

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE
Ústav farmakológie**

Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie Antimikrobiálne látky I. - farmakológia

Juraj Mokrý, Igor Porvazník, Juraj Váňa

Vysokoškolské skriptá



Martin, 2013

Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie: Antimikrobiálne látky I. - farmakológia
Vysokoškolské skriptá

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Juraj Mokrá, PhD. Ústav farmakológie JLF UK v Martine

Mgr. Igor Porvazník Ústav farmakológie JLF UK v Martine, Národný ústav
tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej
chirurgie, Vyšné Háy

MUDr. Juraj Vána, PhD. Fakultná nemocnica s poliklinikou, Žilina

Recenzenti:

doc. MUDr. Elena Nováková, PhD. JLF UK v Martine

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD. LF UK v Bratislave

Vydanie: prvé

Počet strán: 160

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedajú autori

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN 978-80-89544-48-6 EAN 9788089544486

Obsah

Obsah.....	3
1. Úvod.....	7
2. Základné farmakologické vlastnosti antimikrobiálnych látok a ich klasifikácia	9
2.1 Farmakologické vlastnosti antimikrobiálnych látok.....	9
2.1.1 Všeobecná charakteristika liečiva	9
2.1.2 Pôsobenie liečiva na patogén	11
2.1.3 Pôsobenie liečiva na hostiteľa	12
2.2 Klasifikácia antimikrobiálnych látok.....	13
3. Rezistencia na antibiotiká.....	16
3.1 Genetické faktory podmieňujúce rezistenciu na antibiotiká.....	16
3.2 Mechanizmy rezistencie na antibiotiká	18
3.2.1 Produkcia inaktivačných enzýmov.....	19
3.2.2 Alterácia miesta pôsobenia antibiotika	20
3.2.3 Zníženie akumulácie lieku v baktérii	20
3.2.4 Zmeny metabolických ciest.....	20
3.3 Súčasný stav rezistencie na antibiotiká	21
3.4 Zásady používania antibiotík.....	23
4. Antibiotiká.....	26
4.1 Beta-laktámové antibiotiká.....	27
4.1.1 Penicilíny.....	27
4.1.1.1 Klasifikácia penicilínov	27
4.1.1.2 Mechanizmus účinku penicilínov a rezistencia	28
4.1.1.3 Farmakokinetické vlastnosti penicilínov	30
4.1.1.4 Klinické použitie penicilínov.....	30
4.1.1.5 Nežiaduce účinky penicilínov	31
4.1.1.6 Najčastejšie používané penicilíny	32
4.1.1.7 Inhibítory betalaktamáz	34
4.1.2 Cefalosporíny	35
4.1.2.1 Klasifikácia cefalosporínov	35
4.1.2.2 Mechanizmus účinku a rezistencia	36
4.1.2.3 Farmakokinetické vlastnosti	36
4.1.2.4 Klinické použitie cefalosporínov	37
4.1.2.5 Nežiaduce účinky cefalosporínov.....	38
4.1.2.6 Najčastejšie používané cefalosporíny.....	38
4.1.3 Monobaktámy.....	40

4.1.4	Karbapenémy	40
4.2	Makrolidy	41
4.2.1	Mechanizmus účinku makrolidov a rezistencia	42
4.2.2	Farmakokinetické vlastnosti makrolidov	43
4.2.3	Klinické použitie makrolidov	44
4.2.4	Nežiaduce účinky makrolidov	44
4.2.5	Najčastejšie používané makrolidy	45
4.3	Linkozamidy	47
4.3.1	Mechanizmus účinku linkozamidov a rezistencia	47
4.3.2	Farmakokinetické vlastnosti linkozamidov	47
4.3.3	Klinické použitie linkozamidov	47
4.3.4	Nežiaduce účinky linkozamidov	48
4.4	Oxazolidinóny	48
4.5	Tetracyklíny	50
4.5.1	Klasifikácia tetracyklínov	50
4.5.2	Mechanizmus účinku tetracyklínov a rezistencia	50
4.5.3	Farmakokinetické vlastnosti tetracyklínov	51
4.5.4	Klinické použitie tetracyklínov	52
4.5.5	Nežiaduce účinky tetracyklínov	52
4.5.6	Najčastejšie používané tetracyklíny	53
4.6	Choramfenikol	54
4.6.1	Mechanizmus účinku chloramfenikolu a rezistencia	54
4.6.2	Farmakokinetické vlastnosti chloramfenikolu	55
4.6.3	Klinické použitie chloramfenikolu	56
4.6.4	Nežiaduce účinky chloramfenikolu	56
4.7	Aminoglykozidy	57
4.7.1	Klasifikácia aminoglykozidov	57
4.7.2	Mechanizmus účinku aminoglykozidov a rezistencia	57
4.7.3	Farmakokinetické vlastnosti aminoglykozidov	59
4.7.4	Klinické použitie aminoglykozidov	59
4.7.5	Nežiaduce účinky aminoglykozidov	60
4.7.6	Najvýznamnejší predstavitelia aminoglykozidov	61
4.8	Peptidové antibiotiká	62
4.8.1	Glykopeptidové antibiotiká	62
4.8.2	Polypeptidové antibiotiká	63
4.8.3	Novšie peptidové antibiotiká	64
4.9	Chinolóny	64

4.9.1	Klasifikácia chinolónov.....	64
4.9.2	Mechanizmus účinku chinolónov a rezistencia.....	65
4.9.3	Farmakokinetické vlastnosti chinolónov.....	66
4.9.4	Klinické použitie chinolónov	66
4.9.5	Nežiaduce účinky chinolónov a interakčný potenciál.....	67
4.9.6	Najčastejšie používané chinolóny	69
4.10	Sulfónamidy.....	70
4.11	Iné antibiotiká	73
4.11.1	Streptogramíny	73
4.11.2	Kyselina fusidová.....	74
4.11.3	Fosfomycín.....	74
4.11.4	Novobiocín	74
4.11.5	Fuzafungín.....	74
4.11.6	Metronidazol	75
4.11.7	Nitrofurány	75
4.11.8	Mupirocín.....	75
5.	Antituberkulotiká	76
5.1	Antituberkulotiká 1. radu.....	76
5.2	Antituberkulotiká 2. radu.....	82
6.	Antimykotiká.....	86
6.1	Polyénové antimykotiká	86
6.2	Antimetabolity	89
6.3	Azolové antimykotiká.....	89
6.3.1	Systémové azolové antimykotiká.....	89
6.3.2	Lokálne azolové antimykotiká	93
6.4	Echinokandíny	95
7.	Antivirotiká	96
7.1	Všeobecná charakteristika vírusov	96
7.2	Interakcia vírus-hositeľ.....	98
7.3	Klasifikácia antivirotik	99
7.3.1	Inhibítory reverznej transkriptázy	101
7.3.2	Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy	103
7.3.3	Inhibítory proteázy	104
7.3.4	Ďalšie antiretrovírusové látky	105
7.3.5	Inhibítory DNA polymerázy	106
7.3.6	Inhibítory neuraminidázy	107
7.3.7	Inhibítory rozpadu vírusového plášťa	108

7.3.8	Biofarmaceutiká a imunomodulačné látky.....	108
8.	Antiprotozoárne liečivá	111
8.1	Antimalariká	112
8.1.1	Životný cyklus plazmódií.....	112
8.1.2	Lieky na liečbu akútnych záchvatov	114
8.1.3	Lieky s radikálnym kuratívnym účinkom	114
8.1.4	Lieky na chemoprofylaxiu malárie	114
8.1.5	Lieky na prevenciu transmisie.....	115
8.1.6	Farmakologické vlastnosti vybraných antimalarík	115
8.2	Liečba amébióz.....	120
8.3	Liečba trypanozomiózy	123
8.4	Liečba leišmaniózy	124
8.5	Iné protozoárne infekcie	125
8.5.1	Trichomonióza	125
8.5.2	Giardióza	125
8.5.3	Toxoplazmóza	125
8.5.4	Pneumocystóza.....	126
9.	Dezinficiencia a antiseptiká.....	127
9.1	Alkoholy a aldehydy.....	127
9.2	Slabé kyseliny a zásady	127
9.3	Oxidancia.....	128
9.4	Látky obsahujúce halogény	128
9.5	Zlúčeniny ťažkých kovov	129
9.6	Fenoly a príbuzné zlúčeniny	129
9.7	Detergencia a chlórhexidín.....	129
9.8	Organické farbivá	130
10.	Zásady preskripcie antimikrobiálnych látok	131
10.1	Predpisovanie antimikrobiálnych látok – HVLP.....	131
10.2	Predpisovanie antimikrobiálnych látok – IVLP	133
11.	Použitá literatúra	145
	Príloha č. 1 – Zoznam antimikrobiálnych liekov a liekových foriem zaradených v kategorizácii liekov v SR	147

1. Úvod

Všetky živé organizmy, vrátane ľudí, sa počas svojho života stávajú obeťami infekcií. Ľudia sú citliví na ochorenia spôsobené rôznymi vírusmi, baktériami, parazitmi, či hubami. Všetky sa spoločne označujú ako patogény. Priekopníkom chemoterapie bol Ehrlich. Datuje sa na začiatok 20. storočia, kedy sa začala liečba syfilisu použitím salvarsanu, resp. zmesami obsahujúcimi ortuť. Počas ostatných 80-tich rokov sa v oblasti týchto látok udialo mnoho prevratných objavov a zmien. Preto sa právom označujú ako obdobie tzv. antibiotickej revolúcie, ktorá začína v 40-tych rokoch minulého storočia a na jej začiatku bolo úspešné zavedenie liečby penicilínom. Aj preto sa liečba penicilínom považuje za jeden z najdôležitejších terapeutických pokrokov v celej histórii medicíny.

Chemoterapia je termín pôvodne označujúci používanie takých látok, ktoré majú selektívnu toxicitu voči prenikajúcim mikroorganizmom a minimálne účinky na hostiteľa. Tento termín sa však v súčasnosti častejšie spája s označením použitia liekov v rámci liečby nádorov. Aj preto budeme častejšie hovoriť v texte o antimikrobiálnych látkach, t.j. látkach, ktoré selektívne pôsobia na rôzne mikrobiálne patogény, pri čo najmenšom poškodení hostujúceho ľudského organizmu.

Antimikrobiálne látky patria k príkladom závažného pokroku medicíny. Mnohé infekčné ochorenia, ktoré sa v minulosti považovali za nevyhladiteľné a smrteľné, je možné v súčasnosti vyliečiť niekoľkými tabletkami. Veľmi silné a špecifické pôsobenie antimikrobiálnych látok je podmienené ich selektivitou k cieľovým štruktúram, ktoré sú buď jedinečné pre mikroorganizmy alebo sú pre ne podstatne dôležitejšie ako pre človeka. K týmto cieľovým štruktúram patria enzýmy podieľajúce sa na stavbe bakteriálnej alebo fungálnej bunkovej steny, enzýmy potrebné na syntézu nukleových kyselín a replikáciu DNA, resp. pochody potrebné na replikáciu vírusov. Samostatné postavenie majú látky uplatňujúce sa pri infekciách mykobaktériami. Svoje miesto tu majú aj omnoho staršie a menej selektívne cytotoxické antiseptiká a dezinficiencia, ktoré sa však uplatňujú skôr v prevencii infekčných ochorení.

Mikroorganizmy sú schopné prispôsobiť sa vplyvom životného prostredia celou škálou účinných spôsobov. Výnimkou nie je ani používanie antibiotík. Aj preto je neoddeliteľnou súčasťou používania antimikrobiálnych látok selekcia rezistentných mikroorganizmov. Je to jednoznačný dôkaz „evolúcie v akcii“. Nadmerné a nesprávne používanie antibiotík zrýchľuje obrovský nárast prevalence patogénov rezistentných na viaceré lieky (multidrug-resistance), čo môže naznačovať približovanie sa konca éry antibiotík. Prispieva k tomu aj skutočnosť, že napriek zvyšujúcej sa potrebe a spotrebe sa vývoj nových látok významne spomalil. Našťastie sa podarilo identifikovať najzraniteľnejšie molekulové ciele antimikrobiálnych látok. Aj preto sa budeme musieť zrejme v najbližšom desaťročí spoliehať na v súčasnosti používané skupiny liekov a snaha bude zameraná na udržanie ich účinnosti i napriek rozvíjajúcej sa rezistencii.

Predložené učebné texty majú za cieľ zrozumiteľnou formou priblížiť študentom všeobecného lekárstva a nelekárskych študijných programov aktuálne poznatky z oblasti antimikrobiálnych látok. Autori sú si vedomí, že v tomto rozsahu nebolo možné zachádzať do podrobností. Naopak cieľom bolo prehľadne poukázať na hlavné vlastnosti jednotlivých skupín liekov. Pri štúdiu sa predpokladá súčasné používanie aj iných literárnych

a elektronických zdrojov, najmä z oblasti lekárskej biochémie, fyziológie a patologickej fyziológie ako aj mikrobiológie.

Každá kapitola má na záver niekoľko kontrolných otázok a úloh, ktorých zvládnutie by malo čitateľovi napomôcť pri „autoevaluácii“ dosiahnutých znalostí príslušnej časti.

Autori sa zároveň podujali pripraviť aj druhý diel učebných textov venovaných prepojeniu teoretických poznatkov o antimikrobiálnych látkach s vybranými klinickými aplikáciami, jednak prehľadne ako aj na konkrétnych klinických prípadoch. Druhý diel je v štádiu prípravy a jeho vydanie bude nasledovať už čoskoro.

Pevne veríme, že predložené učebné texty pomôžu pri štúdiu farmakológie a klinickej farmakológie a stanú sa tak odrazovým mostíkom pre ďalší odborný rast budúcich zdravotníckych pracovníkov.

Pod'akovanie

Autori touto cestou ďakujú recenzentom za pozorné prečítanie učebných textov a vecné pripomienky.

Vydanie učebných textov bolo podporené grantom KEGA č. 055UK-4/2012.

2. Základné farmakologické vlastnosti antimikrobiálnych látok a ich klasifikácia

Antimikrobiálne látky sa označujú ako chemoterapeutiká, ktorých cieľom je usmrtenie, resp. zastavenie rastu patogénnych mikróbov (batérií, vírusov, prvokov a húb). Radíme k nim aj látky s preventívnym pôsobením, t.j. antiseptiká a dezinficiencia. Spomedzi antibakteriálnych látok získali samostatné postavenie antituberkulotiká, t.j. antibiotiká určené na liečbu tuberkulózy – súvisí to so špecifickými vlastnosťami jej najčastejšieho pôvodcu (*Mycobacterium tuberculosis*) a častým rozvojom rezistencie.

2.1 Farmakologické vlastnosti antimikrobiálnych látok

V prípade antimikrobiálnych látok je potrebné si uvedomiť, že ich hlavnou úlohou je čo najviac postihnúť hostujúce patogény a čo najmenej pri tom poškodiť hostiteľa. Každá skupina látok ako aj ich podskupiny totiž majú špecifické vlastnosti, ktoré ich charakterizujú a podmieňujú nielen ich voľbu pri príslušných ochoreniach, ale aj nutnosť starostlivého zvažovania ich podávania v určitých skupinách ľudí (deti, tehotné, resp. dojčiace ženy).

K týmto vlastnostiam patrí **všeobecná charakteristika liečiva** (osud v organizme – farmakokinetika, mechanizmus pôsobenia na patogéna – farmakodynamika, interakcie, indikácie), **pôsobenie liečiva na patogéna** (baktericídne, baktériostatické, rezistencia, terapeutické spektrum), v neposlednom rade **pôsobenie liečiva na hostiteľa** (nežiaduce účinky, kontraindikácie). Nakoľko sa jednotlivé skupiny antimikrobiálnych látok v týchto vlastnostiach významne líšia, v tejto kapitole zadefinujeme jednotlivé vlastnosti len všeobecne.

2.1.1 Všeobecná charakteristika liečiva

Antimikrobiálne liečivá sú látky, ktoré na jednej strane zabíjajú alebo spomaľujú rast patogénov, na druhej strane však ovplyvňujú aj hostiteľa. Na to, aby mohli realizovať svoje úlohy, musia byť schopné dostať sa na miesto svojho účinku, byť schopné pôsobenia a v neposlednom rade sa po určitom čase zmetabolizovať a vylúčiť z organizmu. Hovoríme o osude liečiva v organizme, ktorým sa zaoberá farmakokinetika.

Farmakokinetika teda popisuje osud liečiva po jeho podaní do organizmu. Rozlišujú sa nasledujúce fázy:

- **absorpcia** (vstrebávanie) – je závislé na fyzikálno-chemických vlastnostiach látky, liekovej forme, ceste podania, ale aj stave pacienta,
- **distribúcia** – transport liečiva do cieľových tkanív, prestup cez biologické bariéry ako sú bunkové membrány, hemato-encefalická bariéra, prestup do tekutín, dutín, väzba na plazmatické bielkoviny,
- **biotransformácia** (metabolizmus) – biochemické premeny liečiva v tkanivách, najmä v pečeni, ktorá môže viesť buď k tvorbe aktívnej formy liečiva alebo k jeho inaktivácii a príprave na vylúčenie z organizmu,

- **eliminácia** (vylučovanie) – môže prebiehať močom (v nezmenenej forme alebo po biotransformácii), žľou (vrátane enterohepatálneho obehu), stolicou, potom, dychom...

V prípade antimikrobiálnych látok je veľmi významné poznať ich **biologickú dostupnosť**, t.j. informáciu o tom, aká časť (percento) podanej látky je organizmom reálne využitá, t.j. dostane sa na miesto pôsobenia. Biologická dostupnosť môže byť ovplyvnená rôznymi faktormi, ako napríklad spôsob podania a vstrebateľnosť látok (napr. aminoglykozidy sa po perorálnej aplikácii nevstrebávajú a ich systémová biologická dostupnosť bude po takejto aplikácii minimálna), degradácia látky pred absorpciou (napr. klasický penicilín G je acidolabilný a preto bude po perorálnom podaní rozložený žalúdočnou kyselinou), liekovou formou, prípadne tzv. efektom prvého prechodu pečeňou (first-pass effect, metabolizmus podstatnej časti liečiva hneď po vstrebaní z tráviaceho traktu). Za 100 % biologickú dostupnosť sa považuje situácia po intravenózne aplikácii liečiva.

Ďalšou významnou farmakologickou vlastnosťou liečiva vo vzťahu k farmakokinetike je jeho **distribučný objem**. Ide o teoretický objem, v ktorom by sa muselo celkové množstvo liečiva rozpustiť, aby sa dosiahla rovnaká koncentrácia liečiva ako v krvi. Čím vyššia je teda plazmatická koncentrácia po aplikácii rovnakej dávky liečiva, tým je distribučný objem liečiva menší. Vyjadruje to matematický vzťah $V_d = D/c_p$, kde V_d je distribučný objem, D predstavuje dávku liečiva a c_p je koncentrácia lieku v plazme. Ľahko rozpustné látky vo vode sa rovnomerne distribuujú do celého objemu vody v tele. Niektoré látky sú však selektívne vychytávané určitými druhmi tkanív, naopak iné sa do nich vôbec nedostanú. I tieto vlastnosti teda podmieňujú to, či dané liečivo bude účinné aj v mieste infekcie.

V prípade niektorých skupín antibiotík je popisovaný takzvaný **post-antibiotický efekt**. Ide o situáciu, kedy účinok antibiotika pretrváva v organizme aj po jeho vylúčení z organizmu a poklese plazmatických hladín. Prejavuje sa zastavením množenia a rastu ovplyvňovaných mikroorganizmov. Hoci mechanizmus tohto účinku nie je celkom známy, v klinike sa úspešne využíva a zohľadňuje pri určovaní dávkovacieho intervalu ako aj pri profylaktickom podávaní antibiotík. K najznámejším antimikrobiálnym látkam s významným postantibiotickým účinkom patrí azitromycín (makrolid/azalid, dávkuje sa 500 mg každých 24 hodín počas len troch dní) alebo spektinomycín (aminoglykozid), ktorý sa podáva jednorázovo pri liečbe kvapavky. Tento účinok majú aj iné aminoglykozidové antibiotiká, čo umožňuje ich podávanie jedenkrát denne (dôležité v rámci prevencie nefrotoxicity).

Pod pojmom **farmakodynamika** rozumieme v prípade antimikrobiálnych látok ich mechanizmus pôsobenia na príslušného patogéna. K najvýznamnejším mechanizmom patrí ovplyvnenie syntézy proteínov, narušenie stavby alebo permeability bunkovej steny, ovplyvnenie množenia baktérií inhibíciou syntézy DNA, zastavením metabolizmu pôsobením na rôzne enzýmy, prípadne pôsobenie ako antimetabolity, zmena štruktúry alebo zhlukovania mikrotubulov, ovplyvnenie receptorových systémov zodpovedných za prenos vzruchov, precipitácia alebo denaturácia bielkovín, tvorba toxických metabolitov a iné. Jednotlivé mechanizmy pôsobenia sú prehľadne zhrnuté v tabuľke 2.2 a podrobne budú uvedené pri každej skupine antimikrobiálnych látok.

Interakcia vo farmakologickom ponímaní predstavuje vzájomné ovplyvnenie súčasne podaných liečiv. Hoci sa tento pojem vníma negatívne, v niektorých prípadoch môže byť takéto vzájomné ovplyvnenie prospešné pre pacienta, a preto sa aj terapeuticky využíva (môže sa tým dosiahnuť zníženie dávky, a tým pokles výskytu nežiaducich účinkov). Zo širšieho

pohľadu treba chápať interakcie nielen ako vzájomné ovplyvnenie liečiv, ale aj interakcie medzi liečivom a potravinami, nápojmi, žiarením (tu sa niekedy používa pojem faktory ovplyvňujúce účinky liečiv).

Indikácie sú také stavy pacienta, pri ktorých je vhodné podanie daného liečiva. V prípade antimikrobiálnych látok teda musí byť zohľadnená jednak skutočnosť, či je na dané liečivo príslušný vyvolávajúci patogén citlivý, a či je toto liečivo schopné pri príslušnom chorobnom stave dosiahnuť miesto infekcie a infekciu potlačiť. Vo všeobecnosti teda možno povedať, že indikácie určujú, na čo je dané liečivo určené.

2.1.2 Pôsobenie liečiva na patogén

Z hľadiska pôsobenia antimikrobiálneho liečiva na patogén ich rozlišujeme na cídne a statické. V prípade antibiotík tak hovoríme o **baktericídnych** antibiotikách vtedy, keď v rámci dosahovaných terapeutických koncentrácií dochádza k usmrteniu baktérií. V tejto súvislosti sa používa aj pojem minimálna baktericídna koncentrácia (MBC) označujúca najnižšiu koncentráciu chemickej látky potrebnú k usmrteniu min 99,9 % mikroorganizmov.

Baktériostatické liečivá sú také, ktoré neusmrcujú baktérie, ale zastavujú ich množenie a rast. I v ich prípade však môže dôjsť k usmrteniu, avšak až pri dosiahnutí koncentrácií, ktoré sú mimo terapeutického rozsahu a nesú tak so sebou riziko rozvoja toxicity pre organizmus hostiteľa.

V praxi sa často stretávame s výrazom **minimálna inhibičná koncentrácia** (MIC). Ide o najnižšiu koncentráciu antimikrobiálnej látky, ktorá inhibuje rast mikroorganizmov *in vitro*. MIC je preto významným ukazovateľom prípadnej rezistencie mikroorganizmov na antimikrobiálne látky, resp. umožňuje sledovanie aktivity nových látok. Z klinického hľadiska sa MIC používa na určenie dávky antibiotika, ktorú by mal pacient dostať, aby bola liečba dostatočne účinná. Okrem toho ovplyvňuje aj výber vhodného antibiotika s cieľom znížiť riziko rozvoja rezistencie na príslušné liečivo.

Rezistencia patogénov na antimikrobiálnu látku predstavuje ich schopnosť rásť a množiť sa aj v prítomnosti liečiva. Podrobnosti o rezistencii (klasifikácia, mechanizmy, šírenie, možnosti prevencie) sú uvedené v samostatnej kapitole.

