griseofulvin** zasahuje asi do funkce mikrotubulů

Podává se per os- absorpce se zlepšuje přítomnosti potravy obsahující tuky. Čím menší částice farmaka (mikronisované formy), tím vyšší absorpce. Griseofulvin proniká do buněk pokožky a chrání je proti infekci.- keratin se stává rezistentní.a nově rostoucí nehty či vlasy jsou prosty infekce. Doba opakovaného podávání záleží na lokalisaci infekce. 3-6 týdnů vlasy, 3-6 měsíců nehty. Hodí se i pro těžké formy.

*NÚ*- málo časté: alergické reakce, leukopénie

## **2. MÍSTNÍ ANTIMYKOTIKA**

**Nystatin FUNGICIDIN** polyenový makrolid opět mění permeabilitu membrány prakticky se nevstřebává, působí místně. Pro parenterální podání je toxický

**dehty : balzámy pix lithanthracis**

**pimafucin(natamycin)-netoxický PIMAFUCIN**

**nitrofenoly : NITROFUNGIN**

**Castellaniho tinktura (fuchsin)**

**Sackova tinktura benzen+alkohol+ aceton**

**hexachlorofen HEXADECYL**

**kys.undecylenová MYKODECIDIN,DEVILAN,**

***mucidermin* MUCIDERMIN (isolovaný z vyšších hub).**