Terapeutické spektrum účinnosti antimikrobiálnej látky súvisí s jej mechanizmom účinku, schopnosťou zabíjať alebo inhibovať množenie príslušného patogénu ako aj s dostupnosťou daného liečiva v mieste infekcie. V zásade rozlišujeme antimikrobiálne látky na látky s **úzkym spektrom** (napr. základné penicilíny, ktoré sú účinné len na Gram-pozitívne a niektoré Gram-negatívne baktérie) alebo na látky so **širokým spektrom** (napr. tetracyklíny, ktoré sú schopné ovplyvniť celý rad bakteriálnych kmeňov). Spektrum účinnosti sa dá rozšíriť používaním kombinácie viacerých antimikrobiálnych látok (sulfónamidy a trimetoprim), prípadne látok, ktoré ovplyvňujú mechanizmy rezistencie patogénov (napr. penicilíny potenciovane inhibítormi β -laktamázy).

2.1.3 Pôsobenie liečiva na hostiteľa

Okrem pôsobenia liečiva na patogén, ktoré je účelom jeho aplikácie, musíme v rámci používania antimikrobiálnych látok (rovnako ako pri iných liečivách) vždy počítat aj s prípadnými nežiaducimi účinkami, ktoré sa prejavujú pôsobením liečiva na organizmu.

V zákone o lieku sa **nežiaduci účinok** (*adverse, unwanted effect*) lieku definuje ako „každá neočakávaná a škodlivá reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku v dávkach určených na preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií, alebo po používaní zdravotníckej pomôcky“. V literatúre sa používa alternatívne aj pojem nežiaduca reakcia. Treba však zdôrazniť, že sem nepatria intoxikácie ani reakcie, ktoré vznikli na základe nesprávneho podania lieku. O tzv. **nežiaducej udalosti** (*adverse event*) hovoríme vtedy, keď sa nežiaduca (škodlivá) reakcia vyskytla v priebehu podávania lieku, t.j. okrem nežiaduceho účinku lieku sem patria aj reakcie, ktoré vznikli ako dôsledky nesprávne použitých dávok lieku (terapeutické omyly) alebo úmyselné intoxikácie. V literatúre sa niekedy stretávame aj termínom **vedľajší účinok** (*side effect*) lieku, ktorý je charakterizovaný ako každá reakcia na podaný liek mimo jeho hlavného farmakodynamického efektu (výsledný efekt teda môže byť žiaduci alebo nežiaduci).

Tab. č. 2.1: Najvýznamnejšie nežiaduce účinky a ich pôvodcovia (podľa jednotlivých skupín antimikrobiálnych látok)

Nežiaduci účinok	Prejav	Najčastejší pôvodca (skupina antibiotík)
Alergia	Kožné prejavy, respiračné prejavy, anafylaktický šok	Všetky skupiny
Trávacie ťažkosti	Bolesti brucha, nauzea, zvracanie, hnačky, klostridiová superinfekcia	Všetky skupiny, najmä širokospektrálne
Nefrotoxita	Hematuria, albuminúria, zlyhanie obličiek	Aminoglykozidy
Fototoxita	Začervenanie kože, pľuzgiere, olupovanie kože	Tetracyklíny, fluorochinolóny
Neurotoxita	Poškodenie vestibulokochleárneho nervu, poškodenie optického nervu	Aminoglykozidy, antituberkulotiká
Hematotoxicita	Poškodenie tvorby krviniek (aplastická anémia)	Chloramfenikol
Ukladanie do kostí a zubov	Zmena sfarbenia zubov (trvalá), narušenie štruktúry a tvaru kostí, zastavenie rastu	Tetracyklíny
Poškodenie chrupaviek a rastu	Bolesti kĺbov, chondrodysplázia, zastavenie rastu	Fluorochinolóny
Kardiotoxicita	Arytmie, poškodenie myokardu	Doxorubicín
Pseudoalergické prejavy (Hoigné, Nikolau)	Embolizácia do pľúc (Hoigné), do periférnych tkanív (Nikolau)	Depotné formy penicilínov omylom aplikované intravenózne (Hoigné) alebo intraarteriálne (Nikolau)

Výskyt nežiaducich účinkov je mnohokrát závislý na dávke (prekročenie maximálnej terapeutickej hladiny z dôvodu patologického stavu organizmu, prípadne interakcií), prípadne na opakovanom podaní liečiva (alergie). Z tohto pohľadu je preto pre pôsobenie liečiva na hostiteľa dôležité aj dávkovanie liečiva. **Dávkovanie** predstavuje informáciu o tom, v akom množstve a ako často sa liečivo pacientovi podáva. Okrem kvantitatívnych informácií by mala byť podaná aj kvalifikovaná kvalitatívna informácia, t.j. ako daný liek aplikovať (prehltnúť, zaviesť do konečníka, aplikovať prísne intramuskulárne, aplikovať priamo do rany, zapíť dostatočným množstvom tekutín, užívať pred jedlom, s jedlom, po jedle a pod.) V prípade antimikrobiálnych látok rozlišujeme jednotlivú dávku, dennú dávku a terapeutickú dávku.

Jednotlivá dávka predstavuje množstvo účinnej látky, ktoré sa podáva pacientovi naraz (napr. 1 tbl, 200 mg, 5 ml a pod.)

Denná dávka predstavuje súčet všetkých jednotlivých dávok za deň. V prípade aplikácie liečiva raz za 24 hodín sa jednotlivá dávka rovná dennej dávke. Pri antimikrobiálnych látkach sa snažíme vyjadrovať dávkovanie v časovom intervale a nie koľkokrát denne sa má užívať (napr. každých 8 hodín a nie trikrát denne).

Terapeutická dávka predstavuje súčet všetkých denných dávok počas príslušného liečebného cyklu.

Napríklad pri desaťdňovej terapii streptokokovej angíny bude jednotlivá dávka V-penicilínu 500 mg, denná dávka 2 g (500 mg každých 6 hodín) a terapeutická dávka 20 g (10 dní po 2 g)

Kontraindikácia znamená taký stav pacienta, kedy je podávanie daného liečiva nevhodné (absolútne kontraindikácie), resp. je možné podávať ho len so zvýšenou opatrnosťou a zvážením všetkých rizík (relatívne kontraindikácie). V prípade podania kontraindikovaného liečiva hrozí pacientovi zhoršenie jeho zdravotného stavu až strata života.

2.2 Klasifikácia antimikrobiálnych látok

Klasifikácia antimikrobiálnych látok je prehľadne uvedená v tabuľke 2.2. Jednotlivé skupiny antimikrobiálnych látok sú odvodené od patogénov, proti ktorým boli vyvinuté. Delenie do podskupín je zvyčajne závislé od mechanizmu účinku (beta-laktámové antibiotiká, inhibítory syntézy proteínov bunkovej steny, inhibítory syntézy nukleových kyselín a pod.), resp. od skupiny patogénov, ktoré cielene ovplyvňujú (antimalariká, antituberkulotiká, protistafylokokové antibiotiká a pod.).

Jednotlivé skupiny a ich podskupiny sú postupne bližšie charakterizované v nasledujúcich kapitolách.

Kontrolné otázky a úlohy

- Vymenujte a stručne charakterizujte jednotlivé fázy farmakokinetiky liečiva!
- Aký je vzťah medzi minimálnou inhibičnou koncentráciou a baktériostatickým, resp. baktericídnym účinkom?
- Aký je rozdiel medzi nežiaducim účinkom a vedľajším účinkom?
- Vysvetlite pojem jednotlivá dávka, denná dávka a terapeutická dávka v súvislosti s podávaním antibiotík!

Tab. 2.2: Klasifikácia antimikrobiálnych látok

(*červy nie sú mikroorganizmy, ale v tejto tabuľke sú uvedené len pre úplnosť)

Patogény	Skupina	Hlavné podskupiny	Hlavný mechanizmus účinku	Najvýznamnejší predstavitelia
Baktérie	Antibiotiká	Inhibitory syntézy bunkovej steny - beta-laktámové antibiotiká	Inhibícia transpeptidázovej reakcie	Penicilíny Cefalosporíny Karbapenémy Aztreonam
		Iné inhibitory syntézy bunkovej steny	Inhibícia elongácie peptidoglykán	Vankomycín
		Inhibitory syntézy proteínov	Inhibícia 50S, resp. 30S (tetracyklíny) ribozomálnej podjednotky	Chloramfenikol Tetracyklíny Makrolidy Ketolidy Linkozamidy Streptogramíny Linezolid Aminoglykozidy
		Inhibitory syntézy nukleových kyselín	Inhibícia DNA gyrázy Inhibícia topoizomerázy IV	Fluorochinolóny
		Antimetabolity – inhibitory niektorých enzýmov	Inhibícia syntézy kyseliny listovej Inhibícia dihydrofolát reductázy	Sulfonamidy Trimetoprim
		Iné	Väzba na izoleucyl-tRNA syntetázu Kationové detergenty	Mupirocín Polymyxíny
Vírusy	Antivirotiká	Lieky na herpesové infekcie	Analog guanozínu Inhibícia DNA polymerázy Inhibitor RNA aj DNA polymerázy	Aciklovir Ganciklovir Foskarnet
		Lieky na HIV infekcie	Inhibitory fúzie Inhibitory reverznej transkriptázy - nukleozidové - nenukleozidové	Enfuvirtid Zidovudín Efavirenz
		Lieky na chrípkové infekcie	Inhibitory proteázy	Indinavir
		Lieky na HBV a HCV infekcie	Inhibícia replikácie väzbou na proteín M Inhibícia neuraminidázy	Amantadín Zanamivir
			Zvýšenie aktivity Janus kinázy	INF- α
			Nukleozidový inhibitor HIV reverznej transkriptázy Inhibícia tvorby GTP, blokáda RNA polymerázy	Lamivudín Ribavirin
Huby (kvasinky a plesne)	Antimykotiká (antifungálne látky)	Systémové antimykotiká	Zmena permeability bunkovej membrány Blokáda syntézy nukleových kyselín	Azoly Polyény Flucytozín
		Lokálne (povrchové) antimykotiká	Poškodenie funkcie mikrotubulov Zmena permeability bunkovej membrány	Griseofulvín Terbinafín Azoly

Patogény	Skupina	Hlavné podskupiny	Hlavný mechanizmus účinku	Najvýznamnejší predstavitelia
Prvoky	Antiprotozoárne látky	Antimalariká	Prevenčia polymerizácie hému do hemozoínu	Chlorochín
			Blokáda DNA replikácie	Chinín
			Neznáme	Meflochín
			Tvorba toxických metabolitov	Primachín
			Blokáda syntézy kyseliny listovej	Antifoláty
			Rôzne	Iné
			Lieky proti amébióze	Tvorba reaktívnych cytotoxických produktov
			Inhibícia syntézy proteínov	Diloxanid Emetíny, Jodokvinol
	Lieky proti pneumocystóze	Inhibícia glykolýzy Antimetabolity	Pentamidín TMB-SMZ	
	Lieky proti toxoplazmóze	Sekvenčná blokáda syntézy kyseliny listovej Inhibícia elektrónového transportu v mitochondriách	Pyrimetamín so sulfónamidmi Atovakvon	
	Lieky proti leishmanióze	Inhibícia glykolýzy a metabolizmu nukleových kyselín	Stiboglukonát sodný	
	Lieky proti trypanozomióze	Rôzne	Pentamidín	
Červy*	Antihelmintiká	Lieky proti hľístovcom (nematodes)	Inhibícia mikrotubulov Stimulácia nikotínových receptorov GABA stimulácia	Albendazol Pyrantel pamoát Piperazín
		Lieky proti motoliciam (trematodes)	Zvýšená permeabilita membrány pre vápnik	Prazikvantel
		Lieky proti pásomniciam (cestodes)	Odpojenie oxidatívnej fosforylácie, aktivácia ATPáz	Niklozamid Prazikvantel
Špecifické skupiny				
Myko-baktérie	Anti-tuberkulotiká	Prvolíniové	rôzne	Izoniazid, rifampicín, pyrazínamid, etambutol Etionamid Makrolidy
		Druholíniové (alternatívne) Lieky na atypické mykobakteriózy Antileprózne		Dapson
Rôzne	Močové antiseptiká	Chinolóny	Inhibícia DNA gyrázy	Kyselina nalidixová Ciprofloxacín
		Chemoterapeutiká	Antimetabolity Znižovanie pH a uvoľňovanie formaldehydu	Sulfametoxazol Nitrofurantoín Methenamín
Rôzne	Dezinficiencia a antiseptiká	Alkoholy Aldehydy Kyseliny Halogény Oxidačné činidlá Ťažké kovy Chlórované fenoly Kationové látky	Denaturácia bielkovín Uvoľňovanie O ₂ Precipitácia bielkovín	Etanol Formaldehyd Kyselina salicylová Jód Peroxid vodíka Ortuť Fenol Benzalkónium

3. Rezistencia na antibiotiká

Od štyridsiatych rokov minulého storočia sa vďaka objaveniu a zavedeniu antibiotík do liečby infekčných ochorení urobil významný krok v znížení morbidity a mortality na tieto ochorenia. Nanešťastie sa ruka v ruke so zavádzaním nových druhov antibiotík rozvíja aj opačný jav, t.j. vznik rezistencie na ich účinok. Prispieva k tomu skutočnosť, že väčšina mikroorganizmov má krátky reprodukčný čas, čo umožňuje evolučnú adaptáciu. Rezistencia na antibiotiká predstavuje v súčasnosti veľmi vážny klinický problém, nakoľko existujú viaceré kmene baktérií, pri ktorých sú z dôvodu tzv. multirezistencie možnosti ich inhibície veľmi obmedzené.

Rezistencia na antibiotiká sa šíri najčastejšie týmito cestami:

- prenosom rezistentných baktérií medzi ľuďmi,
- prenosom génov rezistencie medzi baktériami (zvyčajne plazmidmi),
- prenosom génov rezistencie medzi genetickými elementami v rámci baktérií (na traspozónoch).

Pochopenie mechanizmov rezistencie je preto nevyhnutnou podmienkou pre citlivé používanie existujúcich antibiotík ako aj pre vývoj nových antibakteriálnych látok. Svetová zdravotnícka organizácia pravidelne aktualizuje všeobecné zásady používania antibiotík, čoho výsledkom by mala byť práve prevencia rozvoja rezistencie.

3.1 Genetické faktory podmieňujúce rezistenciu na antibiotiká

Chromozomálne faktory – mutácie

Frekvencia spontánnych mutácií je v populáciách baktérií veľmi nízka a odhaduje sa, že pravdepodobnosť vzniku mutácie u dcérskej bunky je u jednej z 10 miliónov. Treba si však uvedomiť, že počet deliacich sa baktérií počas infekcie je omnoho vyšší, a preto aj pravdepodobnosť mutácie vedúcej k zmene od citlivosti k rezistencii môže byť v závislosti na type antibiotika a bakteriálnom kmeni relatívne vysoká. Našťastie populácia takto zmenených (mutovaných) baktérií je zvyčajne nízka a pri drastickom znížení počtu nezmenených (citlivých) baktérií si dokážu imunitné mechanizmy človeka s infekciou poradiť. Iná situácia však môže nastať, ak dôjde k infikovaniu pôvodne rezistentnými bakteriálnymi kmeňmi.

Rezistencia na podklade chromozomálnych mutácií je významná najmä v prípade meticilín-rezistentných zlatých stafylokokov (MRSA, *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*) ako aj pri tuberkulóze. V ostatných prípadoch nie je až tak klinicky významná, čo môže byť spôsobené aj zníženou patogenitou mutovaných baktérií.

Amplifikácia génu

Nedávno sa zistilo, že k významným mechanizmom vzniku rezistencie patrí aj duplikácia a **amplifikácia génov**. Predpokladá sa, že liečba antibiotikami môže indukovať

zvýšený počet kópií primárne existujúcich génov rezistencie, podmieňujúcich napríklad enzýmy zodpovedné za rozklad antibiotika alebo efluxné pumpy.

Extrachromozomálne faktory – plazmidy

Okrem chromozomálnej DNA majú baktérie aj extrachromozomálne genetické jednotky označované ako **plazmidy**. Nachádzajú sa voľne v cytoplazme a sú schopné samostatne sa replikovať. Ide o uzavreté slučky DNA, ktoré obsahujú jeden až 500 génov (niekedy aj viac). V bakteriálnej bunke väčšinou existuje viacero plazmidov, ktoré môžu predstavovať kópiu jedného z nich, ale môžu byť aj rôzneho druhu. Plazmidy, ktoré nesú gény rezistencie (r gény), sa označujú ako **R plazmidy**. Väčšina rezistencií, ktoré sa objavujú počas používania antibiotík v klinickej praxi, je podmienená práve plazmidmi. Nie je celkom známe, ako tieto gény vznikli.

Celý proces plazmidmi prenášanej rezistencie je pomerne rýchly. Príkladom je *Staphylococcus aureus*, ktorý sa stal úplne rezistentný na penicilín prostredníctvom plazmidového prenosu r-génov. Navyše sa tieto kmene boli schopné v priebehu 1-2 rokov adaptovať a začala sa rozvíjať rezistencia na náhradu penicilínu, protistafylokokové antibiotikum meticilín.

Prenos génov rezistencie medzi genetickými elementmi v rámci baktérií

Transpozóny

Niektoré úseky DNA sa ľahko prenášajú (transponujú) z jedného plazmidu na druhý, ale aj z plazmidu do chromozómu a naopak. Integrácia týchto častí DNA (transpozónov) do prijímajúcej DNA je nezávislá od normálnych mechanizmov homológnej genetickej rekombinácie. Na rozdiel od plazmidov sa transpozóny samostatne nereplikujú, aj keď niektoré sa dokážu replikovať počas procesu integrácie. Výsledkom je prítomnosť kópie DNA donora aj akceptora. Transpozóny môžu niesť jeden alebo viacero génov rezistencie a môžu sa „preniesť“ na plazmide do nových druhov baktérií. A hoci sa plazmid nemusí byť schopný v novej baktérii replikovať, transpozóny sa môžu integrovať do hostiteľského chromozómu alebo do jeho vlastných plazmidov. Toto je pravdepodobne príčinou šírenia určitých génov rezistencie na rôznych R plazmidoch aj do rôznych (aj úplne odlišných) druhov baktérií.

Génové kazety a integróny

Okrem plazmidov a transpozónov existujú však v prírode sa vyskytujúcom svete baktérií aj iné mechanizmy, ktoré ničia nádeje mikrobiológov a farmakológov. Rezistencia (a najmä multirezistencia) sa môže šíriť aj prostredníctvom iných mobilných elementov, ako napríklad génové kazety. Ide o gény rezistencie naviazané na malé rozpoznateľné miesta. Viacero kaziet sa môže združiť do jednej multikazety, ktoré sa následne môžu zlúčiť (integrovat') do väčších mobilných jednotiek DNA označovaných ako integróny. Integrón (môže byť umiestnený aj na transpozóne) obsahuje gén pre špecifický enzým – integrázu (alebo aj rekombinázu), zodpovednú za vkladanie kaziet na jedinečné miesta v integrónoch. Systém transpozón-integrón-súbor kaziet multirezistencie umožňuje veľmi rýchly a efektívny prenos rezistencie na viacero liekov (multirezistencia) medzi jednotlivými genetickými elementmi, a to ako v rámci jednej baktérie, tak aj medzi baktériami.

Prenos génov rezistencie medzi baktériami

Prenos rezistentných génov medzi baktériami rovnakého, ale najmä rôznych druhov je základom rozvoja rezistencie na antibiotiká. Z tohto pohľadu je za najdôležitejší proces považovaná konjugácia. Menší význam však má aj transdukcia a transformácia.

Konjugácia

Pod pojmom konjugácia sa rozumie kontakt dvoch buniek, počas ktorého sa prenesie chromozomálna alebo extrachromozomálna DNA z jednej baktérie do druhej. Tento proces sa považuje z hľadiska šírenia rezistencie na antibiotiká za najvýznamnejší. Schopnosť konjugácie je podmienená prítomnosťou konjugačných plazmidov, t.j. plazmidov obsahujúcich transferové gény zodpovedné za expresiu proteínových povrchových tubulov spájajúcich dve bunky (*sex pili*). Konjugačné plazmidy následne prenikajú z jednej baktérie do druhej (zvyčajne rovnakého druhu). Schopnosť konjugácie majú mnohé Gram-negatívne ale aj niektoré Gram-pozitívne kmene baktérií. Existujú však aj také plazmidy, ktoré sú schopné prekonať medzidruhovú bariéru (promiskuitné plazmidy). Mnohé R plazmidy, ktoré kódujú rezistenciu na antibiotiká, sú zároveň aj konjugačné. V prípade, že ide o nekonjugačné plazmidy, tieto sa vedia naviazať na konjugačné plazmidy donora a spolu s nimi prejdú do druhej baktérie. Prenos rezistencie formou konjugácie je typický pre baktérie s vysokou hustotou, ako napríklad v čreve.

Transdukcia

Transdukcia predstavuje proces naviazania plazmidovej DNA na bakteriálny vírus (alebo bakteriofág) s následným prenosom do inej baktérie rovnakého druhu. Ide o relatívne neefektívny spôsob prenosu genetického materiálu. Jeho klinický význam je najmä pri prenose rezistencie medzi kmeňmi stafylokokov a streptokokov.

Transformácia

Transformácia sa nepovažuje za klinicky významnú pri prenose rezistencie. Niektoré druhy baktérií sú schopné sa za prirodzených podmienok transformovať, a to tak, že vychytávajú z okolitého prostredia DNA a inkorporujú ju do svojho genómu homológou rekombináciou.

3.2 Mechanizmy rezistencie na antibiotiká

Vyššie uvedené spôsoby kódovania a prenosu genetickej informácie zabezpečujú základ pre expresiu bielkovinových štruktúr, ktoré sa v rámci baktérie podieľajú na jej odolnosti voči baktériostatickému alebo baktericídneho účinku antibiotík. K hlavným mechanizmom pôsobenia na biochemickej úrovni patrí:

- **produkcia enzýmov**, ktoré degradujú alebo inaktivujú podané antibiotikum,
- **alterácia** (zmena) miesta zodpovedného za citlivosť alebo väzbu antibiotika,
- **zníženie hromadenia** antibiotika v bakteriálnej bunke,
- **rozvoj alternatívnych metabolických ciest**, ktoré obchádzajú reakcie inhibované antibiotikami.

3.2.1 Produkcia inaktivačných enzýmov

Beta-laktámové antibiotiká

Najznámejším príkladom rezistencie spôsobenej inaktiviáciou podaného lieku sú **beta-laktámové antibiotiká**. Enzýmy, ktoré sú za to zodpovedné, sa označujú **beta-laktamázy**. Ich cieľovou štruktúrou je beta-laktámový kruh penicilínov (**penicilináza**) a cefalosporínov (**cefalosporináza**). Vďaka rôznej preferencii beta-laktamáz k penicilínom a cefalosporínom je skrížená rezistencia medzi týmito dvomi skupinami antibiotík neúplná.

Najvýznamnejším bakteriálnym kmeňom, ktorý produkuje beta-laktamázy, sú **stafylokoky**. Prenáša sa transdukciou plazmidov. Expresia penicilinázy je indukovateľná, t.j. v neprítomnosti lieku sa neexprimuje. K naštartovaniu expresie (derepresii) stačí krátkodobá expozícia subinhibičných dávok antibiotika. Enzým prechádza cez obal baktérií a degraduje molekulu antibiotika už v okolí buniek. Obrovský klinický problém spojený s rezistenciou stafylokokov produkujúcich beta-laktamázy sa na istý čas podarilo vyriešiť objavením polosyntetických penicilínov (napr. meticilín), novších beta-laktámových antibiotík (monobaktámy, karbapenémy) alebo cefalosporínov (napr. cefamandol). Tieto látky sú podstatne odolnejšie voči pôsobeniu beta-laktamáz. Avšak i u nich postupne došlo k rozvoju rezistencie, ktorá je podmienená iným mechanizmom (viď nižšie).

Beta-laktamázy sú schopné produkovať aj rôzne **Gram-negatívne kmene baktérií**. Zapríčiňuje to ich rezistenciu na polosyntetické **širokospektrálne beta-laktámové antibiotiká**. Enzýmy sú v ich prípade kódované nielen v plazmidovej, ale aj chromozomálnej DNA. Kým pri chromozomálnej DNA ide tiež o indukovateľnú expresiu, plazmidová DNA sa exprimuje nepretržite. Spôsobuje to menšiu mieru degradácie podaného lieku v okolí baktérií, no na druhej strane sa zachytáva priamo na bunkovej stene a bráni naviazaniu antibiotika na membránové cieľové miesta. Mnohé z týchto beta-laktamáz sú kódované v transpozónoch, pričom vo viacerých prípadoch nie osamotene, ale spolu s génmi zodpovednými za rezistenciu aj na iné antibiotiká.

Chloramfenikol

Za degradáciu **chloramfenikolu** je zodpovedný enzým **chloramfenikol-acetyltransferáza**. Ide o enzým produkovaný rezistentnými Gram-pozitívnymi aj Gram-negatívnymi bakteriálnymi kmeňmi. Pôvod rezistencie je v plazmidoch. Na rozdiel do Gram-pozitívnych baktérií, kde sa exprimuje len v prítomnosti antibiotika (indukovateľná expresia), v Gram-negatívnych bakteriálnych kmeňoch sa exprimuje nepretržite a rezistencia na chloramfenikol je preto až päťnásobne vyššia.

Aminoglykozidy

Enzýmy zodpovedné za degradáciu **aminoglykozidových** antibiotík (fosforyláza, adenyláza alebo acetyláza) sú prítomné v Gram-pozitívnych aj Gram-negatívnych baktériách. Gény rezistencie sú na plazmidoch, prípadne na transpozónoch.

3.2.2 Alterácia miesta pôsobenia antibiotika

Väzobné miesto pre **aminoglykozidy** na ribozómovej podjednotke 30S môže byť zmenené chromozomálnou mutáciou. Zmena väzobného miesta (mediovaná plazmidmi) na 50S podjednotke zodpovedá za rezistenciu na **erytromycín**. **Fluorochinolóny** sa viažu v zníženej miere na DNA gyrázu, ktorá bola zmenená bodovou mutáciou. Chromozomálna mutácia DNA-závislej-RNA polymerázy je zas zodpovedná za rezistenciu na **rifampicín**.

Podobný mechanizmus, t.j. alterácia väzobného proteínu, sa môže podieľať aj na rozvoji rezistencie na **beta-laktámové antibiotiká** odolné voči štiepeniu beta-laktamázami (napr. meticilín) u kmeňov, ktoré produkujú beta-laktamázu. Dochádza k tomu zrejme expresiou zmeneného proteínu viažuceho beta-laktámové antibiotiká, pričom podkladom takejto zmeny môže byť mutovaný chromozomálny gén.

3.2.3 Zníženie akumulácie lieku v baktérii

Najlepším príkladom **zníženej schopnosti akumulovať antibiotikum** v bunke je rezistencia na **tetracyklín**. Tento plazmidmi-sprostredkovaný typ rezistencie charakteristický pre **Gram-pozitívne** aj **Gram-negatívne** baktérie sa prejavuje expresiou indukovateľných proteínov v bakteriálnej membráne, ktoré sú zodpovedné za vylučovanie (**efflux**) tetracyklínu. Tento proces je závislý na energii. Ide o relatívne rozšírený typ rezistencie, čo významne znížilo terapeutickú hodnotu tetracyklínov v medicíne.

Podobným mechanizmom (energeticky-závislým efluxom) sa prejavuje aj rezistencia **stafylokokov** na **makrolidy** (napr. erytromycín), ale aj na **fluorochinolóny**. Inhibítory takto exprimovaných efluxných púmp by mohli byť preto úspešné ako prídavná liečba k antibiotiku.

Okrem efluxných púmp existujú aj dôkazy o prítomnosti plazmidmi-podmienennej inhibície syntézy **porínov**, t.j. proteínových štruktúr vo vonkajšej bakteriálnej membráne, ktoré uľahčujú prestup hydrofilných antibiotík do baktérie. K zníženiu permeability môže dochádzať aj dôsledkom chromozomálnych mutácií génov zodpovedných za **produkciu polysacharidových komponentov vonkajšej membrány** Gram-negatívnych baktérií. Takto sa môže prejavovať rezistencia na **ampicilín**. Podobne mutácie, ktoré ovplyvňujú **komponenty púzdra baktérií**, spôsobujú ovplyvnenie hromadenia **aminoglykozidov, beta-laktámov, chloramfenikolu, peptidových antibiotík a tetracyklínu**.

3.2.4 Zmeny metabolických ciest

Typickým predstaviteľom rozvoja rezistencie na základe zmeny schopnosti bunky produkovať výsledný produkt inou cestou ako tou, ktorú inhibuje antibiotikum, je **trimetoprim**. Niektoré bakteriálne kmene sú totiž schopné (na základe plazmidového prenosu) začať exprimovať **dihydrofolát reduktázu**, ktorá má nízku až nulovú afinitu k trimetoprimu. Prenáša sa transdukciou, ale môže byť okrem plazmidov prenesená aj vo forme transpozónov. Podobný charakter má aj rezistencia na **sulfónamidy**. Plazmidmi mediovaná rezistencia vyplýva z tvorby takej **dihydropteroát syntetázy**, ktorá má nízku

afinitu k sulfónamidom, ale zachovanú afinitu ku kyseline paraaminobenzoovej. Niektoré baktérie, ktoré sú schopné spôsobovať závažné infekcie rezistentné na liečbu, majú vo svojich bunkách plazmidy obsahujúce gény rezistencie voči sulfónamidom aj trimetoprimu.

3.3 Súčasný stav rezistencie na antibiotiká

K najvýznamnejším predstaviteľom rozvoja klinicky závažnej rezistencie sú stafylokoky. Ide o jeden z najčastejších pôvodcov nemocničnej sepsy, ktorá v prípade infikovania nozokomiálnymi kmeňmi môže byť rezistentná na takmer všetky dostupné skupiny antibiotík. Okrem rezistencie na beta-laktámové antibiotiká spôsobenej produkciou beta-laktamáz, resp. produkciou zmenených proteínov viažucich beta-laktámové antibiotiká (rezistencia na meticilín), sa môže objaviť aj rezistencia kmeňov *Staphylococcus aureus* na iné skupiny antibiotík (tab. 3.1).

Tab. 3.1: Mechanizmy rezistencie stafylokokov na rôzne skupiny antibiotík

Skupina antibiotík	Mechanizmus rezistencie
beta-laktámy citlivé na betalaktamázu	zvýšená expresia beta-laktamáz
beta-laktámy odolné voči beta-laktamáze (protistafylokokové penicilíny, napr. meticilín)	chromozomálne podmienená zmena cieľovej štruktúry
streptomycín	chromozomálne podmienená zmena cieľovej štruktúry
aminoglykozidy	zmena cieľového miesta a plazmidmi-podmienená tvorba inaktivujúcich enzýmov
chloramfenikol a makrolidy	plazmidmi podmienené enzýmy
trimetoprim	transpozónmi kódovaná rezistentná dihydrofolát reduktáza
sulfónamidy	chromozomálne podmienená zvýšená tvorba kyseliny paraaminobenzoovej
rifampicín	chromozomálne a plazmidmi podmienený zvýšený eflux antibiotika
kyselina fusidová	chromozomálne podmienená znížená afinita cieľového miesta alebo plazmidmi-kódovaný pokles permeability lieku
chinolóny ako napríklad ciprofloxacín a norfloxacín	chromozomálne podmienené znížené vychytávanie – uptake

Infekcie stafylokokovými kmeňmi rezistentnými na meticilín (MRSA) predstavujú v súčasnosti veľmi vážny problém, a to najmä pri nemocničných (nozokomiálnych) infekciách. Dochádza totiž k ich rýchlemu šíreniu medzi staršími a vážne chorými pacientmi i pacientmi s popáleninami a otvorenými ranami. Doteraz bol liekom poslednej voľby vankomycín (glykopeptidové antibiotikum). Nanešťastie sa začala v posledných rokoch objavovať rezistencia aj na tento liek. Hoci sa v minulosti predpokladalo, že schopnosť prenášať genetickú informáciu rezistencie na viaceré antibiotiká (multirezistencia) vedie u stafylokokov k zníženiu virulencie, nie je to celkom tak. Aj preto sa čoraz častejšie objavujú infekcie multirezistentnými kmeňmi nielen u hospitalizovaných pacientov, ale aj v komunite.

Ďalšou skupinou baktérií, u ktorých sa v posledných rokoch významne rozšírila rezistencia, sú enterokoky. V súčasnosti sú enterokoky považované za druhý najvýznamnejší nozokomiálny patogén. Dôvodom je zrejme prenos génov rezistencie z nepatogénnych

enterokokov (bežne sa vyskytujúcich v rámci saprofytickej bioflóry v čreve) formou plazmidov alebo transpozónov na invadujúce patogénne enterokoky. Enterokoky, ktoré boli už aj pôvodne pomerne multirezistentné, sa stali rezistentnými aj na vankomycín. Dôvodom je zrejme substitúcia D-Ala-D-Ala s D-Ala-D-laktátom v peptidovom reťazci naviazanom na kyselinu N-acetylglukóзамín-N-acetylmurámovú v prvom kroku syntézy peptidoglykánov. Spôsobilo to v krátkom čase niekoľkonásobný nárast rezistencie najmä u hospitalizovaných pacientov. Najväčšou hrozbou je prenos vankomycínovej rezistencie z enterokokov na stafylokoky, nakoľko oba kmene sa môžu naraz vyskytovať u jedného pacienta.

K ďalším bakteriálnym kmeňom, u ktorých sa postupne vyvinula rezistencia na bežne používané antibiotiká, patria *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium spp.*, *Campylobacter spp.* a *Bacteroides spp.* Príkladom problémovosti v liečbe multirezistentných kmeňov je v súčasnosti aj *Mycobacterium tuberculosis*, ktoré v minulosti bolo relatívne ľahko liečiteľné, ale v súčasnosti napriek relatívne širokému spektru liekov existujú kmene, ktoré sú rezistentné na celé ich spektrum a vedú k vyššej mortalite ako na maláriu, prípadne AIDS. Ďalšie príklady rezistencie sú uvedené v tabuľke 3.2.

Tab. 3.2: Najnovšie problémové rezistencie baktérií na antibiotiká

Bakteriálny kmeň	Antibiotikum	Mechanizmus
<i>Staphylococcus aureus</i>	protistafylokoové penicilíny (metecilín, oxacilín)	Prijatie génu <i>mecA</i> , ktorý kóduje celkom odlišný „proteín viažuci penicilín“ (Penicillin Binding Protein), ktorý má veľmi malú väzbovú schopnosť pre metecilín a ďalšie izoxazolyl-penicilíny. Bunky takto môžu pokračovať v syntéze bunkovej steny. Gén <i>mecA</i> je umiestnený na geneticky prenosnom – chromozómovom determinante – stafylokokovom kazetovom chromozóme <i>mec</i> (SCCmec).
<i>Klebsiella pneumoniae</i> a <i>Escherichia coli</i>	cefalosporíny 3. gen. (cefotaxím, ceftazidím)	Prenos génov pre tzv. laktamázy so širokým spektrom účinku – tzv. ESBL – plazmidovo aj chromozomálne.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	meropenem, imipenem	Enzým KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemases), kódujúci rezistenciu na meropeném, patria do skupiny tzv. serínových laktamáz triedy A. Gény KPC bývajú lokalizované na prenosných genetických elementoch baktérií, najčastejšie na transpozóne Tn 4401, ktorý je súčasťou mnohých DNA plazmidov a sprostredkováva ich transfer medzi baktériami.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a <i>Acinetobacter spp.</i>	meropenem	Prijatie tzv. integrónu IMP (<i>blaIMP-1</i>) - obsahuje gén na produkciu MBL, prípadne aj ďalšie gény pre rezistenciu (napr. ESBL), a na koncoch DNA obsahuje tzv. inzerčné sekvencie. Celý tento komplex integrónu sa prenáša vsunutím sa do genetických štruktúr prijímajúcej bakteriálnej bunky.
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	fluórochinolóny	Prijatie génov, ktoré kódujú tvorbu proteínov Qnr (Quinolone resistance). Gény sa označujú ako <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> alebo <i>qnrS</i> . Kódujú pentapeptidy, tzv. pentapeptidové „repeat proteíny“, ktoré chránia mikróby pred nadviazaním sa fluórochinolónov na ich baktériové topoizomerázy (DNA gyrázu).

Našťastie máme v súčasnosti stále k dispozícii pomerne často používané glykopeptidové a iné antibiotiká (teikoplanín, daptomycín, linezolid), ktoré si zachovali svoju

účinnosť aj u multirezistentných kmeňov Gram-pozitívnych baktérií. Nabáda to však k ich správne mu používaniu a prevencii rozvoja rezistencie aj na ne.

Z vyššie uvedeného je zrejmé, že zodpovednosť za šírenie rezistencie nesú aj samotní zdravotnícki pracovníci i pacienti. Nerozvážne používanie antibiotík v humánnej a veterinárnej medicíne, ich prítomnosť v potravinách ako aj nerešpektovanie odporúčaní predpisujúceho lekára samotným pacientom totiž významne prispieva k množeniu rezistentných a najmä multirezistentných bakteriálnych kmeňov. Aj preto sa nadnárodné i národné zdravotnícke organizácie veľmi vážne zaoberajú antibiotickou politikou. V SR bola zriadená Ústredná komisia pre antiinfekčnú a antibiotickú politiku. Ide o poradný orgán ministra zdravotníctva SR združujúci celý rad odborníkov na experimentálnu a klinickú mikrobiológiu, infektológiu i farmakológiu. Cieľom komisie je zabezpečiť vysokú odbornú úroveň antiinfekčnej liečby, obmedziť vznik a šírenie rezistentných mikroorganizmov, zachovanie čo najdlhšej účinnosti antibiotík a iných antiinfekčných látok. Postupne sa preto formulovali viaceré zásady používania antibiotík, ktoré sa niekedy označujú ako Racionálna antiinfekčná a antibiotická politika, čo predstavuje súhrn odporúčaní pre účinné a bezpečné používanie antimikrobiálnych liekov. V súvislosti s tým boli definované aj všeobecné zásady používania antibiotík.

3.4 Zásady používania antibiotík

Medzi hlavné zásady používania antibiotík patrí:

- správny výber antibiotika,
- optimálna a dostatočne dlhá doba liečby,
- primerané dávkovanie,
- vhodná kombinácia liečiv,
- monitorovanie liečby.

Dodržiavaním hlavných zásad aplikácie antibiotík zaistíme účinnú a spoľahlivú liečbu a je teda možné predpokladať, že nebude mať globálny negatívny dopad na liečbu bakteriálnych ochorení človeka a zvierat (vytvorenie rezistencie baktérií na účinky antibiotík).

Správny výber antibiotika

Výber toho správneho antibiotika pre konkrétnu infekciu je jednou z hlavných zásad ich používania. V prípade chronického ochorenia je v prvom rade nevyhnutná správna identifikácia vyvolávajúceho patogéna a stanovenie jeho citlivosti na príslušné antibiotiká. Na základe tohto zistenia sa určí najvhodnejšia látka, ktorá má zároveň pokiaľ možno čo najužšie spektrum účinku a pritom je v danom prípade minimálne toxická. Príkladom môže byť využitie penicilínu G pri pneumokokových infekciách. V prípade akútneho ochorenia sa z časových dôvodov nezisťuje konkrétny pôvodca, ale lekár indikuje podľa príznakov ochorenia také antibiotikum, ktoré najviac zodpovedá očakávanému spektru choroboplodných mikroorganizmov a disponuje potrebnými farmakokinetickými vlastnosťami. V prípade život ohrožujúcich ochorení je potrebné konať veľmi rýchlo, a preto sa môžu zvoliť aj širokospektrálne antibiotiká.

V klinickej praxi sa však často stretávame so situáciami, kedy lekári predpisujú širokospektrálne antibiotiká ako lieky prvej voľby aj pri takých infekciách, ktoré si to nevyžadujú. Významne to prispieva k zvyšujúcej sa rezistencii bakteriálnych kmeňov a následne chýbaniu účinných liekov v prípade ich zlyhania. Ďalším problémom je samoliečba pacientov v prípadoch, kedy si získali antibiotiká „do zásoby“, resp. keď sa k nim dostali bez lekárskeho predpisu.

V rámci správneho výberu antibiotika je potrebné zohľadňovať aj jeho farmakokinetické vlastnosti s ohľadom na lokalizáciu infekcie (napr. prestup cez hematoencefalickú bariéru, prienik do kostného tkaniva). Aj preto je veľmi dôležité si osvojiť farmakokinetické vlastnosti jednotlivých skupín liečiv.

Optimálna a dostatočne dlhá doba liečby

Doba liečby je závislá od druhu ochorenia, stavu pacienta ako aj od farmakologických vlastností podávaného antibiotika. Antibiotiká sa aplikujú rôznymi spôsobmi a líšia sa aj v samotnom dávkovacom intervale. Vo všeobecnosti by liečba bežných sezónnych ochorení dýchacieho systému mala trvať 7-10 dní, pričom znakom ich úspešnosti by malo byť vymiznutie zvýšenej telesnej teploty a postupné potlačenie respiračnej symptomatológie. Na druhej strane si niektoré chronické infekčné ochorenia vyžadujú dlhodobú (aj niekoľkomesačnú) liečbu. Ako príklad môže slúžiť tuberkulóza.

Skracovanie potrebnej doby podávania antibiotika môže viesť k selekcii a perzistencii takých baktérií, ktoré si dokázali vyvinúť určitý stupeň rezistencie. Tieto sa následne stanú jej zdrojom a môžu ju rôznymi formami prenosu genetickej informácie šíriť aj na iné bakteriálne kmene.

Primerané dávkovanie

Dávkovanie antibiotika je závislé na viacerých faktoroch. Podmienené je typom samotnej infekcie, klinickým stavom a vekom pacienta, ale aj farmakologickými vlastnosťami antibiotika, od ktorých sa odvíja výber spôsobu podania, dávky i dávkovacieho intervalu. Kým u antibiotík s veľkou terapeutickou šírkou je riziko toxicity pri aplikácii rôznych terapeutických dávok nízke, zmena dávkovania u antibiotík s úzkou terapeutickou šírkou by mohla byť riziková. Vhodne zvolená dávka antibiotika by mala byť schopná zlikvidovať v organizme pacienta všetky patogény spôsobujúce príslušné ochorenie alebo aspoň znížiť ich populáciu natoľko, aby si imunitné mechanizmy pacienta dokázali poradiť aj so zvyšnými baktériami, ktoré už mohli mať vyvinutú čiastočnú rezistenciu. Dôležité je, aby sa zabránilo ich úniku, t.j. aby neprerástli rezistentné klony baktérií do takého rozsahu, kedy by antibiotikum už nebolo dostatočne účinné. Aj preto sa v praxi radšej volia dávky mierne vyššie, ktoré sú schopné zničiť celé ložisko infekcie, vrátane klonov s čiastočnou rezistenciou. Musí sa však samozrejme brať do úvahy prípadná toxicita aplikovaného antibiotika.

Nevhodne zvolená dávka (poddávkovanie) môže viesť k prežitiu časti baktérií s vytvorenou rezistenciou a k jej šíreniu do okolia. Vyhýbať by sme sa preto mali používaniu zvyškov nedoužívaných antibiotík, prípadne antibiotík po dobe expirácie, ktorých účinnosť už nemusí byť dostatočná. Podobne sa treba vyhýbať nedodržiavaniu lekárom odporúčaného dávkovacieho intervalu – častý pokles plazmatických hladín pod minimálnu inhibičnú koncentráciu môže spôsobiť u niektorých antibiotík zvýšené riziko rozvoja rezistencie.

Vhodná kombinácia liečiv

Pod pojmom kombinácia liečiv chápeme použitie dvoch alebo viacerých antibiotík súčasne. Výhodou kombinovania antibiotík je dosiahnutie podstatne vyššieho účinku ako po ich samostatnej aplikácii. Tento účinok býva častokrát silnejší ako len súčet účinkov jednotlivito podaných antibiotík a označuje sa ako synergizmus. Umožňuje to zníženie potrebných dávok pri zachovaní účinnosti a zníženom výskyte toxických prejavov. I tu však treba byť opatrný a pri kombináciách je nutné zohľadňovať mechanizmus účinku použitých liekov. Za správne môžeme považovať taký postup, kedy sa kombinujú antibiotiká s rôznymi mechanizmami účinku, pričom príslušný kmeň je citlivý voči každému z nich. Každopádne sa to môže využiť aj v prípade, kedy sú na jedno z antibiotík už baktérie rezistentné, ale vďaka tým ostatným sa v organizme hostiteľa zničia. Kombinácia niekoľkých antibiotík sa môže dosiahnuť aj tzv. sekvenčná blokáda, t.j. súčasná inhibícia nasledujúcich krokov v metabolizme baktérie, ale aj inhibícia enzymatickej inaktivácie (napr. využitie inhibítorov beta-laktamáz spolu s beta-laktámovým antibiotikom) alebo zvýšenie prieniku antibiotika do baktérie (napr. súčasná aplikácia aminoglykozidov a beta-laktámových antibiotík).

Za všeobecne nesprávny postup možno v súčasnosti považovať monoterapiu antibiotikami v prípade chronických infekčných ochorení (napr. tuberkulóza), ktorá môže podstatne viac pripievať k rozvoju rezistencie. Na druhej strane si treba uvedomiť, že nie každá kombinácia je vhodná – ak napríklad skombinujeme baktériostatické a baktericídne antibiotikum pôsobiace len na rastúce baktérie, ich spoločný efekt sa môže znížiť.

Monitorovanie antimikrobiálnej liečby

Základným princípom monitorovania antimikrobiálnej liečby je sledovanie klinického stavu pacienta. Pátrať treba najmä po príznakoch zlyhania liečby, ako aj po rozvoji toxicity, ktorej sa dá častokrát v skorých štádiách antibiotikoterapie predísť, a tým zvýšiť *compliance* pacienta ku zvolenej liečbe.

Kontrolné otázky a úlohy

- Vysvetlite rozdiely v chromozomálnom a plazmidovom kódovaní rezistencie na antibiotiká!
- Akými spôsobmi sa prenášajú gény rezistencie medzi baktériami?
- Vymenujte a charakterizujte jednotlivé mechanizmy vzniku rezistencie na antibiotiká!
- Aké sú hlavné zásady použitia antibiotík v rámci prevencie rozvoja rezistencie?

4. Antibiotiká

Ako antibiotiká sa v užšom zmysle slova označujú látky, ktoré sú schopné zastaviť rast baktérií alebo baktérie usmrtiť (antibakteriálne látky). Baktérie spôsobovali v minulosti veľa ťažko liečiteľných, resp. nevyliciteľných ochorení, ktoré v mnohých prípadoch končievali smrťacimi epidémiami (tab. 4.1). V súčasnosti sú k dispozícii na drvivú väčšinu z nich účinné látky, ktoré patria ku každodenne predpisovaným liečivám. Nanešťastie ich časté nadužívanie, resp. nesprávne užívanie má za následok celý rad problémov (rezistencia, nežiaduce účinky - alergia). Mikrobiologické charakteristiky jednotlivých bakteriálnych kmeňov je možné nájsť na <http://pathmicro.med.sc.edu/Slovak/bact-slovak.htm>.

Tab. 4.1: Niektoré klinicky významné patogénne baktérie

Kmeň	Morfológia	Druh	Ochorenie
Gram-negatívne			
<i>Bordetella</i>	Koky	<i>B. pertussis</i>	Čierny kašeľ
<i>Brucella</i>	Zahnuté paličky	<i>B. abortus</i>	Brucelóza (dobytky a ľudia)
<i>Campylobacter</i>	Špirálovité paličky	<i>C. jejuni</i>	Otrava potravy
<i>Escherichia</i>	paličky	<i>E. coli</i>	Sepsa, infekcie rán, infekcie močových ciest
<i>Haemophilus</i>	Paličky	<i>H. influenzae</i>	Akútne respiračné infekcie, meningitída
<i>Helicobacter</i>	Pohyblivé paličky	<i>H. pylori</i>	Vredová choroba, rakovina žalúdka
<i>Klebsiella</i>	Obalené paličky	<i>K. pneumoniae</i>	Pneumónia, sepsa
<i>Legionella</i>	Bičikáté paličky	<i>L. pneumophila</i>	Legionárska choroba
<i>Neisseria</i>	Koky, párové	<i>N. gonorrhea</i>	Kvapavka
<i>Pseudomonas</i>	Bičikáté paličky	<i>P. aeruginosa</i>	Sepsa, respiračné infekcie, infekcie močových ciest
<i>Rickettsiae</i>	Koky alebo vlákna	<i>Viacero druhov</i>	Infekcie od kliešťov a hmyzu
<i>Salmonella</i>	Pohyblivé paličky	<i>S. typhimurium</i>	Otrava potravy
<i>Shigella</i>	Paličky	<i>S. dysenteriae</i>	Bacilárna dyzentéria
<i>Yersinia</i>	Paličky	<i>Y. pestis</i>	Bubonické plaky, mor
<i>Vibrio</i>	Bičikáté paličky	<i>V. cholerae</i>	Cholera
Gram-pozitívne			
<i>Bacillus</i>	Paličky, retiazky	<i>B. anthracis</i>	Antrax
<i>Clostridium</i>	Paličky	<i>Cl. tetani</i>	Tetanus
<i>Corynebacterium</i>	Palička	<i>C. diphtheriae</i>	Diftéria
<i>Mycobacterium</i>	Paličky	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. leprae</i>	Tuberkulóza Lepra
<i>Staphylococcus</i>	Koky, zhluky	<i>St. aureus</i>	Infekcie rán, kožné vredy, sepsa
<i>Streptococcus</i>	Koky, párové Koky, retiazky	<i>Str. pneumoniae</i> <i>Str. pyogenes</i>	Pneumónia, meningitída Šarlach, reumatická horúčka, celulitída
Iné			
<i>Chlamydia</i>	Gram-„neurčité“	<i>C. trachomatis</i>	Očné ochorenia, neplodnosť
<i>Treponema</i>	Bičikáté špirálovité paličky	<i>T. pallidum</i>	Syfilis

Z hľadiska pôsobenia antibiotík na baktérie ich delíme na **baktericídne** (zabíjajú baktérie) a **baktériostatické** (zastavujú rast baktérií, ale vo vyšších dávkach ich môžu aj zabíjať). Antibiotiká sa klasifikujú najčastejšie **podľa ich chemickej štruktúry** (beta-laktámové, aminoglykozidové a pod.), ale môžu sa charakterizovať aj **podľa ich schopnosti pôsobiť na rôzne druhy baktérií** (protistafylokokové, protistreptokokové, protipseudomonádové a pod.). Samostatne sa z nich vyčleňuje skupina **antituberkulotík**, t.j. tých antibiotík, ktoré sa využívajú najčastejšie v liečbe infekcií spôsobených *Mycobacterium tuberculosis* (niekde sa označuje aj ako Kochov bacil, *Bacillus Kochi*, BK) alebo inými mykobaktériami.

4.1 Beta-laktámové antibiotiká

Z názvu tejto skupiny antibiotík vyplýva, že vo svojej štruktúre obsahujú beta-laktámový kruh, ktorý (pokiaľ nie je narušený) podmieňuje ich účinnosť. Zaraďujeme sem prvé komerčne používané antibiotikum penicilín (a s ním aj celú skupinu penicilínových antibiotík), cefalosporíny, monobaktámy a karbapenémy. Niekedy sa v tejto skupine antibiotík samostatne uvádzajú aj beta-laktámové antibiotiká potenciované pridaním inhibítora beta-laktamázy.

4.1.1 Penicilíny

Začiatok používania penicilínu sa datuje do obdobia druhej svetovej vojny (1941). Odtedy je jeho použitie neodmysliteľnou súčasťou modernej medicíny. Aj keď penicilíny sú vo všeobecnosti veľmi účinné antibiotiká, niektoré baktérie sú schopné ich rozložiť pôsobením amidáz a beta-laktamáz (penicilinázy). Ide o jeden z hlavných dôvodov rozvoja rezistencie na antibiotiká. Napriek tomu zostávajú penicilíny kľúčovým antibiotikom v rámci liečby bakteriálnych infekcií a v mnohých indikáciách sú liekom voľby. Veľmi často sa uplatňujú aj v kombináciách s inými antibiotikami.

Základným kameňom polosyntetických penicilínov je štruktúra kyseliny 6-aminopenicilánovej. K beta-laktámovým antibiotikám ich radí prítomnosť nestabilného štvorčlenného beta-laktámového kruhu. Substituovaním bočných reťazcov sa dá dosiahnuť zmena ako farmakodynamických (spektrum účinnosti, rezistencia na beta-laktamázu), tak aj farmakokinetických vlastností (odolnosť voči kyslému prostrediu v žalúdku). Podobne sa dá substitúciou iného reťazca na pripojenom tiazolidínovom kruhu meniť rozpustnosť a stabilita jednotlivých prípravkov.

4.1.1.1 Klasifikácia penicilínov

Penicilíny sa delia do 4 hlavných skupín: **základné penicilíny** (s úzkym spektrom), **protistafylokokové penicilíny** (odolné voči stafylokokovej beta-laktamáze), **aminopenicilíny** (šírokospektrálne), **protipseudomonádové penicilíny** (karboxypenicilíny a ureidopenicilíny). Ich prehľad je uvedený v tabuľke 4.2. Z dôvodu často prítomnej rezistencie spôsobenej aktivitou beta-laktamáz sa veľmi často zosilňuje ich účinok a rozširuje

spektrum tým, že sa kombinujú s **inhibítormi betalaktamáz** (napr. kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam, viď ďalej)

Tab. 4.2: Klasifikácia penicilínov

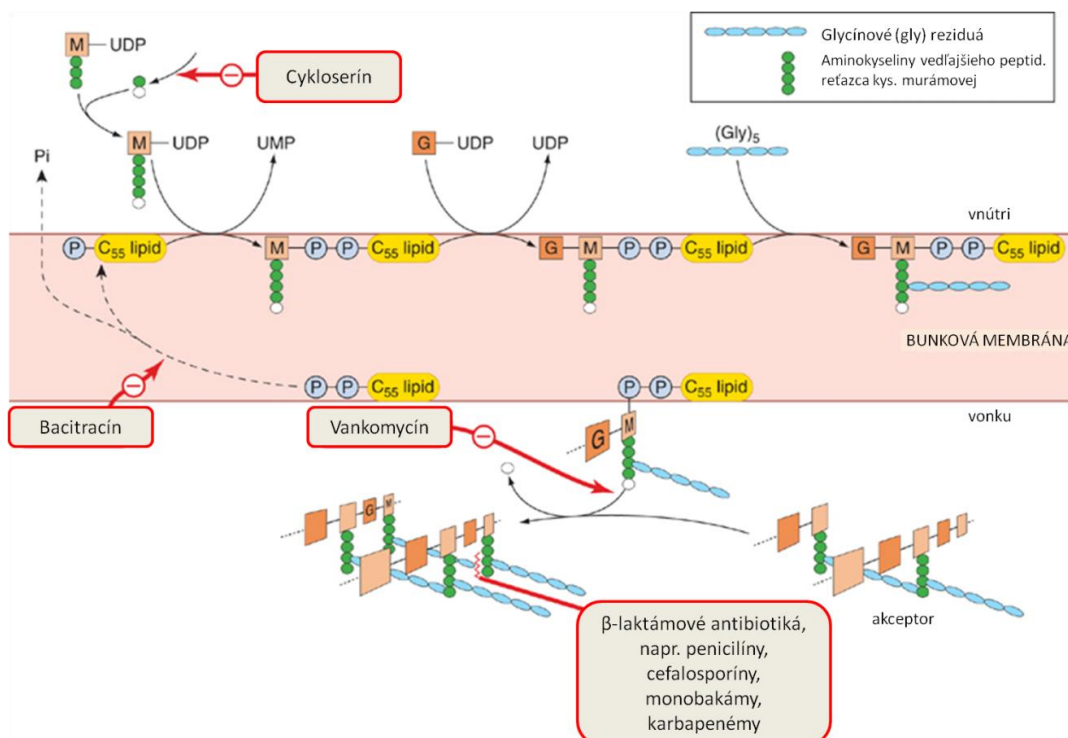
Skupina	Predstavitelia	Kľúčové vlastnosti
Základné penicilíny	benzylpenicilín (PNC G) prokaín PNC G benzátin PNC G fenoxymetylpenicilín (PNC V) penamecilín	úzke spektrum účinnosť najmä proti Gram-pozitívnym baktériám nestálosť v kyslom prostredí parenterálna aplikácia, i.v. aj i.m. ako benzylpenicilín, ale depotné formy, aplikácia i.m. acidorezistentný, aplikácia p.o. acidorezistentný, dlhší biologický polčas
Protistafylokokové (oxazolyl) penicilíny	oxacilín kloxacilín dikloxacilín metecilín	úzke spektrum odolnosť voči stafylokokovým betalaktamázam
Aminopenicilíny	ampicilín amoxicilín	široké spektrum, penetrácia aj cez stenu Gram-negatívnych baktérií slabá odolnosť voči beta-laktamázam acidorezistentné
Protipseudomonádové PNC		slabá stabilita v kyslom prostredí penetrácia aj cez stenu Gram-negatívnych baktérií, vrátane <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> a <i>Proteus</i>
- Karboxypenicilíny	karbenicilín tikarcilín	vyššia účinnosť na pseudomonádové infekcie
- Ureidopenicilíny	azlocilín mezlocilín piperacilín	

4.1.1.2 Mechanizmus účinku penicilínov a rezistencia

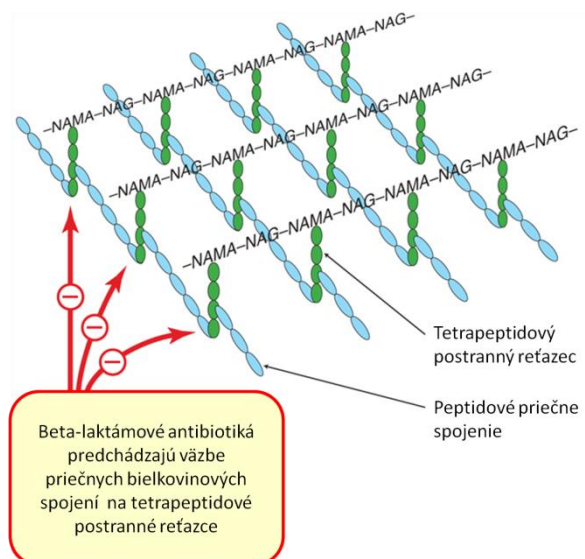
Penicilíny patria medzi **baktericídne** antibiotiká vďaka ich schopnosti ovplyvňovať stavbu bunkovej steny. Špecifický proteín viažuci penicilíny (**PBP**, *penicillin binding protein*) o veľkosti 40-120 kD vedie po navedení penicilínu k **inhibícii syntézy reťazcov peptidoglykánov**, ktorých hlavnou úlohou je spevnenie bunkovej steny (obr. 4.1 a 4.2). Vedie to k bunkovej lýze baktérií. Maximálny účinok penicilínových antibiotík je na rastúcich kolóniách, aj preto nie je najvhodnejšie ich kombinovať s bakteriostatickými antibiotikami.

S mechanizmom účinku úzko súvisí aj **rezistencia** baktérií na penicilín. Najčastejšou príčinou je v ich prípade deštrukcia beta-laktámového kruhu pôsobením špecifických enzýmov – **beta-laktamáz** (penicilináz). Tento typ rezistencie sa označuje ako tzv. **enzýmový typ**. K rozvoju rezistencie, najmä u Gram-pozitívnych a Gram-negatívnych baktérií, môže dochádzať po niekoľkých dňoch už aj počas liečby pacienta, u ktorého boli na začiatku účinné. Prispieva k tomu najmä „poddávkovanie“ pacienta, t.j. dlhší čas s plazmatickými hladinami pod minimálnou inhibičnou koncentráciou. Ďalšou príčinou rezistencie je **zmena štruktúrnych vlastností PBP**, čím dochádza k zníženiu jeho afinity na podávaný penicilín a znižuje sa tým jeho účinnosť. Podobný mechanizmus sa veľmi často vyskytuje u stafylokokov rezistentných na protistafylokokové penicilíny (metecilín), t.j. antibiotiká, ktoré sú odolné na pôsobenie beta-laktamáz. V tomto prípade ide o konformačnú zmenu vedúcu k syntéze odlišných PBP, ktoré neviažu penicilíny. U niektorých polyrezistentných kmeňov Gram-negatívnych baktérií môže dochádzať aj k **zníženej penetrácii** penicilínov a

„prevencii“ ich väzby na PBP. Súvisí to so zníženým zastúpením porínov na vonkajšej membráne bakteriálnej steny.



Obr. 4.1: Miesta pôsobenia antibiotík ovplyvňujúcich syntézu bunkovej steny baktérií (upravené podľa Rang et al., 2011).



Obr. 4.2: Schematický obrázok peptidoglykánovej vrstvy bakteriálnej steny (napr. stafylokokov), ktorý zobrazuje miesto pôsobenia beta-laktámových antibiotík. Gram-pozitívne baktérie majú väčšinou niekoľko vrstiev peptidoglykánov (upravené podľa Rang et al., 2011). Vysvetlivky: NAG, N-acetylglukóзамín; NAMA, kyselina N-acetylmurámová

4.1.1.3 Farmakokinetické vlastnosti penicilínov

Z hľadiska farmakokinetických vlastností patria prirodzené a polosyntetické penicilíny k látkam s variabilnou stabilitou v kyslom prostredí. Prevažne sú polárne a hydrofilné, vďaka čomu dochádza k ich rýchlej eliminácii obličkami. Takéto vlastnosti majú najmä sodné a draselné soli. Väzbou benzylpenicilínu s organickými bázami dochádza k zníženiu rozpustnosti a spomaleniu vstrebávania v mieste aplikácie (depotné formy penicilínov, prokaín benzylpenicilín a benzatín benzylpenicilín), ktoré sú vhodné na intramuskulárne podanie a predlžuje sa dávkovací interval. Zvýšenie liposolubility a odolnosti voči kyslému prostrediu zvyšuje biologickú dostupnosť po perorálnom podaní (napr. ampicilín).

Vo všeobecnosti možno konštatovať, že v prípadeologickej dostupnosti po perorálnom podaní penicilínov je kľúčová ich stabilita v kyslom prostredí. Niektoré z penicilínov sa v kyslom prostredí žalúdka rozpadajú, a preto sa musia aplikovať parenterálne. Ide najmä o penicilín G (benzylpenicilín), meticilín, tikarcilín, karbenicilín, ale aj ureidopenicilíny (piperacilín, mezlocilín a azlocilín). Acidorezistentné penicilíny sa lepšie vstrebávajú nalačno, preto by sa nemalo jesť minimálne 1 hodinu pred a 2 hodiny po ich užití. Beta-laktámové antibiotiká, vrátane penicilínov, sa nedostávajú do intracelulárneho prostredia a neprenikajú ani cez hematoencefalickú bariéru (okrem prípadu meningitíd, kedy je fyziologická bariéra narušená zápalovým procesom a zvýšeným prekrvením). V extracelulárnom priestore však dosahujú rovnako vysoké hladiny ako v plazme. Hoci nepodliehajú významným metabolickým procesom, ich biologický polčas je relatívne krátky (30-90 minút). Vylučujú sa zväčša nezmenené obličkami, a to glomerulárnou filtráciou i tubulárnou sekréciou. Vďaka tomu sa dosahujú relatívne vysoké koncentrácie účinného antibiotika aj v moči. V tabuľke 4.3 sú prehľadne uvedené farmakokinetické vlastnosti najdôležitejších penicilínových antibiotík.

Tab. 4.3: Farmakokinetické vlastnosti najvýznamnejších penicilínových antibiotík.

Liečivo	Distribučný objem (l/kg)	Väzba na bielkoviny (%)	Biologický polčas (h)	Spôsob aplikácie
penicilín G	0,2	50-60	0,5-1	i.m., i.v.
penicilín V	0,2	30	0,5	p.o.
oxacilín	0,2	90-93	0,5-0,7	i.m., i.v., p.o.
amoxicilín	0,26	15-25	0,7-1,4	i.m., i.v., p.o.
tikarcilín	0,18-0,21	45-60	1,1-1,2	i.v., i.m.
piperacilín	0,18-0,3	20-40	0,5-1,2	i.v., i.m.

4.1.1.4 Klinické použitie penicilínov

Napriek tomu, že penicilíny patria k prvým používaným antibiotikám, dodnes sa v klinickej praxi využívajú. Indikáciou na použitie základných penicilínov sú ľahšie, najmä streptokokové infekcie (akútna streptokoková tonzilitída alebo tonzilofaryngitída, šarlach, erysipelas). Ich relatívnou nevýhodou je potreba častého dávkovania (každých 6 hodín, penamecilín každých 8 hodín), čo môže znížovať *compliance* pacientov. Dávka základných penicilínov sa už historicky vyjadruje vo forme medzinárodných jednotiek, pričom **1 milión jednotiek penicilínu G predstavuje 0,6 g sodnej soli penicilínu G**. Dávkovanie polosyntetických penicilínov je vyjadrované v miligramoch (gramoch). Využitie penicilínu pri liečbe kvapavky je už obsolentné, a to i v prípade citlivosti gonokokov. Depotné formy

penicilínu G sa uplatňujú v dlhodobej prevencii vzniku post-streptokokových komplikácií (glomerulonefritída, akútna reumatická horúčka spojená s karditídou a artritídou).

Využitie **protistafylokokových penicilínov** naznačuje ich označenie. Oxacilín, kloxacilín a dikloxacilín sa podávajú perorálne (v prípade ťažších infekcií aj parenterálne) na liečbu infekcií spôsobených stafylokokmi, ktoré sú schopné produkovať beta-laktamázy. Dávkovací interval je 4 až 6 hodín. Nakoľko však majú relatívne úzke spektrum, ich využitie je limitované. Ďalším problémom je rastúci vznik rezistencie aj na túto skupinu penicilínov (MRSA – *methicilin resistant Staphylococcus aureus*), ktorá je spôsobená alteráciou PBP a vyžaduje si nasadenie rezervných protistafylokokových antibiotík (napr. vankomycín, klindamycín, linezolid, daptomycín, teikoplanín).

Širokospektrálne aminopenicilíny (ampicilín, amoxicilín) sa uplatňujú v liečbe infekcií vyvolaných *E. coli*, *H. influenzae*, ale aj listeriózy, salmonelózy a šigelózy. Na rozšírenie spektra sa veľmi často kombinujú s inhibítormi beta-laktamázy (kyselina klavulanová, tazobaktam, sulbaktam). Dostupné sú v parenterálnych i perorálnych liekových formách.

Skupina **antipseudomonádových antibiotík** má využitie v liečbe infekcií *Pseudomonas aeruginosa*, ale aj *Proteus spp.* Karbenicilín a tikarcilín sa za týmto účelom často aplikujú aj v kombinácii s aminoglykozidmi. Nakoľko sú v kyslom prostredí nestabilné, musia sa aplikovať parenterálne. Tikarcilín sa z dôvodu narastajúcej rezistencie kombinuje s inhibítormi beta-laktamáz. V prípade závažnejších infekcií týmito kmeňmi baktérií sa volia aj látky zo skupiny ureidopenicilínov, z ktorých najvyššiu účinnosť má piperacilín.

4.1.1.5 Nežiaduce účinky penicilínov

Penicilíny sa radia k takmer **netoxickým** antibiotikám, čo súvisí aj s ich mechanizmom účinku. Najčastejšie sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom býva **alergia** (do 10 % liečených pacientov), ktorej príčinou sú zrejme peniciloylované amínové skupiny, estery kyseliny penicilénovej a penicilínové polyméry ako degradačné produkty penicilínov. Nakoľko testovanie alergie na PNC nie je celkom dostupné, je nevyhnutné klásť dôraz na odobratie správne liekovej a **alergickej anamnézy**.

Menej častá býva imunologicky podmienená **hemolytická anémia**, ktorá súvisí so vznikom antigénneho komplexu väzbou penicilínu na erytrocyty. Podobne zriedkavo sa objavuje neutropénia a nefritída, najmä u detí.

Superinfekcia a **dysmikróbia** sa objavuje skôr po použití širokospektrálnych polosyntetických aminopenicilínov. Prejavuje sa zvýšeným rastom kolónií *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, prípadne *Proteus spp.* a *Candida albicans*. Ku klinickým prejavom dysmikróbie patria **bolesti brucha** a **hnačky**. Predísť sa im dá vhodnou aplikáciou probiotík.

Intratekálna aplikácia penicilínov je spojená s prejavmi **neurotoxicity**, ako sú kŕče. Vyskytovať sa môžu pri liečbe streptokokovej meningitídy vysokými dávkami penicilínov, prípadne v podmienkach zhoršenej funkcie obličiek a tým zníženej eliminácie penicilínov.

Parenterálna aplikácia základných penicilínov môže byť spojená s problémami z vysokého prísunu **draslíka**, na ktorý je benzylpenicilín viazaný. Hyperkalémia sa môže prejaviť najmä poruchami v kardiovaskulárnom systéme.

Za špecifické nežiaduce účinky možno považovať reakcie na nesprávne podanie intramuskulárnych penicilínov. Syndróm **Hoigné** sa môže objaviť po aplikácii benzatínpenicilínu G alebo prokaínpenicilínu G intravenózne s následnými embolickými prejavmi. Nechcená intraarteriálna aplikácia s lokálnymi nekrotizáciami sa označuje ako tzv. **Nikolauov** syndróm. Nakoľko nejde o alergické reakcie, ich objavenie sa nevylučuje podávania penicilínov v budúcnosti.

4.1.1.6 Najčastejšie používané penicilíny

Benzylnpenicilín (penicilín G) a jeho depotné formy

Benzylnpenicilín patrí k základným, prirodzeným penicilínom, ktoré majú úzke spektrum účinnosti – Gram-pozitívne baktérie, Gram-negatívne koky, klostrídiá, spirochéty a aktinomycéty. Benzylnpenicilín sa považuje vo všeobecnosti za účinný v liečbe streptokokových, pneumokokových a meningokokových infekcií, aj keď narastajúca rezistencia ich účinnosť významne ovplyvňuje (najmä kmene *Neisseria meningitidis* a *Neisseria gonorrhoeae*, ale aj *Streptococcus pneumoniae*). Medzi citlivé kmene patria aj *Bacteroides fragilis*, pôvodcovia antraxu, syfilisu, diftérie a aktinomykózy, ale aj leptospirových infekcií.

V **kyslom prostredí žalúdka sa rozkladá** beta-laktámový kruh, preto sa aplikuje len parenterálne. Kryštalický penicilín (sodná alebo draselná soľ) sa veľmi rýchlo vstrebáva aj po intramuskulárnom podaní (do 30 minút sa dosahujú vrcholové plazmatické koncentrácie). Dobré preniká aj do extracelulárnych priestorov, ako aj do žlče, slín, mlieka, perikardiálnej a pleurálnej tekutiny. Do buniek sa vďaka slabej lipofilite nedostáva. Prechádza aj cez placentárnu bariéru, avšak na plod nepôsobí teratogénne. Za fyziologických okolností prechádza do cerebrospinálnej tekutiny len veľmi obmedzene, avšak v prípade meningitídy sa prestup cez hematoencefalickú bariéru môže zvýšiť. Nevýhodou je slabý prienik do ischemických a nekrotických, prípadne hnisavých ložísk. Jeho väzba na bielkoviny plazmy je cca 60%, metabolizmu podlieha len malá časť (mení sa na kyselinu penicilovú) a relatívne rýchlo sa eliminuje najmä tubulárnou sekréciou, ktorá nie je závislá od dávky penicilínu ani od veku pacienta. Aj preto má **krátky biologický polčas** (menej ako 1 hodina), čo núti k častejšiemu dávkovaniu.

Použitie penicilínu G je v súčasnosti limitované na akútne tonzilofaryngitídy, erysipelas, šarlach, celulitídu, t.j. infekcie spôsobené **beta-hemolytickými streptokokmi**. Okrem toho sa môže použiť v liečbe **syfilisu**, **antraxu**, prípadne **listeriôzy**. Stafylokoky (produkujúce beta-laktamázu) nie sú na benzylnpenicilín citlivé a znížená citlivosť je aj u viridujúcich streptokokov. V prípade liečby závažnejších infekcií streptokokmi (pneumónia, endokarditída, meningitída) sa vyžadujú vysoké dávky penicilínu, prevyšujúce 20 g/deň. Vhodne sa môžu kombinovať s aminoglykozidmi.

Kontraindikáciou penicilínu je **precitlivenosť** pacienta na penicilíny a cefalosporíny v anamnéze. Podobne treba zvýšiť opatrnosť pri ich podávaní u pacientov s polyvalentnými alergiami (napr. bronchiálna astma, senná nádcha a pod.). Pri aplikovaní draselných solí

benzylpenicilínu je potrebné zachovať opatrnosť, nakoľko 1 milión jednotiek penicilínu viaže cca 1,7 mmol draslíka, čo môže u novorodencov, resp. starších pacientov vyvolať **hyperkalémiu**.

Prokaínpenicilín G a **benzatínpenicilín G** predstavujú **depotné formy** benzylpenicilínu určené na intramuskulárne podanie. Kým prokaínpenicilín G je kryštalická suspenzia, ktorá sa uvoľňuje z miesta aplikácie relatívne rýchlo (na dostatočné plazmatické hladiny je potrebná aplikácia dvakrát denne po cca 1 g), benzatínpenicilín G predstavuje veľmi ťažko rozpustnú soľ a minimálna terapeutická koncentrácia po jednorazovej aplikácii pretrváva až dva týždne. Nakoľko sú však tieto koncentrácie relatívne nízke, nie je vhodný na liečbu akútnych infekcií, ale len na dlhodobú **prevenciu poststreptokokových komplikácií**.

Fenoxymetylpenicilín (penicilín V) a penamecilín

Penicilín V predstavuje biosynteticky upravený základný penicilín, ktorý je odolný voči kyslému prostrediu v žalúdku a môže sa preto podávať perorálne. Jeho spektrum účinku iaj indikácie sú identické s penicilínom G. Biologickú dostupnosť má dobrú, plazmatické maximum sa dosiahne po cca hodine a dostatočné hladiny pretrvávajú až 5 hodín. Nakoľko jeho eliminácia nie je závislá na dávke, zvýšenie dávky vedie k zvýšeniu maximálnej koncentrácie, ale nie k predĺženiu účinku. Pri liečbe ľahkých streptokokových infekcií sa aplikuje najčastejšie v dávke **500 mg každých 6 hodín**.

Penamecilín má vďaka dlhšiemu účinku dávkovací interval predĺžený **na 8 hodín**, čo môže zvýšiť *compliance* pacienta. Zároveň sa používa aj v rámci dlhodobej prevencie poststreptokokových komplikácií.

Oxacilín

Oxacilín patrí ku skupine oxazolylnicilínov. Ide o polosyntetické penicilíny odolné voči pôsobeniu žalúdočnej kyseliny ako aj voči beta-laktamázam produkovaným stafylokokmi. Aj preto sa táto skupina označuje ako **protistafylokokové antibiotiká** (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín, metacilín). Na druhej strane je ich účinnosť voči ostatným mikroorganizmom menšia v porovnaní so základnými penicilínmi. V súčasnosti sa objavujú čoraz častejšie také kmene stafylokokov, ktoré sú rezistentné aj na túto špeciálne vyvinutú skupinu penicilínov a predstavujú tak terapeutický problém (MRSA).

Oxacilín ako potentný induktor produkcie beta-laktamázy prakticky znemožňuje následný prechod v rámci liečby pacienta na základné penicilíny. Jeho použitie je indikované u pacientov s infekciou vyvolanou kmeňmi *Staphylococcus aureus* s mikrobiologicky potvrdenou citlivosťou.

Ampicilín, amoxicilín

Ampicilín a amoxicilín patria do skupiny **aminopenicilínov**, ktorých spektrum účinku bolo rozšírené aj na **Gram-negatívne baktérie**, vrátane *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* a *Proteus mirabilis*). Stafylokoky, ktoré produkujú beta-laktamázu, sú voči ich pôsobeniu odolné. Vhodným pridaním inhibítora beta-laktamázy sa však spektrum môže významne rozšíriť a tento princíp sa terapeuticky často využíva. Oba prípravky nie sú účinné pri liečbe indolpozitívnych kmeňov *Proteus spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Aminopenicilíny sú indikované na liečbu infekcií respiračného systému, urogenitálneho traktu a žľových ciest. Okrem toho sa môžu uplatňovať v liečbe listeriózy, nosičstve týfu, septikémie, endokarditíde ako aj meningitíde vyvolanej citlivými baktériami. Prednosťou amoxicilínu je jeho lepšia penetrácia do tkanív a tým dosiahnutie vyšších koncentrácií liečiva. Oba sa používajú najčastejšie **v kombinácii s inhibítormi beta-laktamáz**. Ampicilín je kontraindikovaný pri tonzilofaryngitídach neznámeho pôvodu, najmä kvôli riziku nesprávneho použitia pri infekčnej mononukleóze (riziko rozvoja tzv. **toxoaergického exantému**).

Tikarcilín

Tikarcilín patrí spolu s jeho predchodcom karbenicilínom do skupiny **karboxypenicilínov**. Ide o polosyntetický penicilín, ktorý má spektrum podobné aminopenicilínom, avšak rozšírené aj na indolpozitívne kmene *Proteus spp.* a *Pseudomonas aeruginosa*. Kvôli jeho nestabilite v kyslom prostredí sa aplikuje parenterálne. Jeho intramuskulárne podanie býva veľmi bolestivé. Kvôli slabej odolnosti voči beta-laktamázam sa indikuje spolu s inhibítormi beta-laktamáz.

Piperacilín

Ďalším predstaviteľom **protipseudomonádových penicilínov** je piperacilín, ktorý sa spolu s azlocilínom a mezlocilínom radí do skupiny **ureidopenicilínov**. Jeho spektrum je veľmi široké a má spomedzi penicilínov najväčší účinok na kmene *Pseudomonas aeruginosa*, ako aj na niektoré anaeróbne baktérie. Vďaka nízkej toxicite a dobrej znášanlivosti je relatívne obľúbený, aj keď i v jeho prípade je intramuskulárne podanie sprevádzané bolestivosťou.

4.1.1.7 Inhibítory betalaktamáz

Ako sme opakovane spomenuli vyššie, limitáciou použitia mnohých penicilínových antibiotík je ich slabá odolnosť voči pôsobeniu beta-laktamáz – degradačných enzýmov produkovaných niektorými bakteriálnymi kmeňmi. Dochádza tak k ich rozpadu ešte skôr, ako sú schopné začítnať. V záujme potlačenia tejto formy rezistencie sa hľadali možnosti, ako beta-laktamázy inhibovať. Vyvinuli sa špecifické inhibítory beta-laktamáz, ktorých prvým predstaviteľom bola **kyselina klavulánová** (produkt *Streptomyces clavuligerus*). Kyselina klavulánová má betalaktamovú štruktúru, avšak jej antibakteriálna účinnosť pri samostatnom podaní je zanedbateľná. Ak sa však vhodne skombinuje najmä s penicilínovými antibiotikami, rozšíri sa tým ich spektrum a zvýši sa účinnosť. Najčastejšie sa používa v kombinácii s aminopenicilínmi a tikarcilínom.

Okrem kyseliny klavulánovej sa klinicky využívajú aj ďalšie inhibítory beta-laktamáz, a to najmä **sulbaktam** (kombinuje sa s ampicilínom) a **tazobaktam** (v kombinácii s piperacilínom).

Kontrolné otázky a úlohy

- Klasifikujte penicilíny podľa ich spektra účinku!
- Aké sú najčastejšie nežiaduce účinky penicilínov?
- Aké mechanizmy sa uplatňujú pri rozširovaní spektra účinku penicilínov?
- Charakterizujte protistafylokokové penicilíny a uveďte možnosti liečby MRSA!
- Aké sú cesty podania základných penicilínov a aké nežiaduce účinky sa po ich parenterálnej aplikácii môžu objaviť?

4.1.2 Cefalosporíny

Cefalosporíny sa radia k tzv. beta-laktámovým antibiotikám. Vyplýva to z ich štruktúry, kde je typicky prítomné beta-laktámové jadro kyseliny 7-aminocefalosporánovej, citlivé na pôsobenie špecifických enzýmov – beta-laktamáz. Práve schopnosť niektorých baktérií produkovať betalaktamázu býva jednou z najčastejších príčin rezistencie. Intenzívny rozvoj v oblasti vývoja nových polosyntetických cefalosporínov viedol k vzniku širokého spektra látok tejto skupiny – vyše 40 liečiv z tejto skupiny sa reálne klinicky používa. Ich použitie sa datuje od šesťdesiatych rokov minulého storočia, kedy sa podarilo technologicky zvládnuť izoláciu kyseliny 7-aminocefalosporánovej a začalo sa s chemickou prípravou polosyntetických derivátov.

Nakoľko cefalosporíny majú dobrú účinnosť a nízku toxicitu, obľúbené sú aj v pediatrickej praxi ako aj u starších pacientov. Na druhej strane treba zdôrazniť, že ich rutinné predpisovanie aj pri vírusových ochoreniach nemá opodstatnenie, práve naopak, môže prispievať k rozvoju rezistencie a alergizácii pacientov.

4.1.2.1 Klasifikácia cefalosporínov

V súčasnosti sa cefalosporíny zaraďujú do 5 skupín – generácií. V rámci klinického využitia sú však zatiaľ schválené len prípravky zo štyroch generácií (tab. 4.4).

Tab. 4.4: Klasifikácia cefalosporínov

Cefalosporíny	Spôsob podania	látky
I. generácia	p.o. i.m., i.v.	cefalexín, cefradín, cefadroxil, cefatrizín cefalotín, cefazolín, cefapirín, ceforanid, cefacetril
II. generácia	p.o. i.m., i.v.	cefuroxím axetil, cefprozil, cefaklor cefuroxím, cefoxitín, cefamandol, cefmetaxol, cefotetán
III. generácia	p.o. i.m., i.v.	cefepodoxím proxetil, cefetamet pivoxil, cefitibutén, cefdinir, cefetamet cefotaxím, ceftazidím, cefoperazón, ceftriaxón, moxolaktám, cefsulodín
IV. generácia	i.m., i.v.	cefepim, cefpirom
V. generácia	i.m. i.v.	ceftobiprol, ceftarolín (len v štádiu klinických skúšok)

Všeobecne možno za kritériá zaradenia do jednotlivých skupín považovať najmä farmakodynamické vlastnosti, t.j. spektrum účinnosti, schopnosť penetrovat' cez membránu do bakteriálnych buniek, stabilitu voči účinkom betalaktamáz ako aj čas ich schvaľovania pre klinické použitie. Aj preto sa najnovšie cefalosporíny - cefepim a cefpirom - radia do IV. generácie. Prípravky V. generácie sú zatiaľ v štádiu klinických skúšok (ceftobiprol, ceftarolín) a vyznačovať by sa mali najmä vyššou účinnosťou proti pseudomonádam a nižším výskytom rezistencie.

4.1.2.2 Mechanizmus účinku a rezistencie

Baktericídne pôsobenie cefalosporínov je podobne ako u penicilínov sprostredkované inhibíciou syntézy steny baktérií. Deje sa tak po väzbe na špecifické bielkoviny (podobne ako pri penicilíne sa označujú PBP – *penicillin binding proteins*), čím dochádza k dezinhibícii aktivity autolýzínov bakteriálnej steny. Treba však zdôrazniť, že sa viažu na iné väzobné miesto PBP ako penicilíny, preto je aj možné v niektorých prípadoch obe skupiny liečiv kombinovať. Ich baktericídny účinok je však závislý od určitého trvania pôsobenia minimálnej inhibičnej koncentrácie. Aj preto sa niekedy označujú ako antibiotiká s baktericídnym účinkom závislým od času. V prípade baktérií, ktoré nemajú autolýzín, pôsobia cefalosporíny len baktériostaticky.

Od mechanizmu účinku a chemickej štruktúry je závislá aj prípadná rezistencia baktérií na cefalosporíny. Najčastejšie je spôsobená selekciou kmeňov s vysokou produkciou beta-laktamáz. Cefalosporíny sú vďaka ich vedľajším reťazcom viazaným na hlavné beta-laktámové jadro menej citlivé na pôsobenie beta-laktamázy produkovanej stafylokokmi. Je tiež známe, že Gram-negatívne baktérie sú schopné vo väčšej miere vyvolať rezistenciu mediovanú plazmidmi. Zároveň je potrebné spomenúť aj skutočnosť, že rezistencia na cefalosporíny môže byť spôsobená znížením priepustnosti bakteriálnej membrány ako aj zmenami štruktúry exprimovaného PBP. Aj preto sú meticilín-rezistentné kmene stafylokokov rezistentné aj na cefalosporíny.

4.1.2.3 Farmakokinetické vlastnosti

Napriek tomu, že po perorálnom podaní majú cefalosporíny rôznu biologickú dostupnosť, ich perorálne formy sú veľmi populárne. Niektoré z nich sa podávajú ako tzv. predlieky (pro-drugs) a až po ich metabolizácii esterázami sa stávajú účinnými liečivami (napr. cefuroxím axetil, cefotiam hexetil, cefpodoxím proxetil). Myslieť treba aj na skutočnosť, že u väčšiny cefalosporínov dochádza k zníženiu absorpciou vplyvom potravy, preto sa odporúča ich aplikácia nalačno, pred jedlom.

Podobne ako penicilíny, aj cefalosporíny prenikajú ľahko do tkanív, avšak ich penetrácia cez hematoencefalickú bariéru je veľmi slabá (okrem III. generácie). Prestup do CNS sa zvyšuje len v prípade meningitíd.

V rámci distribúcie je popisovaná ich relatívne slabá väzba na plazmatické bielkoviny (menej ako 50 %). Výnimkou sú cefoperazón a ceftriaxón, ktorých schopnosť viazať sa na plazmatické bielkoviny je podstatne významnejšia a prispieva k predĺženiu ich účinku.

V rámci metabolizmu je potrebné zdôrazniť, že niektoré z cefalosporínov sú pred ich elimináciou metabolizované v pečeni, a preto môže dochádzať k rôznym interakciám. Je známe, že až 75 % cefoperazónu sa vylučuje do žlče. Tento prípravok je známy aj vyvolaním tzv. antabusovej reakcie po súčasnom požití alkoholu. Napriek tomu, že ceftriaxón sa vylučuje prednostne obličkami, až 45 % sa vylučuje žľou. Deacetylácia cefotaxímu, cefalotínu a cefotiamu je zodpovedná za vytvorenie menej účinného metabolitu. U všetkých vyššie uvedených cefalosporínov je potrebné upraviť ich dávky v prípade podávania pacientom s poškodením funkcie pečene.

Drvivá väčšina cefalosporínov sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou v nezmenenej forme. Aj preto blokáda tubulárnej sekrécie probenecidom má za následok predĺženie biologického polčasu cefalosporínov. Moxolaktam a ceftazidím sa vylučujú len glomerulárnou filtráciou.

4.1.2.4 Klinické použitie cefalosporínov

Pre klinické použitie je veľmi dôležité vedieť, aké spektrum účinnosti majú jednotlivé antibiotiká. Spektrum účinnosti cefalosporínov I. generácie sa popisuje ako spektrum súčasného pôsobenia ampicilínu a oxacilínu. Účinné sú najmä na Gram-pozitívne baktérie (na rozdiel od klasických penicilínov sú citlivé na cefalosporíny aj stafylokoky), gram-negatívne paličky (*E. coli* a *Klebsiella spp.*) a do istej miery aj niektoré kmene *Proteus mirabilis*. Na druhej strane je známe, že primárna rezistencia viacerých kmeňov baktérii neumožňuje ich použitie v prípade nimi spôsobených infekcií. Ide najmä o kmene *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, enterokoky ako aj viaceré anaeróbne baktérie (okrem *B. fragilis* a *Clostridium difficile*, u ktorých sa popisuje čiastočná citlivosť).

II. generácia má širšie spektrum, ktoré zasahuje najmä Gram-negatívne baktérie. Na rozdiel od prvogeneračných prípravkov je vysoká účinnosť aj na indolpozitívne kmene *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* a *H. influenzae*. Niektoré z nich (napr. cefoxitín) pôsobia aj na anaeróbne kmene *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* a *Serratia marcescens*. Kmene *Pseudomonas aeruginosa* sú však primárne rezistentné aj na tieto prípravky. Zároveň sa znížila v porovnaní s I. generáciou aj citlivosť stafylokokov.

Momentálne najpočetnejšia je skupina cefalosporínov III. generácie. Ich spektrum sa rozšírilo aj na kmene *Pseudomonas aeruginosa* (tu sa uplatňujú najmä ceftazidím, cefsulodín a cefoperazón sulbaktam), avšak ich účinnosť na Gram-pozitívne baktérie a anaeróby je nižšia. Charakterizované sú aj lepším prestupom cez hematoencefalickú membránu a početnejšími interakciami na úrovni pečenného metabolizmu (napr. antabusová reakcia po požití alkoholu).

Cefipim a cefpirom, ako predstavitelia IV. generácie cefalosporínov, sa zatiaľ aplikujú len parenterálne. Rezervované sú najmä pre pacientov s nozokomiálnymi infekciami, vrátane závažnejších pneumónií. Ich spektrum účinnosti je relatívne široké – aktivita voči Gram-pozitívnym baktériám je podobná ako v prvej generácii a vyššia ako u tret'ogeneračných prípravkov, Gram-negatívne baktérie zahŕňujú aj *Pseudomonas aeruginosa*. Navyše sa u nich vyskytuje menej častá rezistencia a ľahšie prestupujú membránami, vrátane hematoencefalickej bariéry.

Nakoľko biologický polčas parenterálne podávaných prípravkov je relatívne krátky a ich aplikácia je často spojená s lokálnou bolestivosťou po intramuskulárnej aplikácii a tromboflebitídou po intravenóznom podaní, preferujú sa tam, kde je to možné, ich perorálne formy. Výhodou je aj možnosť ambulantnej liečby stredne ťažkých infekcií u detí aj dospelých a skrátenie hospitalizácie a tým aj nákladov na zdravotnú starostlivosť.

4.1.2.5 Nežiaduce účinky cefalosporínov

Pri správnom podávaní cefalosporínov sa táto skupina antibiotík považuje za málo toxickú. Za normálnych podmienok nie sú cefalosporíny ani nefrotoxické, hoci sa väčšina prípravkov vylučuje práve obličkami. Výnimkou je cefaloridín s popisovanou nefritídou a tubulárnou nekrozou. Ich nefrotoxicita sa však môže potenciovať pri súčasnej aplikácii s aminoglykozidmi, prípadne kľúčkovými diuretikami (furosemid). Zároveň je potrebné zvážiť redukcii dávok cefalosporínov pri znížení funkcie obličiek.

Najvýznamnejším nežiaducim účinkom cefalosporínov je nesporne hypersenzitivita. Incidencia alergických reakcií sa udáva v rozsahu 1 – 10 %. Toto riziko je zvýšené v populácii pacientov s alergiou na penicilínové antibiotiká. Hoci je typická skrížená alergia s protilátkami len veľmi zriedkavá, pri podávaní cefalosporínov pacientom alergickým na penicilín treba byť opatrný a u ťažkých alergií na penicilín by sme sa podaniu cefalosporínov mali vyhnúť. Z najčastejších prejavov alergickej reakcie je to kožný makulopapulózny exantém. Objavili sa aj údaje o výskyte sérovej choroby po opakovanej aplikácii cefakloru u detí. Granulocytopénia a hemolytická anémia sa objavujú len raritne.

Blokáda alkoholdehydrogenázy prípravkami obsahujúcimi metyltietrazolové reťazce môže viesť k vzniku antabusovej reakcie pri súčasnom podaní aj malých množstiev alkoholu. Patria sem najmä cefamandol, cefotetan, cefoperazón a moxolaktám. Okrem toho tieto prípravky antagonizujú účinok vitamínu K a môžu preto viesť ku krvácaniam, najmä z gastrointestinálneho traktu. Moxolaktám má okrem toho aj antiagregačné pôsobenie cestou ovplyvnenia receptorov pre ADP na trombocytoch.

Ďalším nežiaducim účinkom je riziko superinfekcie, ktoré sa zvyšuje najmä u druhého a tret'oheneračných prípravkoch. Nakoľko je ich pôsobenie voči stafylokokom nižšie ako u I. generácie, superinfekcie stafylokokmi patria medzi najpočetnejšie. Okrem toho môže dôjsť k rozvoju kandidózy.

Lokálna bolestivosť po intramuskulárnom a tromboflebitída po intravenóznom podaní boli spomenuté už vyššie.

4.1.2.6 Najčastejšie používané cefalosporíny

Cefalotín, cefazolín, cefalexín, cefadroxil

Ide o predstaviteľov I. generácie cefalosporínov. Cefalotín sa postupne nahrádza cefazolínom. Oba prípravky sa podávajú parenterálne a majú relatívne krátky biologický polčas. Vyžadujú si preto častejšiu aplikáciu. Acidorezistencia cefalexínu a cefadroxilu

umožňuje ich perorálnu aplikáciu. Využívané sú pri respiračných infekciách vyvolaných streptokokmi, pneumokokmi i stafylokokmi, vrátane manažmentu akútnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Výhodou je ich možnosť použitia aj počas tehotnosti, nakoľko teratogenita nebola doposiaľ zistená.

Cefaklor, cefoxitín, cefprozil, cefuroxím, cefuroxím axetil

Druhogeneračné penicilíny majú rozšírené spektrum aj na infekcie spôsobené indolpozitívnymi kmeňmi *Proteus* a niektoré anaeróbne baktérie (napr. *Clostridium perfringens*). Aj preto sa používajú pri anaeróbných pleuropulmonálnych infekciách, sepe, či v rámci prevencie peroperačných infekcií pri zákrokoch v brušnej dutine (napr. cefoxitín). Cefuroxím (i.m. a i.v.) a cefuroxím axetil (p.o.) sa používajú na liečbu streptokokových aj meningokokových infekcií. Vhodné sú najmä na zvládnutie ľahších infekcií. Cefprozil je indikovaný na liečbu nasledovných ochorení spôsobených vnímavými mikroorganizmami – akútne infekcie horných a dolných dýchacích ciest, kože a kožných adnex a nekomplikované infekcie močových ciest. U detí je indikovaný na liečbu infekcií horných dýchacích ciest a kožných ochorení.

Cefotaxím, ceftriaxón, ceftazidím

Cefotaxím je hlavným predstaviteľom parenterálnych cefalosporínov III. generácie. Jeho uplatnenie pri infekciách respiračného traktu je najmä v prípade pneumónií, ale používa sa aj pri infekciách vyvolaných citlivými Gram-pozitívnymi a Gram-negatívnymi baktériami v iných systémoch (napr. pyelonefritída, meningitída, intraabdominálne infekcie). Voči *Pseudomonas aeruginosa* je neúčinný. Podobné spektrum má aj ceftriaxón s podstatne dlhším biologickým polčasom. Ďalším parenterálnym cefalosporínom III. generácie je ceftazidím. Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch predstaviteľov je ceftazidím účinný aj voči pseudomonádovým infekciám, čo je jeho hlavná indikácia. Väčší potrebný objem sťažuje jeho intramuskulárne podanie a aplikuje sa preto intravenózne.

Ceftibutén, cefixím

Obaja zástupcovia perorálnych tret'ogeneračných cefalosporínov sa indikujú najmä pri rôznych infekciách dýchacích ciest. Ceftibutén má dostatočne vysokú stabilitu voči betalaktamázam (najmä Gram-negatívnych baktérií, ako sú *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.* a *Shigella spp.*). Aj preto je výhodné jeho uplatnenie pri komunitne-získaných a nozokomiálnych respiračných infekciách. Popri Gram-negatívnych baktériách má ceftibutén dostatočnú účinnosť aj voči streptokokom (*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*), avšak okrem kmeňov, ktoré sú rezistentné na penicilín. Z vyššie uvedených dôvodov sa uplatňuje v celom rade infekcií respiračného systému, ako napríklad pri liečbe infekcií horných dýchacích ciest dospelých aj detí (faryngitída, tonzilitída, šarlach, akútna sinusitída, zápal stredného ucha), tak aj pri ochoreniach dolných dýchacích ciest dospelých (akútna bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy). Jeho užívanie je spojené aj s relatívne nízkym rizikom vedľajších účinkov (najčastejšie sa vyskytuje hnačka a nauzea); aj preto je možné použiť ho v tých prípadoch, kedy sú iné antibiotiká (napr. fluorochinolóny) kontraindikované – u detí do 15 rokov a počas tehotnosti.

Cefepím, cefpiróm

Vo všeobecnosti možno povedať, že štvrtogeneračné parenterálne cefalosporíny majú spektrum účinnosti podobné cefotaxímu, avšak rozšírené o aktivitu voči stafylokokom, streptokokom a pseudomonádami. Radia sa v súčasnosti skôr k tzv. rezervným antibiotikám, nakoľko sú účinné aj tam, kde iné cefalosporíny zlyhali z dôvodu rezistencie. Preto je ich využitie najmä pri nozokomiálnych infekciách, vrátane pneumónií, resp. v prípade infekcií pacientov so zníženou imunitou – napr. neutropenickí pacienti.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké je spektrum účinku cefalosporínov v jednotlivých generáciách?
- Popíšte mechanizmus účinku cefalosporínov!
- Vymenujte nežiaduce účinky cefalosporínov!
- Akú sú indikácie cefalosporínov 4. generácie?

4.1.3 Monobaktámy

Monobaktámy sa radia medzi beta-laktámové antibiotiká, ktoré majú namiesto bicyclickej štruktúry tiazolidínového kruhu penicilínov a cefalosporínov len jeden substituovaný laktámový kruh. Preto sa označujú ako monocyklické betalaktámy, resp. monobaktámy. Základnú štruktúru teda tvorí kyselina 3-aminobaktámová. Najpoužívanejším synteticky pripraveným monobaktámom je **aztreonam**. Jeho prednosťou je odolnosť voči väčšine beta-laktamázy a dobrá účinnosť voči Gram-negatívnym baktériám (aj *Pseudomonas aeruginosa*). Gram-pozitívne baktérie sú však prirodzene rezistentnejšie, podobne nižšia citlivosť je aj u anaeróbnych baktérií. Nakoľko sa nevstrebáva z gastrointestinálneho traktu, musí sa aplikovať parenterálne. Podobne ako ostatné beta-laktámové antibiotiká má nízku toxicitu. Najčastejšie sa prejavuje superinfekciou takými baktériami, ktoré nie sú na aztreonam citlivé.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké je klinické využitie aztreonamu?

4.1.4 Karbapenémy

Ďalšou skupinou betalaktámových antibiotík, ktoré sú odolné voči beta-laktamáзам, je skupina karbapenémov. Prvým predstaviteľom bol **imipeném** (tienamycín), ktorého stabilita sa zvýšila modifikáciou na N-imidoyl tienamycín. Jeho spektrum účinku zahŕňa Gram-pozitívne aj Gram-negatívne baktérie, anaeróbne baktérie a dokonca aj mykobaktérie. Ľahko preniká bakteriálnou stenou a vďaka vysokej afinite ku PBP má všeobecne vysokú účinnosť. Rovnako ako oxazolylenicilíny, po jeho aplikácii dochádza k indukcii chromozómami prenášaných betalaktamázy u niektorých bakteriálnych kmeňov, ako napríklad *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* a *Citrobacter spp.*

Metabolity imipenému sú veľmi toxické v obličkách. **Nefrotoxicite** sa dá predísť tak, že sa imipeném podáva intravenózne súčasne s **cilastatínom**, t.j. látkou, ktorá dokáže inhibovať dehydropeptidázu I. Tento enzým je totiž zodpovedný za rozklad imipenému v obličkových tubuloch na toxické metabolity. Pridanie cilastatínu, inak antibioticky neúčinnnej látky, podstatne zníži metabolizmus imipenému a umožní tak jeho aplikáciu aj vo vyšších dávkach bez rozvoja nefrotoxicity.

Meropeném je na rozdiel od imipenému odolný voči pôsobeniu dehydropeptidázy I ako aj voči degradačnému pôsobeniu beta-laktamáz. Od imipenému sa odlišuje aj mierne zvýšeným pôsobením na Gram-pozitívne baktérie, pričom ostatné spektrum je veľmi podobné.

Ertapeném ako ďalší predstaviteľ karbapenémov sa vyznačuje vysokou účinnosťou voči Gram-pozitívnym baktériám, vrátane stafylokokov. Okrem toho má významné pôsobenie proti multirezistentným kmeňom *Enterobacteriaceae spp.* Naopak v prípade *Pseudomonas aeruginosa* je neúčinný a v porovnaní s ostatnými karbapenémami má nižšiu citlivosť aj *Acinetobacter spp.* Veľkou výhodou je odolnosť voči dehydropeptidáze I (t.j. nízka nefrotoxicita, resp. nie je potrebné kombinovať ho s cilastatínom) a dlhý biologický polčas umožňujúci parenterálnu aplikáciu raz denne.

Na základe vyššie uvedeného je zrejmé, že karbapenémy sú rezervované na **závažnejšie infekcie** vyvolané multirezistentnými patogénmi, najmä **nozokomiálneho pôvodu**. Okrem toho sa uplatňujú v rámci monoterapie intraabdominálnych infekcií (napríklad subakútna apendicitída), nozokomiálnych pneumónií, meningitíd, resp. neutropenických pacientov s vysokými horúčkami spôsobenými baktériovými infekciami. V rámci liečby infekcií spôsobených *Pseudomonas aeruginosa* sa zvyknú kombinovať s aminoglykozidmi. Pri liečbe infekcií vyvolaných stafylokokmi rezistentnými na protistafylokokové antibiotiká (MRSA) sa karbapenémy aplikujú najčastejšie spolu s vankomycínom.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aký význam má podávanie cilastatínu spolu s imipenénom?
- Aké sú indikácie použitia karbapenémov?

4.2 Makrolidy

Makrolidové antibiotiká patria k pomerne rozšírenej skupine antibiotík s dlhou históriou ich používania. Erytromycín bol izolovaný už v polovici 20. storočia (*Streptomyces erythreus*). Z následne pripravených makrolidov prvej generácie sa dodnes používa len spiramycín. Postupne sa hľadali prípravky s lepším farmakokinetickým profilom (najmä s vyššou biologickou dostupnosťou po perorálnom podaní) a širším spektrom účinnosti – druhogeneračné makrolidové antibiotiká (roxitromycín, klaritromycín a azitromycín). Azitromycín sa niekedy vyčleňuje vďaka svojim jedinečným vlastnostiam do samostatnej skupiny azalidov. Do skupiny ketolidov (niekedy označovaných ako makrolidy 3. generácie) pôsobiacich aj na streptokoky rezistentné na klasické makrolidy patrí telitromycín (tab. 4.5).

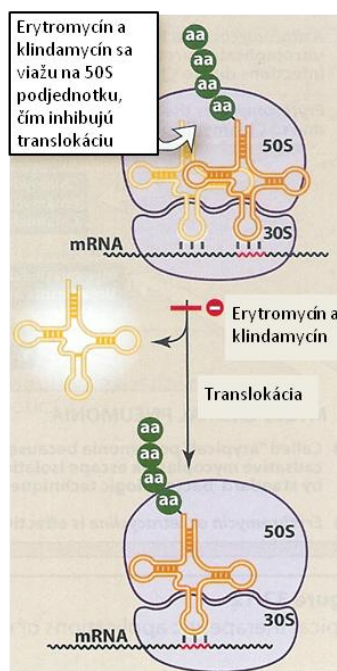
Tab. 4.5: Klasifikácia makrolidov

Generácia	Liečivá
I. generácia	erytromycín, spiramycín, oleandomycín, josamycín
II. generácia	roxitromycín, klaritromycín, diritromycín, azitromycín (azalid)
III. generácia	telitromycín (ketolid)

Typickou štruktúrou makrolidov je makrocyclický laktón so 14-členným (erytromycín, klaritromycín a diritromycín), 15-členným (azitromycín) alebo 16-členným kruhom (josamycín, spiramycín a ostatné makrolidy). Väzba sacharidov na tieto štruktúry spôsobuje ich bázický charakter a ovplyvňuje stabilitu v kyslom prostredí žalúdka. Je známe, že erytromycín má v žalúdku relatívne nízku stabilitu a dochádza k jeho inaktivácii. Aj preto sa v prípade perorálnych prípravkov aplikuje vo forme stabilnejších solí (napr. estolát). Jeho odolnosť sa dá zvýšiť aj farmaceutickým spracovaním do podoby enterosolventných tabliet, ktoré majú acidorezistentný obal a podliehajú degradácii až v tenkom čreve (nesmú sa preto pred podávaním deliť). Druhgeneračné prípravky majú vyššiu stabilitu v kyslom prostredí.

4.2.1 Mechanizmus účinku makrolidov a rezistencia

Pôsobenie makrolidov je na rozdiel od beta-laktámových antibiotík **baktériostatické**. Baktericídny účinok sa môže prejaviť až pri vyšších koncentráciách. Alkalické prostredie zvyšuje ich aktivitu. Po preniknutí cez bakteriálnu stenu je hlavným mechanizmom účinku **väzba na 50S podjednotku ribozómov** (rovnako ako chloramfenikol a klindamycín), čo vedie k **zablokovaniu proteosyntézy** baktérií inhibovaním iniciačného komplexu pri aminoacylovej translokácii (obr. 4.3).



Obr. 4.3: Mechanizmus účinku makrolidov a linkozamidov (podľa Finkel et al., 2009).

Okrem toho sa popisuje aj zvýšenie fagocytárnej aktivity cestou interakcie makrolidov s imunitnými obrannými mechanizmami po predchádzajúcom pôsobení erytromycínu, prípadne klaritromycínu.

Veľmi významný je v prípade makrolidov aj popisovaný **postantibiotický efekt**, t.j. pretrvávanie aktivity antibiotika aj po významnom znížení plazmatických koncentrácií a jeho vylúčení z tela – typický je pre erytromycín, roxitromycín a najmä azitromycín, u ktorého umožňuje predĺžiť dávkovací interval až na 24 hodín.

Väzba erytromycínu na receptory pre motilín môže viesť k nežiaducej prokinetickej aktivite v gastrointestinálnom trakte.

Nanešťastie viedol vzostup používania makrolidov aj k nárastu frekvencie výskytu **rezistencie** baktérií na jednotlivé makrolidy. Prejavuje sa najmä u betahemolytických streptokokov, na liečbu ktorých sú makrolidy určené (ako alternatíva u pacientov alergických na penicilín). Incidencia rezistencie narastá aj v kmeňoch stafylokokov a pneumokokov. Najčastejšou príčinou rezistencie sú **zmeny na ribozomálnom receptore** cestou metylácie adenínového zvyšku 23S podjednotky rRNA. Iný mechanizmus má rezistencia kmeňov *Enterobacteriaceae* – tu dochádza k **aktivácii hydrolytických enzýmov** zodpovedných za štiepenie laktónového kruhu a stratu účinku makrolidov. U Gram-negatívnych baktérií sa uplatňuje aj **znížená penetrácia** makrolidov cez ich vonkajšiu membránu, čím sa znižuje ich dostupnosť pre väzbu na receptorové miesto, resp. sa popisuje aj zvýšená expresia efluxných púmp. Napriek tomu, že skrížená rezistencia medzi jednotlivými makrolidmi nemusí byť úplná, treba na ňu myslieť, nakoľko sa veľmi často prenáša plazmidmi.

4.2.2 Farmakokinetické vlastnosti makrolidov

Rozpustnosť makrolidov je vďaka ich lipofilite veľmi nízka. Na druhej strane to uľahčuje ich **penetráciu do buniek**, pôsobia teda aj na intracelulárne patogény. Vplýva to na ich distribučný objem, ktorý je tým značne zväčšený. Makrolidy sa aplikujú najmä perorálne, a to aj napriek ich problémom s acidostabilitou. Dostupné sa aj ich parenterálne aplikačné formy (erytromycín, spiramycín). Ich biologická dostupnosť po perorálnej aplikácii je dobrá, pohybuje sa na úrovni cca 40 % (azitromycín) až 55 % (klaritromycín). Maximálne plazmatické koncentrácie po aplikovaní terapeutických dávok dosahujú hodnoty od 0,4 mg/l (azitromycín) až po 11 mg/l (roxitromycín). Vplyv na množstvo absorbovanej látky má aj potrava. Kým erytromycín sa po príjme potravy absorbuje menej, vstrebávanie klaritromycínu je výraznejšie. Na azitromycín nemá súčasne podávaná potrava vplyv a jeho biologická dostupnosť sa nemení.

Ako uvádzame vyššie, makrolidy prenikajú intracelulárne, dobre distribuujú aj do pľúc a iných mäkkých tkanív. Prenikajú aj cez placentu, pričom hladiny v plode dosahujú približne pätinu koncentrácií matky. Je známe, že makrolidy sa v tkanivách kumulujú a intracelulárne pretrvávajú aj po znížení plazmatických hladín, čo môže prispievať k postantibiotickému efektu. Ich penetrácia do buniek a akumulácia v lyzozómoch fagocytov ich predurčuje k liečbe infekcií vyvolaných intracelulárnymi patogénmi, ako je *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* a *Mycoplasma pneumoniae*. Hoci je penetrácia do buniek v prípade azitromycínu pomalá, rovnako pomalé je aj jeho uvoľňovanie z nich, čo prispieva k antibiotickému pôsobeniu aj niekoľko dní po jeho vysadení.

Metabolizmu jednotlivých makrolidov je rôzny. Kým erytromycín a klaritromycín podliehajú biotransforácii pečňovým cytochrómovým komplexom P450 (CYP3A4) a zároveň ho inhibujú (môže to viesť k interakciám a zvyšovaniu toxicity liečiv metabolizovaných rovnakým cytochrómom, napr. teofylín), väčšina ostatných makrolidov sa vylučuje v nezmenenej forme žľou do stolice (a môže podliehať enterohepatálnemu obehu).

Vylučovaniu obličkami podlieha len cca 15 % podanej látky. Biologický polčas makrolidov je krátky a vyžaduje si preto časté podávanie (každých 6 hodín). Druhgeneračné makrolidy majú biologický polčas podstatne dlhší, čo umožňuje ich aplikáciu raz za 24 hodín (roxitromycín, azitromycín, diritromycín). Dávkovanie klaritromycínu je každých 12 hodín.

Vo všeobecnosti je známe, že penicilíny majú vyššiu účinnosť pri dlhodobom udržiavaní určitých plazmatických hladín. Podobný efekt je známy aj pre erytromycín a roxitromycín, u ktorých je veľmi dôležité dodržiavať aj dávkovací interval. Pri poklese koncentrácií totiž rýchlo dochádza k rozvoju rezistencie (erytromycín sa podáva počas 7 – 10 dní 250 mg každých 6 hodín). Erytromycín sa nezvykne aplikovať ani lokálne - nízke hladiny po vstrebaní vedú k rýchlemu rozvoju rezistencie. Naopak účinnosť klaritromycínu a azitromycínu je závislá na úvodnej vysokej koncentrácii, preto sa snažíme na začiatku podať vysoké bolusové dávky a aplikácia môže byť aj menej častá a kratšia (azitromycín sa podáva len počas troch nasledujúcich dní 500 mg každých 24 hodín).

4.2.3 Klinické použitie makrolidov

Ako sme uviedli vyššie, makrolidy sa uplatňujú najmä v rámci liečby infekcií Gram-pozitívnymi baktériami (ako alternatíva penicilínu u alergických pacientov), ako sú streptokoky, stafylokoky, pneumokoky, ale aj *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, či *Chlamydia trachomatis*. Okrem toho je azitromycín účinný aj pri hemofilových infekciách. Klaritromycín sa veľmi úspešne osvedčil v eradikácii *Helicobacter pylori*. Vo všeobecnosti sa makrolidy používajú pri ľahších a stredne závažných infekciách v rámci ambulantnej terapie. Klaritromycín a azitromycín sú účinné aj v liečbe niektorých atypických mykobakteriôz. Pri prevencii sekundárnych infekcií hemofilmi, chlamýdiami, riketsiami, prípadne atypickými mykobaktériami u imunokompromitovaných pacientov (napr. s HIV) sa uprednostňuje azitromycín, ktorý má priaznivejšie farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s klaritromycínom. Ďalšou typickou indikáciou makrolidov je infekcia spôsobená *Toxoplasma gondii*, pričom za najvhodnejší z nich sa považuje spiramycín (aj v gravidite). Erytromycín si zachoval prím v potlačení stafylokokových infekcií i na úkor druhgeneračných makrolidov.

4.2.4 Nežiaduce účinky makrolidov

Makrolidy patria spomedzi antibiotík k najmenej alergizujúcim. Aj preto sa veľmi často uplatňujú ako alternatívna liečba infekcií Gram-pozitívnymi baktériami u pacientov, ktorí sú alergickí na penicilínové a cefalosporínové antibiotiká. Veľmi často sa u nich stretávame však s tráviacimi ťakosťami, ktoré sa minimalizujú v novších generáciách. Patrí sem najmä nauzea a zvracanie. V prípade erytromycínu môže byť tento dyskomfort spôsobený aj metabolitom hemiketalom, ktorý stimuluje motilínové receptory. Niektoré

estery (najmä estolát) môžu viesť ku cholestatickej hepatitíde, avšak novšie makrolidy tento účinok nevyvolávajú. Veľmi raritne sa môže objaviť zvýšenie ALT a AST, ktoré je však len prechodné a zvyčajne si nevyžaduje zmenu, resp. vysadenie liečby. Podobne sa vďaka dlhšiemu biologickému polčasu a predĺženiu dávkovacieho intervalu zvýšila *compliance* pacientov.

Za nežiaduci sa považuje aj interakčný potenciál niektorých makrolidov, ktorý vyplýva z inhibície cytochrómu P450 a tým k riziku akumulácie takých liekov, ktoré sa rovnakým komplexom metabolizujú (teofylín, digoxín, warfarín, astemizol). Druhogenračné prípravky majú afinitu k tomuto cytochrómu významne zníženú, a preto sú z tohto pohľadu podstatne bezpečnejšie.

4.2.5 Najčastejšie používané makrolidy

Erytromycín

Erytromycín je hlavný predstaviteľ makrolidov. Pôvodne bol vyvinutý na liečbu stafylokokových infekcií – jeho **účinnosť na stafylokoky** je spomedzi makrolidov najvyššia. Hoci má krátky biologický polčas a slabú gastrointestinálnu toleranciu, v súčasnosti sa vďaka vhodným farmaceutickým úpravám našli také liekové formy, ktoré tieto problémy eliminujú. Typickou indikáciou erytromycínu sú **infekcie streptokokmi u pacientov alergických na penicilíny** (vrátane prevencie reumatickej horúčky), pokiaľ nie je nevyhnutné baktericídne pôsobenie. Ďalšiou základnou indikáciou sú **atypické pneumónie** a iné infekcie **chlamýdiami, mykoplazmami a legionelami**, ako aj liečba nosičstva *Corynebacterium diphtheriae*. Podobne sa môže použiť u alergických pacientov na penicilín pri liečbe syfilisu, kvapavky, prípadne pri infekciách aktinomykétami a nokardiami.

Erytromycín má aj celý rad špecifických **vedľajších účinkov**, ktoré u ďalších generácií makrolidov takmer nepozorujeme. Ide o pálivú bolesť v epigastriu a žalúdočné kŕče. Novšie formulácie však minimalizovali tieto problémy. Ďalším problémom bol výskyt cholestatickej hepatitídy u detských pacientov, ktorá sa objavovala cca 2 týždne po ukončení liečby. Intravenózne podávanie môže viesť k tromboflebitídami. Jeho podávanie v gravidite nie je kontraindikované, ale bežne sa neodporúča.

Spiramicín

Spiramicín sa radí ku klasickým makrolidom s mierne zlepšenou toleranciou v porovnaní s erytromycínom. Jeho spektrum účinku je však identické. Jeho typickou indikáciou je okrem erytromycínového spektra aj toxoplazmóza (aj v gravidite). Často sa uplatňuje aj v stomatológii.

Klaritromycín

Klaritromycín pôsobí na *Haemophilus influenzae* baktericídne. Má dvojnásobne vyššiu účinnosť voči stafylokokom v porovnaní s erytromycínom. Okrem toho sa s úspechom podáva pacientom infikovaným **atypickými mykobaktériami**. V tejto indikácii patrí k najúčinnnejším spomedzi makrolidov. Veľmi vysoká je jeho účinnosť aj proti

intracelulárnym atypickým baktériám (*Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*) ako aj proti väčšine anaeróbných baktérií.

Roxitromycín

Roxitromycín patrí k druhogeneračným makrolidom a v porovnaní s erytromycínom je lepšie tolerovaný a má vyššiu účinnosť aj proti **hemofilovým infekciám**. Predĺžený biologický polčas umožňuje zvoliť **dávkovací interval 12 hodín**. Vďaka týmto vlastnostiam je relatívne často predpisovaný aj pacientom, ktorí nie sú alergickí na penicilín, čo prispieva k postupnému nárastu rezistencie.

Azitromycín

Azitromycín (azalid) patrí k makrolidovým antibiotikám s výbornou penetráciou do tkanív, lepšou toleranciou a rozšíreným spektrom účinnosti. Veľkou výhodou je jeho dlhý biologický polčas umožňujúci **dávkovanie každých 24 hodín** – dávka 500 mg je schopná udržať celodenne dostatočne vysoké plazmatické koncentrácie. Spomedzi makrolidov má najvyššiu účinnosť voči infekciám *Haemophilus influenzae*, uplatňuje sa však aj pri infekciách *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium leprae*, toxoplazmóze ako aj na eradikáciu *Helicobacter pylori*. Vďaka vyššie uvedeným vlastnostiam ako aj tomu, že príjem potravy významne neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť, je jeho *compliance* veľmi vysoká, čo ho pasuje za „obľúbený“ liek pacientov i lekárov.

Ketolidy

Ketolidy predstavujú skupinu polosyntetických derivátov makrolidov. Namiesto sacharidov sú v štruktúre ketóny, čím sa zvyšuje ich **odolnosť voči efluxným pumpám streptokokov**. Aj preto sa používajú v rámci liečby infekcií spôsobených rezistentnými streptokokmi. Ich účinnosť na hemofilové a rezistentné enterokokové infekcie je však nižšia. **Telitromycín** (ako hlavný predstaviteľ ketolidov, resp. tret'ogeneračných makrolidov) je indikovaný na liečbu v komunite získaných infekcií dýchacích ciest (sinusitída, tonzilitída, faryngitída, exacerbácia chronickej bronchitídy, pneumónie). Jeho podávanie býva sprevádzané nevoľnosťou, hnačkami a závratmi a objaviť sa môže aj zhoršenie ostrosti zraku.

Diritromycín

Diritromycín je makrolid s **dlhodobým účinkom** (biologický polčas je až 50 hodín), preto sa môže aplikovať podobne ako azitromycín raz za 24 hodín. Výborne penetruje do tkanív a metabolizuje sa na aktívny metabolit erytromycialamín. Vylučovanie prebieha najmä žlčou. Svojimi vlastnosťami do značnej miery pripomína erytromycín.

Kontrolné otázky a úlohy

- Vymenujte jednotlivé antibiotiká zo skupny makrolidov a uveďte aj cestu ich aplikácie!
- Aké je spektrum účinku makrolidov a ich indikácie?
- Popíšte mechanizmu účinku makrolidov!
- Aké je hlavné klinické využitie spiramycínu?
- Čím je špecifická farmakokinetika azitromycínu a ako sa to prejavuje v dávkovaní tohto liečiva (zamerajte sa na postantibiotický efekt)?

4.3 Linkozamidy

Linkozamidy predstavujú skupinu antibiotík, ktorá je v mnohom podobná makrolidom. Ich štruktúra je však iná – ide o aminokyseliny, ktoré sú naviazané na aminosacharidy. Kým **linkomycín** sa získava z prírodných zdrojov, jeho nástupca **klindamycín** je polosyntetickým derivátom. Okrem pôsobenia na **Gram-pozitívne baktérie** sú linkozamidy cenené kvôli ich pôsobeniu na **anaeróbne baktérie**. Obrovskou výhodou je ich **lipofilita**, ktorá uľahčuje prenikanie do tkanív i buniek (leukocyty aj makrofágy).

4.3.1 Mechanizmus účinku linkozamidov a rezistencia

Linkozamidy **blokujú 50S podjednotku** ribozómov (obr. 4.3). Táto skutočnosť môže spôsobovať interakciu v pôsobení v prípade súčasného podania linkozamidov a makrolidov.

Rezistencia, zväčša sprostredkovaná **plazmidovým prenosom**, vzniká aj na linkozamidy. Jej výskyt je veľmi variabilný (najmä u stafylokokov), a to ako geograficky, tak aj jednotlivými kmeňmi. Medzi linkomycínom a klindamycínom je úplná skrížená rezistencia, často však dochádza ku **skríženej rezistencii** aj s makrolidmi a streptogramínmi.

4.3.2 Farmakokinetické vlastnosti linkozamidov

Linkozamidy sú vďaka ich lipofilite **dobře vstrebateľné**, ako po intramuskulárnom, tak aj po perorálnom podaní. Biologická dostupnosť po perorálnej aplikácii dosahuje 90 %, pričom príjem potravy resorpciu v čreve neovplyvňuje. Rovnaký podiel klindamycínu je aj viazaného na plazmatický albumín. I napriek vysokej väzbovosti **dobře penetruje do tkanív**, pričom dosahuje dostatočné terapeutické koncentrácie **intracelulárne**, v **abscesoch** i v **kostnej dreni**. Lahko prestupuje cez placentu i do materského mlieka, avšak prechod cez hematoencefalickú bariéru a do oka je veľmi obmedzený. Aj preto sa neuplatňuje v liečbe infekcií CNS ani meningitíd.

Klindamycín podlieha z väčšej časti **pečeňovej biotransformácii**, pričom cca 85 % sa vylučuje žľou do stolice. Obličkami sa vylúči zvyšok v nezmenenej forme. Jeho biologický polčas je približne 3 hodiny.

4.3.3 Klinické použitie linkozamidov

Do **spektra linkozamidov** patria Gram-pozitívne koky (aj stafylokoky), anaeróbne baktérie (*Bacteroides spp.*), enterokoky, *Haemophilus influenzae*. Vďaka dobrej vnútrobunkovej penetrácii spôsobenej aktívnym transportom sa uplatňujú aj pri abscedujúcich infektoch. Ich najčastejšou indikáciou sú **zmiešané infekcie brušnej dutiny**, **prasknutie čreva**, **gynekologické operácie**, či **polytraumy**. V týchto indikáciách sa aplikujú v kombinácii s cefalosporínmi alebo aminoglykozidmi. Vďaka vyššie spomenutej dobrej penetrácii sa používajú aj pri liečbe infekcií kostí a kĺbov. Klindamycín je liekom prvej voľby

pri stafylokokových infekciách, pričom citlivosť vykazujú aj kmeňe MRSA. V súčasnosti bol linkomycín klindamycínom takmer úplne vytlačený.

Pôsobenie linkozamidov je pre ich mechanizmus účinku len **baktériostatické**. Aj preto sa nepoužívajú u imunokompromitovaných pacientov, resp. na liečbu závažných život ohrozujúcich infekcií (endokarditídy), kde by ich zlyhanie mohlo viesť ku zhoršeniu stavu. Vďaka pôsobeniu na Gram-pozitívne baktérie sa niekedy uplatňujú ako **alternatíva u pacientov alergických na penicilín** aj v liečbe streptokokov, resp. na prevenciu chirurgických a stomatologických zákrokov v ústnej dutine. Nárast rezistencie sa objavil aj po začatí ich častejšieho lokálneho využívania na liečbu ťažkých foriem **akné**. Hoci sa dostávajú intracelulárne, ich účinnosť v liečbe mykoplazmových pneumónií nie je zaručená. Okrem vyššie uvedeného sa môžu používať aj ako **adjuvantná terapia malárie**, najmä v prípade výskytu plazmódii rezistentných na chlorochín.

4.3.4 Nežiaduce účinky linkozamidov

Najnepríjemnejšou komplikáciou liečby linkozamidmi býva **pseudomembranózna kolitída**. Ide o ochorenie vyskytujúce sa u rizikových pacientov, ktoré vzniká potlačením normálnej črevnej flóry širokospektrálnym pôsobením niektorých antibiotík, vrátane linkozamidov. Následne sa pomnožia rezistentné kmene *Clostridium difficile*. Práve tieto baktérie produkujú toxín, ktorý spôsobuje nekrózu črevného epitelu a tým narúša jeho normálnu funkciu. Najväčšie problémy môže toto nezriedka fatálne ochorenie, prejavujúce sa najmä hnačkami a neskôr aj krvácaním a celkovou dehydratáciou, spôsobiť u hospitalizovaných pacientov so zníženou imunitou a u novorodencov. Vplyvom zlej hygieny môže v raritných prípadoch dospieť až do epidémie, najmä na novorodeneckých oddeleniach. V rámci liečby pseudomembranózneho kolitídy sa využíva perorálna liečba **vankomycínom**, prípadne **metronidazolom**.

Okrem pseudomembranózneho kolitídy sa pri liečbe linkozamidmi môžeme stretnúť s **gastrointestinálnymi ťažkosťami** (hnačky, bolesti brucha, zvracanie). **Alergické** prejavy (kožné vyrážky) su menej časté, agranulocytóza sa objavuje len raritne. Vo všeobecnosti sú tieto prejavy menej časté po klindamycíne ako po linkomycíne.

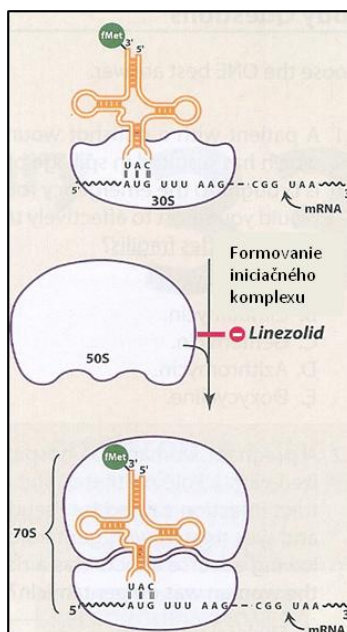
Kontrolné otázky a úlohy

- Aké je spektrum linkozamidov?
- Aký je mechanizmus účinku linkozamidov?
- Uveďte hlavné indikácie použitia klindamycínu!
- Čo je pôvodcom pseudomembranózneho kolitídy a ako sa tento stav lieči?

4.4 Oxazolidinóny

K novším syntetickým antibiotikám patria aj **linezolid**, **torezolid**, **eperezolid**, **posizolid** a **radezolid**, t.j. látky patriace do skupiny oxazolidinónov. Ich využitie (u nás je dostupný zatiaľ len linezolid) je najmä v liečbe Gram-pozitívnych infekcií. Podobne ako linkozamíny **inhibujú ribozomálnu podjednotku 50S** a inhibujú proteosyntézu. Na rozdiel

od iných inhibítorov **bránia úvodnej časti translácie**, pričom nepôsobia na peptidyltransferázu ani na koncovú translačnú reakciu (obr. 4.4). Aj preto zatiaľ nebola popísaná skrížená rezistencia medzi oxazolidinónmi a inými antibiotikami.



Obr. 4.4: Mechanizmu účinku linezolidu (podľa Finkel et al., 2009).

Linezolid sa aplikuje **perorálne** aj **parenterálne**. Hoci potrava mierne spomaľuje rezorpciu, nevplyva na jej rozsah – dochádza k jeho **úplnému vstrebaniu**. Distribučný objem linezolidu je 50 l a takmer tretina liečiva je vo viazanej forme na bielkoviny plazmy. Linezolid podlieha **neenzýmovej oxidácii** za vzniku uhličitanov s len veľmi slabým antibiotickým účinkom. Linezolid nie je induktorom ani inhibítorom cytochrómu P450, nakoľko sa ani nepodieľa na jeho degradácii. Vylučuje sa močom a stolicou, pričom biologický polčas je približne 5 hodín.

Vďaka svojmu spektru účinku a dosiaľ menej častým výskytom rezistencie sa linezolid považuje za tzv. **rezervné antibiotikum**. Účinný je pri infekciách Gram-pozitívnymi baktériami, vrátane **MRSA**, **vankomycín rezistentných enterokokov** (VRE) ako aj **penicilín-rezistentných kmeňov *Streptococcus pneumoniae***. Uplatňuje sa preto najmä v liečbe **nozokomiálnych infekcií**. Okrem toho je účinný aj v liečbe infekcií spôsobených **anaeróbnymi baktériami** – klostrídiami, *Peptostreptococcus* a *Pervotella*. Jeho pôsobenie na Gram-negatívne baktérie je menej významné.

Okrem uplatnenia pri liečbe nozokomiálnych infekcií spôsobených polyrezistentnými kmeňmi Gram-pozitívnych baktérií sa môže uplatňovať aj v liečbe multirezistentných kmeňov *M. tuberculosis*. Zmeny jeho štruktúry tak môžu priniesť ďalšie priaznivé vlastnosti, vrátane rozšírenia spektra a zníženia rizika rezistencie.

Linezolid spôsobuje len **menej závažné vedľajšie účinky**. Najčastejšie sa vyskytujú **gastrointestinálne ťažkosti** ako je nauzea, zvracanie a hnačka, menej často **bolesti hlavy**, poruchy chuti a typická je zmena sfarbenia jazyka. Celkovo je linezolid dobre tolerovaný.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké spektrum účinku má linezolid?
- Uveďte indikácie použitia oxazolidinónov!

4.5 Tetracyklíny

Tetracyklíny patria k historicky **prvým perorálnym širokospektrálnym antibiotikám**. Ich éra je však už prekonaná, najmä z dôvodu rozšírenej rezistencie v minulosti citlivých kmeňov ako aj kvôli relatívne početným nežiaducim účinkom, ktoré limitujú ich použitie. Napriek vyššie uvedenému stále existujú krajiny, v ktorých sú veľmi populárne, a to najmä pre ich nízku cenu ako aj kvôli incidencii ochorení, pri ktorých sú ešte účinné (niektoré parazitárne ochorenia, prípadne chlamýdiózy).

Označenie skupiny pojmom tetracyklíny vyplýva z ich chemickej štruktúry. Jadrom molekuly každého tetracyklínu je **tetracyklus**, na ktorý sa viažu rôzne radikály ovplyvňujúce ich farmakokinetické vlastnosti. Ide o pomerne **lipofilné** látky, ktoré sú stabilné a ako bázy ťažšie rozpustné. Ich relatívne nepriaznivou vlastnosťou je tendencia k tvorbe **chelátov** – viažu divalentné a trivalentné kationy vápnika, horčíka, hliníka i železa. Po ich naviazaní vznikajú ťažko vstrebateľné **nerozpustné soli**, čo je podkladom farmakokinetických interakcií tetracyklínov na úrovni rezorpcie. Vďaka schopnosti intracelulárneho prieniku sa dodnes využívajú v liečbe rôznych infekcií atypickými baktériami, vrátane mykoplazmóz, chlamýdióz, legionelóz a atypických mykobakteriéz.

4.5.1 Klasifikácia tetracyklínov

Prvé tetracyklíny sa získavali z prírodných zdrojov (*Streptomyces*), avšak väčšina z nich sa už nepoužíva, resp. nie sú v SR registrované. Patrí k nim **chlórtetracyklín**, **oxytetracyklín** a **demeklocyklín**. **Tetracyklín** je jediný, ktorý sa ešte v niektorých indikáciách používa. Novšie tetracyklíny už boli pripravené semisynteticky. Výhodou sú ich vhodnejšie farmakokinetické vlastnosti (napr. **doxycyklín**), prípadne možnosť parenetrálnej aplikácie (**rolitetracyklín**). Ďalšie tetracyklíny, ktoré patria do tejto skupiny, sú **minocyklín** a **lymecyklín**. Do tretej generácie sa zaraďujú tzv. glycylycyklíny, s hlavným predstaviteľom **tigecyklínom** (tab. 4.6).

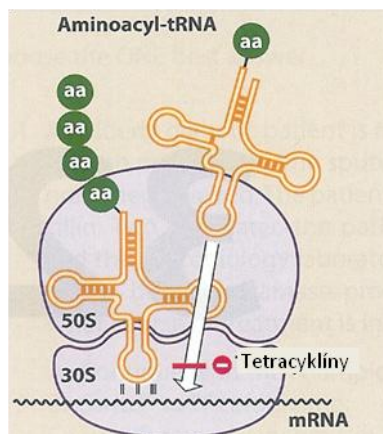
Tab. 4.6: Klasifikácia tetracyklínových antibiotík

Generácia	Prípravky
I. generácia	tetracyklín, chlórtetracyklín, oxytetracyklín, demeklocyklín
II. generácia	doxycyklín, minocyklín, rolitetracyklín, lymecyklín
III. generácia	tigecyklín (glycylycyklíny)

4.5.2 Mechanizmus účinku tetracyklínov a rezistencia

Tetracyklíny patria k skupine antibiotík **inhibujúcich proteosyntézu**. Do bakteriálnej bunky prenikajú bakteriálnou stenou veľmi ľahko a koncentrácie v nich sú vďaka **aktívnemu transportu** vyššie ako v okolí. Ich väzobným miestom je **30S podjednotka ribozómov**

s následným blokováním pripojenia aminoacyl-tRNA (obr. 4.5). Pre makroorganizmus sú menej toxické vďaka tomu, že do eukaryotických buniek prenikajú len pasívnou difúziou.



Obr. 4.5: Mechanizmu účinku tetracyklínu (podľa Finkel et al., 2009). Tetracyklín sa viaže na 30S podjednotku ribozómov, čím predchádza väzbe aminoacyl-tRNA na ribozóm (aa – aminokyselina).

Rozvoj **rezistencie** podmieňuje **prenos plazmidov** (chromozomálny prenos rezistencie je zriedkavý). Na jej vzniku sa podieľa najmä **strata schopnosti aktívneho transportu** a tým neschopnosť dosiahnuť v mikroorganizmoch dostatočne vysokú koncentráciu tetracyklínu. Incidencia rezistencie je časovo i miestne veľmi variabilná, a kým v minulosti mohla byť enormne zvýšená, neskôr mohla opäť dramaticky poklesnúť a umožniť tak ich terapeutické využívanie. U atypických baktérií, pri infekciách ktorými sa v súčasnosti indikuje najčastejšie (mykoplazmy, chlamýdie, rickettsie), je rezistencia pomerne zriedkavým javom. Potrebné je tiež spomenúť, že tetracyklíny sú neúčinné v liečbe infekcií vyvolaných Gram-negatívnymi kmeňmi *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* ani anaeróbnymi kmeňmi *Bacteroides spp.*

4.5.3 Farmakokinetické vlastnosti tetracyklínov

Ako sme už naznačili v úvodnej časti, **vstrebávanie** tetracyklínov je veľmi variabilné (doxycyklín sa absorbuje kompletne) a môže byť zdrojom rôznych interakcií, či už s potravou alebo inými liekmi. Prítomnosť divalentných a trivalentných katiónov (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+}) významne **znižuje absorpciu** z dôvodu vzniku nerozpustných solí (tetracyklíny sú chelátory). Aj preto sa odporúča aplikovať tetracyklíny **nalačno**, najneskôr hodinu pred jedlom, aby sa stihla väčšia časť vstrebať, resp. dostať zo žalúdka do tenkého čreva a predišla tak interakciám s potravou. Zásadne sa nemajú kombinovať s potravou obsahujúcou **mlieko** (vysoký obsah vápnika) ani s **antacidami**. Niekedy sa odporúča zapíjať ich dostatočným množstvom tekutín, prípadne ovocnými šťavami, ktoré dokážu vďaka prítomným kyselinám viazať vápnik z potravy. Nakoľko doxycyklín má tendenciu priľnúť k stene pažeráka a spôsobovať tam erózie, odporúča sa jeho **zapítie** väčším množstvom tekutín, resp. „zajedenie“ kúskom tuhej potravy, napr. chlebom. Zásadne sa má aplikovať v sede alebo stoj, nikdy nie poležiačky.

Väzba na bielkoviny je variabilná – od 30 % pri oxytetracyklíne až po 90 % pri doxycyklíne. Prienik do tkanív (okrem CNS) je veľmi dobrý. Tetracyklíny **prechádzajú aj cez placentu a do materského mlieka**, čo vedie nanešťastie k rôznym poruchám (najmä kostného metabolizmu) u plodu a novorodencov. Ich **metabolizácia** je najmä v pečeni a následne sa vylučujú žľazou do stolice, kde podliehajú enterohepatálnemu obehu. Skutočnosť, že sa v žľazi významne koncentrujú, sa využíva aj terapeuticky. Obličkami sa vylučuje približne polovica podaného tetracyklínu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie, preto sa ich dávka musí pri zlyhaní obličiek znížiť (okrem doxycyklínu a minocyklínu, ktoré sa prednostne vylučujú žľazou). Naopak v prípade aplikácie **induktorov pečenných enzýmov** je potrebné myslieť na zrýchlenú metabolizáciu niektorých tetracyklínov, a tým na potrebu zvýšenia ich dávkovania. Tetracyklíny tiež znižujú hladiny konjugovaných estrogénov pri ich súčasnej aplikácii s perorálnymi antikoncepčnými prípravkami, čo môže viesť k **zlyhaniu antikoncepcie**.

4.5.4 Klinické použitie tetracyklínov

Do spektra účinnosti tetracyklínov patria **Gram-pozitívne** aj **Gram-negatívne** mikroorganizmy. Niektoré Gram-negatívne baktérie (*Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*) a anaeróbne baktérie (*Bacteroides spp.*) sú však primárne rezistentné.

V súčasnosti sa tetracyklíny indikujú najmä pri infekciách atypickými baktériami, ako napríklad pri **mykoplazmovej a chlamýdiovkej infekcii**. Používajú sa aj pri **riketsiózach, Lymsej borelióze a leptospirózach**. V prípade liečby cholery (*Vibrio cholerae*) je treba myslieť na riziko rozvoja rezistencie. Podobne sa môžu použiť v rámci liečby niektorých **protozoárnych infekcií** spôsobených *Entamoeba histolytica*, prípadne *Plasmodium falciparum*.

Tetracyklíny sa používajú aj ako **alternatíva k penicilínu** pri liečbe **kvapavky** spôsobenej rezistentnými kmeňmi gonokokov. Na rozdiel od aminoglykozidov, ktoré sa v tejto indikácii môžu tiež použiť, do spektra tetracyklínov patria aj chlamýdie a mykoplazmy. Ich aplikáciou sa predchádza neskoršiemu rozvoju cervicitíd spôsobených týmito pôvodcami. Používajú sa aj v kožnom lekárstve na liečbu **akné** a rozacey, ale aj v **oftalmológii**, či **zubnom lekárstve**. V prípade nosičstva gonokokov sa uplatňuje minocyklín, ktorý sa vylučuje aj do slín.

4.5.5 Nežiaduce účinky tetracyklínov

Tetracyklíny sa radia k antibiotikám s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, najmä v porovnaní s beta-laktámovými antibiotikami a s makrolidmi. Napriek tomu, že **alergické reakcie** sú zriedkavé, kožné prejavy sa občas môžu objaviť. Okrem toho vedú k **fotosenzitivitě**, preto by sa pacienti užívajúci tetracyklíny nemali vystavovať priamemu slnečnému žiareniu.

Tetracyklíny môžu po perorálnom podaní vyšších dávok viesť ku gastrointestinálnym ťažkostiam, prejavujúcim sa najmä **nauzeou** a **zvracaním**. Okrem rizika priľnutia tabliet doxycyklínu na stenu pažeráka môže u ležiacich pacientov dochádzať k **refluxnej ezofagitíde**.

s následnou striktúrou pažeráka. Vylučovanie do čreva vedie k potlačeniu saprofytických črevných baktérií a prejavom **dysmikróbie**, vrátane **hnačiek**. U imunokompromitovaných pacientov to môže viesť až k **pseudomembranóznej kolitíde** pôsobením nekrotizujúcich toxínov produkovaných kmeňmi *Clostridium difficile*. V ústach, konečníku a v pošve sa môžu objaviť **superinfekcie** spôsobené prerastaním plesní *Candida albicans*.

Chelácia s vápnikovými kationmi nerobí problémy len v rámci vstrebávania tetracyklínov, ale môže **poškodzovať zuby a kosti**. Väzba na zubnú sklovinu vedie k zmene sfarbenia zubov a zubným dyspláziám. V kostiach môže dochádzať k hromadeniu depozitov, čo má za následok **deformity**, prípadne až patologické fraktúry. Pri ukladaní do oblasti rastových štrbín môže aplikácia tetracyklínov rastúcim jedincom spôsobiť **zástavu rastu**. Preto je podávanie tetracyklínov **kontraindikované deťom** (do 8 rokov), **tehotným ženám** a **dojčiacim matkám**.

Metabolizácia a vylučovanie pečeňou nesie so sebou aj riziko **hepatálneho poškodenia**, ktoré sa môže prejaviť **steatózou** až **nekrózou**, najmä u tehotných žien. Je to ďalší dôvod, prečo sú tetracyklíny v tehotnosti kontraindikované.

Hoci tetracyklíny za normálnych okolností neovplyvňujú proteosyntézu eukaryotických buniek, pri vysokých dávkach môžu mať **antianabolický efekt**. Najmenej výrazný je tento účinok pri doxycykíne, ktorý sa v súčasnosti z tetracyklínov aj najčastejšie využíva. Antianabolický účinok sa môže zvýrazniť pri poškodní obličiek, kedy môže dochádzať k retencii dusíka.

4.5.6 Najčastejšie používané tetracyklíny

Tetracyklín

Tetracyklín patrí do prvej generácie a považuje sa za prototypovú látku z tejto skupiny antibiotík. Jeho rezorpcia je neúplná (biologická dostupnosť je cca 50-75 %) a vylučuje sa prevažne **glomerulárnou filtráciou**. Kvôli relatívne krátkemu biologickému polčasu (cca 5 hodín) sa **denná dávka 2 g** musí **rozdeliť** do 4 jednotlivých dávok aplikovaných **každých 6 hodín**. Dostupný je v perorálnej aj parenterálnej forme.

Doxycyklín

Doxycyklín ako predstaviteľ druhej generácie tetracyklínov má **zlepšené farmakokinetické vlastnosti**, ktoré umožňujú zväčšiť dávkovací interval (najmä vďaka predĺženému biologickému polčasu na 16 hodín). Jeho biologická dostupnosť je podstatne vyššia (až 95 %), z tráviaceho traktu sa takmer úplne rezorbuje. Vylučuje sa najmä pečeňou, preto jeho dávku netreba pri zlyhaní obličiek upravovať. Na druhej strane sa môže jeho účinnosť znížiť pri aplikácii pacientom liečených antiepileptikami, ktoré zvyšujú metabolizmus cytochrómu P450 (**karbamazepín, fenytoín – induktory pečeňových enzýmov**). Táto interakcia môže viesť až k niekoľkonásobnému skráteniu biologického polčasu doxycyklínu a pre dosiahnutie požadovaného terapeutického efektu si vyžaduje úpravu jeho dávkovania.

Dákovanie doxycyklinu je najčastejšie nasledovné: v prvý deň liečby sa podáva jedna tableta po **100 mg každých 12 hodín** a v nasledujúce dni sa aplikuje už len **raz denne 100 mg**. Rezistencia je skrížená s ostatnými tetracyklínmi. Oproti tetracyklínu má však o niečo vyššiu účinnosť na nokardie, legionely a ureoplazmy. Uprednostňuje sa aj pri liečbe leptospiróz a riketsióz. Vďaka dobrej penetrácii do tkanív sa uplatňuje aj v prevencii bakteriálnych infekcií po stomatochirurgických zákrokoch.

Rolitetracyklín

Rolitetracyklín sa používa **výhradne parenterálne** a používa sa tam, kde je potrebná liečba tetracyklínmi a tieto sa nemôžu podávať perorálne. V súčasnosti však na Slovensku nie je registrovaný.

Tigecyklín

Glycylcyklíny sa svojou štruktúrou podobajú tetracyklínom, a preto sa označujú ako tetracyklíny 3. generácie. Ich výhodou je ovplyvnenie efluxu antibiotika z bakteriálnej bunky a ochranné pôsobenie na ribozómy, čím **predchádzajú rozvoju rezistencie**. Výhodou je ich účinnosť aj pri infekciách spôsobených MRSA, VRE ako aj penicilín rezistentnými kmeňmi *Streptococcus pneumoniae*. **Tigecyklín** je určený na **parenterálnu** aplikáciu, po ktorej veľmi dobre penetruje do tkanív a má preto aj veľký distribučný objem. Okrem toho má takmer dvojnásobne dlhší biologický polčas ako klasický tetracyklín. Do spektra jeho nežiaducich účinkov patria najmä ťažkosti zo strany tráviaceho traktu.

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte mechanizmus účinku tetracyklínov!
- Aké je aktuálne klinické využitie tetracyklínových antibiotík?
- Vymenujte vedľajšie účinky tetracyklínov a odvodte od nich kontraindikácie ich použitia!
- Aké má tetracyklín interakcie s liekmi a potravou?
- Porovnajte na základe farmakoinetických parametrov rolitetracyklín a doxycyklín!

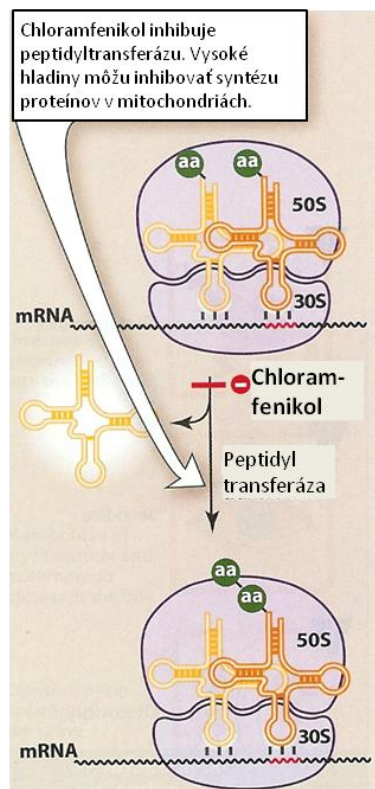
4.6 Choramfenikol

Chloramfenikol bol uvedený na trh ako prvé syntetické antibiotikum už v polovici minulého storočia. Jeho farmakokinetické účinky a cena ho pasovali za široko používané antibiotikum. V súčasnosti však už nepatrí medzi kľúčové antibiotiká, nakoľko jeho účinnosť bola prekonaná a nežiaduce účinky v mnohých prípadoch nedovoľujú jeho použitie. Aj preto sa používa len v prísne špecifikovaných indikáciách, resp. v rámci lokálnej liečby. Dostupný je v perorálnej (lipofilnej) forme, ale aj ako hydrofilnejší sukcinát pre parenterálne použitie.

4.6.1 Mechanizmus účinku chloramfenikolu a rezistencia

Z hľadiska mechanizmu účinku patrí chloramfenikol do skupiny antibiotík viažucich sa na **50S podjednotku ribozómov**. Po naviazaní dochádza k **inhibícii peptidyltransferázy** a zastaveniu proteosyntézy (obr. 4.6). Jeho pôsobenie je teda **baktériostatické**. Nakoľko sa viaže na miesto veľmi blízke makrolidom (erytromycínu) a linkozamidom (klindamycínu),

dochádza pri ich súčasnom podaní ku kompetitívnej inhibícii ich pôsobenia. Aj preto sú takéto kombinácie nevhodné.



Obr. 4.6: Mechanizmu účinku chloramfenikolu (podľa Finkel et al., 2009). (aa – aminokyselina)

Plazmidmi prenášaná rezistencia spôsobuje problémy najmä pri infekciách *Haemophilus influenzae*. Aj preto sa postavenie chloramfenikolu pri liečbe hemofilových ochorení postupne oslabuje. Druhý mechanizmus rezistencie – chromozomálnymi mutáciami – je v prípade chloramfenikolu tiež možný. Jedným z mechanizmov rezistencie je **zvýšenie enzymatickej degradácie** chloramfenikolu zvýšenou expresiou **acetyltransferázy**, t.j. enzýmu zodpovedného za inaktiváciu chloramfenikolu. Vyvinúť sa môže relatívne rýchlo a najčastejšie sa objavuje počas rôznych epidémií týfu a dyzentérie. Ďalším mechanizmom je **zabránenie prestupu do bunky** cez bakteriálnu stenu, čo je typické pre črevné baktérie, vrátane pseudomonád.

4.6.2 Farmakokinetické vlastnosti chloramfenikolu

Chloramfenikol ako **lipofilná látka** sa rýchlo a dobre rezorbuje. Následne sa asi tretina viaže na plazmatické proteíny. Rovnako je preň charakteristická **dobrá distribúcia** do tkanív, vrátane prestupu cez meningesy **do CNS**. V pečeni sa konjuguje s kyselinou glukuronovou. Keďže enzým **glukuronidáza** dozrieva do plnej funkčnosti až niekoľko mesiacov po narodení, toxicita chloramfenikolu je z dôvodu nedostatočnej schopnosti degradácie a vylúčenia podstatne zvýšená u novorodencov, obzvlášť nedonosených. Časť chloramfenikolu sa vylučuje ako glukuronid močom, zvyšok žľou a stolicou. **Biologický**

polčas je relatívne **krátky** (cca 5 hodín) a preto si vyžaduje častejšie dávkovanie (50-100 mg/kg na deň rozdelených do 4 dávok každých 6 hodín).

4.6.3 Klinické použitie chloramfenikolu

Chloramfenikol je širokospektrálne antibiotikum a pôsobí za normálnych okolností voči Gram-pozitívnym baktériám, Gram-negatívnym paličkám, anaeróbnym baktériám, brucelám i riketsiám. Jeho súčasné indikácie sú však z dôvodu relatívne vysokej toxicity obmedzené na **týfusové infekcie** (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* - len ak zlyhá liečba ampicilínom alebo kotrimoxazolom), na **meningitídy** spôsobené infekciou *Haemophilus influenzae* a na **anaeróbne infekcie** (ako alternatíva k metronidazolu). Vďaka svojej dobrej priestupnosti do cerebrospinálneho moku aj pri nezapálených meningoch sa uplatňuje v liečbe **intrakraniálnych infekcií** ako napríklad zmiešané infekcie CNS za účasti anaeróbnej bakteriálnej flóry. Okrem toho sa uplatňuje v rámci **lokálnej antibiotikoterapie** pri infekciách **oka** a **kože** ako aj celkovo pri **enterokokových infekciách** rezistentných na vankomycín.

4.6.4 Nežiaduce účinky chloramfenikolu

Alergické prejavy na chloramfenikol sú veľmi zriedkavé. V zásade nevykazuje prejavy orgánovej toxicity. Za najzávažnejší nežiaduci účinok počas aplikácie chloramfenikolu sa považuje **aplázia kostnej drene** s fatálnym priebehom, ktorá sa môže objaviť približne u 0,005 % pacientov užívajúcich chloramfenikol. Prejavuje sa vo dvoch formách: 1) **reverzibilný** pokles počtu erytrocytov, leukocytov a trombocytov, ktorý je závislý na dávke a prejavuje sa už počas liečby, 2) **idiosynkratický** (geneticky podmienený) typ reakcie nezávislý na dávke, ktorý sa prejavuje zväčša až po ukončení dlhodobejšej, prípadne opakovanej terapie chloramfenikolom a častejšie **končí fatálne**. K takejto reakcii môže dôjsť aj po lokálnej aplikácii vo forme masti alebo očných kvapiek. Aplázia kostnej drene (anémia, porucha dozrievania erytrocytov, vakuolizácia, retikulocytopenia) sa objavuje väčšinou po prekročení dávky 50 mg/kg/deň a zvyčajne sa upraví po vynechaní liečby.

Ďalší problém spôsobuje nezrelosť glukuronidizačného systému u novorodencov (najmä nedonosených), kedy sa nedostatočne odbúrava chloramfenikol. Typické šedé sfarbenie kože novorodenca viedlo k označeniu tohto stavu ako „**grey syndróm**“, t.j. sivý syndróm. K základným prejavom okrem šedého sfarbenia pokožky patrí opakované vracanie, hypotónia, hypotermia, neskôr šok a celkový kolaps. I napriek tomuto sa chloramfenikol môže vo vitálnej indikácii použiť, avšak pri nižšej podanej dávke (maximálne 30 mg/kg/deň) a za súčasného monitorovania hladín liečiva.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké je súčasné postavenie chloramfenikolu v liečbe bakteriálnych infekcií?
- Ako sa prejavuje toxicita chloramfenikolu? Zamerajte sa samostatne aj na toxicitu u nedonosených novorodencov!

4.7 Aminoglykozidy

Aminoglykozidy predstavujú početnejšiu skupinu prirodzených a polosyntetických antibiotík, ktoré majú relatívne široké antibakteriálne spektrum a využívajú sa najmä v nemocničnej starostlivosti, najmä kvôli ich parenterálnej aplikácii. Historicky boli využívané najmä v liečbe Gram-negatívnych infekcií a tuberkulózy, na ktoré základné penicilíny nestačili. Postupne ich však vytlačali perorálne a parenterálne formy cefalosporínov a fluorochinolónov, ako aj širokospektrálnych a antipseudomonádových penicilínov. Dôvodom je najmä ich relatívne vysoká toxicita, prejavujúca sa dávkovo-závislým poškodením obličiek a nervového systému (ototoxicita, neurotoxicita). Dnes sa dá takémuto poškodeniu predísť pravidelnými kontrolami u špecialistov a monitorovaním plazmatických hladín liečiv u rizikových pacientov.

4.7.1 Klasifikácia aminoglykozidov

Medzi aminoglykozidy patria prirodzené látky (napr. streptomycín, gentamicín, kanamycín, tobramycín), ale aj polosynteticky pripravené farmaká (napr. amikacín, netilmicín). Z hľadiska chemickej štruktúry ide o konjugáty aminoglykozidových a aminocyklitolových štruktúr. Výnimkou je len kasugamycín (len aminoglykozidové jadro) a spektinomycín (len aminocyklitolové jadro).

Streptidínový cyklus, na ktorý sa viažu glykozidickou väzbou aminosacharidy, obsahuje aj viaceré hydroxylové skupiny, čím sa zabezpečuje hydrofilita výslednej látky. Na dosiahnutie účinku aj v močových cestách je potrebné alkalizovať moč, keďže v kyslom prostredí sú menej účinné.

Delenie do generácií v prípade aminoglykozidov postupne ustupuje a častejšie sa radia do skupín podľa podobnosti chemickej štruktúry. Prehľad je uvedený v tab. 4.7. Používanie druhej časti názvu antibiotika „mycín“ a „micín“ súvisí s pôvodom príslušného antibiotika – buď *Streptomyces spp.* alebo *Micromonospora spp.*

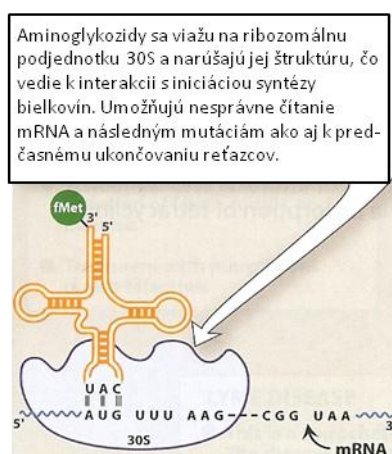
Tab. 4.7: Klasifikácia aminoglykozidov

Podskupina aminoglykozidov	Charakteristika
gentamicín (tobramycín, netilmicín)	najčastejšie používané
streptomycín (kanamycín)	antituberkulotikum
neomycín (framycetín)	len lokálne v kombinácii s bacitracínom, vysoká systémová toxicita
amikacín	rezervné antibiotikum v prípade rezistencie
spektinomycín	jednorazová liečba kvapavky

4.7.2 Mechanizmus účinku aminoglykozidov a rezistencia

Napriek tomu, že aminoglykozidy patria ku skupine antibiotík inhibujúcich **proteosyntézu** väzbou na **podjednotku 30S ribozómov**, už pri dosiahnutých MIC majú **baktericídne pôsobenie** (obr. 4.7 a 5.1). Rôznorodosť v spôsobe väzby medzi jednotlivými aminoglykozidmi má dopad aj na rozdiely v rezistencii. Aminoglykozidy **blokujú iniciačný komplex** (najmä streptomycín), vedú k **chybnému čítaniu genetického kódu** a tým sa do

bakteriálnej steny dostávajú nesprávne aminokyseliny (najmä neomycín a gentamicín) a **podmieňujú** aj **štiepenie polyzómov** na nefunkčné monozómy. Keďže ide o polárne hydrofilné molekuly, na preniknutie do buniek sa vyžaduje **aktívny transport**. Tento sa uskutočňuje v troch základných fázach – väzba na vonkajšiu membránu, prestup cytoplazmatickou membránou, väzba na ribozómy. Prestup cez vnútornú membránu bunkovej steny si vyžaduje **prítomnosť kyslíka** (aktívna pumpa závislá na kyslíku). Aj preto sú menej účinné v prípade infekcií anaeróbnymi baktériami. **Nízke pH** prienik cez membrány **spomaľuje**, preto sa ich účinnosť zvyšuje v alkalickom prostredí. Nakoľko **penicilíny** a **cefalosporíny** narúšajú bunkovú stenu, uľahčuje sa tak transport aminoglykozidov do buniek, čo naznačuje ich **synergické pôsobenie**. Okrem nízkeho pH znižuje účinnosť aminoglykozidov aj vysoká hladina dvojmocných kationov (Ca^{2+} a Mg^{2+}).



Obr. 4.7: Mechanizmus účinku aminoglykozidov (podľa Finkel et al., 2009)

Rezistencia má významnú geografickú variabilitu, čo môže súvisieť aj s iným prístupom k využívaniu jednotlivých skupín antibiotík v rôznych krajinách. Kým staršie aminoglykozidy sú v poslednej dobe menej účinné, odolnosť amikacínu ako predstaviteľa najnovších aminoglykozidov na vznik rezistencie je podstatne vyššia. V rámci rozvoja rezistencie sa u aminoglykozidov uplatňujú **tri základné mechanizmy** – negatívne ovplyvnenie vychytávania (aktívneho transportu) aminoglykozidu, produkcia špecifických enzýmov zodpovedných za inaktiváciu aminoglykozidov, zmeny vo väzbe na ribozomálnu podjednotku 30S.

Penetrácia aminoglykozidov býva zmenená vplyvom **chromozómami** podmienenej a **prenosnej rezistencie**, kedy sa mení bakteriálny povrch. Najčastejšie býva u kmeňov *Pseudomonas spp.*, zriedkavejšie pri anaeróbných baktériách.

Plazmidový prenos rezistencie je však podstatne častejší a významnejší. Rezistencia spočíva s novonadobudnutej schopnosti syntetizovať **inaktivačné enzýmy**, zodpovedné za acetyláciu a fosforyláciu funkčných skupín aminoglykozidov. Existuje viacero izoformiem takýchto enzýmov. Na rozdiel od beta-laktamáz, ktoré štiepia priamo molekulu penicilínu, tieto inaktivačné enzýmy **inhibujú väzbu** aminoglykozidu. Najodolnejším na tento typ rezistencie je amikacín, ktorého vnútorná štruktúra molekuly neumožňuje ich pôsobenie.

Posledným spôsobom vzniku rezistencie sú **zmeny konfigurácie väzbových miest na ribozomálnej podjednotke 30S**. Napriek prítomnosti aminoglykozidov nedôjde k inhibícii

proteosyntézy. Našťastie ide o relatívne zriedkavý typ rezistencie, ktorý je typický len pre streptomycín.

4.7.3 Farmakokinetické vlastnosti aminoglykozidov

Jednou z najdôležitejších farmakokinetických vlastností aminoglykozidov je ich zlá absorpcia po perorálnom podaní. Systémovú cirkuláciu dosahuje menej ako 1 % podanej dávky a takmer kompletne sa vylučujú stolicou. Na jednej strane je to nevýhodou, nakoľko sa všetky aminoglykozidy pre systémové pôsobenie musia podávať parenterálne, na druhej strane sa to terapeuticky využíva pri dezinfekcii tráviaceho traktu pred operačnými zákrokmi, prípadne pri zlyhávaní pečene (aplikujú sa aj inak veľmi toxické aminoglykozidy – napr. neomycín, ktoré pôsobia len v čreve, a keďže sa nevstrebávajú, nespôsobujú systémové nežiaduce účinky). Rovnako zle prenikajú aminoglykozidy aj do buniek. Ich lokálne pôsobenie sa využíva v dermatológii, prípadne pri liečbe popálenín.

Intramuskulárna aplikácia má za následok rýchle vstrebanie z miesta vpichu (vrcholové koncentrácie sa dosahujú za cca 0,5-1 hodinu) a následne približne štvrtina farmaka je viazaná na plazmatické bielkoviny. Prenikanie cez membrány je obmedzené, čoho dôsledkom je nižšia koncentrácia v CNS a žlči (20 %, resp. 30 % plazmatických hladín). Ich eliminácia je glomerulárnou filtráciou obličkami, väčšinou v nezmenenej forme, čo umožňuje aj ich uplatnenie pri infekciách močových ciest. Napriek tomu podliehajú aj metabolizácii. Práve toxické metabolity, ktoré sa kumulujú v kôre nadobličiek a aktívne sa koncentrujú v tubulárnych bunkách, sú príčinou ich nefrotoxického pôsobenia. Biologický polčas aminoglykozidov je relatívne krátky (menej ako 3 hodiny). Podobne ako u niektorých makrolidov, aj aminoglykozidy (napríklad gentamicín) majú významný postantibiotický efekt, čo umožňuje aplikáciu raz denne, prípadne len jednorazovú intramuskulárnu injekciu (v prípade uroinfekcií). Keďže sa vylučujú prevažne obličkami, pri ich dávkovaní je potrebné zohľadňovať aktuálny funkčný stav obličiek, a to najmä u rizikových pacientov. Dávky sa redukujú podľa hodnôt klirensu kreatinínu. Zároveň sa odporúča monitorovať aj plazmatické hladiny podaných aminoglykozidov.

4.7.4 Klinické použitie aminoglykozidov

Väčšina aminoglykozidov má vysokú účinnosť pri infekciách **Gram-negatívnymi baktériami**. Gentamicín pôsobí aj na **pseudomonády** a **enterobakteriálne** infekcie. Z Gram-pozitívnych pôsobia len na **stafylokoky**, oveľa slabšie na streptokoky. Pôsobenie na anaeróbne baktérie je zanedbateľné. **Streptomycín** je stále liekom druhej voľby **tuberkulózy**, ale používať sa môže aj v liečbe **moru** a **tularémie**. **Spektinomycín** sa používa výhradne na jednorazovú liečbu **kvapavky** (v USA už na túto indikáciu nie je registrovaný). V rámci monoterapie sa aminoglykozidy využívajú takmer výhradne len v **liečbe močových infekcií**.

Aminoglykozidy sa uplatňujú aj v liečbe **bakteriálnej endokarditídy** spôsobenej viridujúcimi streptokokmi alebo *E. faecalis*. Ich najvýznamnejším uplatnením sú však stavy spojené so závažnými infekciami **enterokokmi**, **Gram-negatívnymi paličkami**, prípadne pri sepe vyvolanej zápalovými stavmi v oblasti brucha a panvy. Veľmi úspešne sa kombinujú s beta-laktámovými antibiotikami pre ich **synergické pôsobenie** a s metronidazolom. Docieli

sa tým jednak rozšírenie spektra aj na Gram-pozitívne a anaeróbne baktérie, ale aj možnosť zníženia podávaných dávok aminoglykozidov. V týchto indikáciách sa využívajú najmä **gentamicín** a **tobramycín**. **Amikacín** sa považuje za **rezervné antibiotikum**. Môže sa však použiť aj v prípade, kedy ešte nedošlo k rezistencii na iné aminoglykozidy, ale ide o rizikových pacientov (starší pacienti, poškodenie obličiek, poškodenie sluchového nervu), resp. ak sa plánuje dlhšia doba aplikácie aminoglykozidov (viac ako 10 dní).

Neomycín sa uplatňuje najmä v **lokálnej liečbe** na kožu a sliznice, najčastejšie v kombinácii s **bacitracínom**, ktorý je zodpovedný za rozšírenie spektra na Gram-pozitívne kmene baktérií. Jeho účinnosť sa postupne znižuje rozvojom rezistencie spôsobenej nadužívaním pri chronickej aplikácii. Lokálne sa môže neomycín používať aj po jeho perorálnej aplikácii na **dezinfekciu tráviaceho traktu** pred operáciami na hrubom čreve. **Gentamicín** sa aplikuje lokálne len výnimočne, nakoľko tento spôsob podávania prispieva k rozvoju rezistencie. Uplatňuje sa pri lokálnej liečbe **osteomyelitídy** (antibiotikové guľôčky na retiazke sa priamo vsunú na miesto účinku).

4.7.5 Nežiaduce účinky aminoglykozidov

Aminoglykozidy patria k najtoxickjším antibiotikám. Pri ich správnom používaní sa však dá toxicita minimalizovať a ich priaznivé antibakteriálne pôsobenie jednoznačne prevažuje s nimi spojené riziká. Za najvýznamnejšie nežiaduce účinky sa považuje **nefrotoxocita**, **neurotoxocita**, **ototoxocita** a **teratogenita**. Poškodenie *n. vestibulocochlearis* (**neurotoxické** a **ototoxické** pôsobenie aminoglykozidov) vedie buď k samostatným alebo spoločným poruchám vnímania vysokých tónov alebo poruchám rovnováhy. Poruchy sluchu bývajú veľmi často ireverzibilné a prejaviť sa môžu aj po lokálnej ušnej aplikácii. Prvými prejavmi môže byť pískanie v ušiach, nauzea alebo strata rovnováhy pri otáčaní hlavy. V rámci prevencie poškodenia sa odporúča podávať aminoglykozidy krátkodobejšie a radšej voliť menej časté aplikácie vyšších dávok. Zároveň je nevyhnutné pravidelne monitorovať funkcie sluchu a rovnovážneho systému cestou ORL vyšetrení, najmä pokiaľ ide o dlhodobú liečbu (streptomycín pri tuberkulóze). **Meranie plazmatických hladín** sa považuje v súčasnosti za samozrejmu súčasť monitorovania toxicity aminoglykozidov.

Ďalším nežiaducim účinkom je **nefrotoxocita**. Spôsobená je tendenciou tubulárnych buniek kumulovať metabolity aminoglykozidov, čo vedie k ich nekróze. Prejavuje sa už počas prvého týždňa aplikácie, najčastejšie ako **mikroglubulínúria** a zvýšenie hladín **kreatinínu** v plazme. Rizikovým faktorom nefrotoxicity je súčasné podávanie slučkových diuretík (napr. furosemid), iných nefrotoxických látok (cefalosporíny, cisplatina), ale aj vyšší vek, novorodenecké obdobie, zníženie funkcie obličiek. Poruchy tubulov bývajú na začiatku reverzibilné a sú dávkovo závislé.

Nakoľko sa aminoglykozidy podávajú intramuskulárne, resp. vo forme intravenózných injekcií, ich aplikácia môže viesť k **lokálnemu podráždeniu**. Najčastejšie sa prejavuje iritabilitou v mieste vpichu, bolestivosťou, prípadne parestéziami v okolí.

Respiračná paralýza po podaní aminoglykozidov patrí k zriedkavým nežiaducim účinkom. Súvisí s **poruchou nervovosvalového prenosu** podobnou účinkom šípového jedu kurare. Aminoglykozidy totiž stabilizujú membránu svalových buniek v oblasti nervovosvalovej platničky, ktorá sa napriek nervovej stimulácii neaktivuje. Výraznejšie sa

môže tento efekt prejsť u pacientov s myastenia gravis, resp. ktorým sa súčasne aplikujú periférne nedepolarizujúce myorelaxanciá. Raritne sú v literatúre popisované aj prípady paralýzy bránice a interkostálnych svalov spojené s aplikáciou vysokých dávok streptomycínu do pleurálnej dutiny, prípadne neomycínu do peritonea.

V súvislosti s dezinfekčným účinkom neomycínu v hrubom čreve sa môžeme stretnúť s **hnačkami** ako aj s **poruchami zrážanlivosti krvi** – zničenie saprofytických baktérií vedie k zníženej tvorbe vitamínu K a tým poklesu niektorých zrážacích faktorov.

4.7.6 Najvýznamnejší predstavitelia aminoglykozidov

Streptomycín, kanamycín

Streptomycín ako prvogeneračný aminoglykozid sa používa takmer výhradne v liečbe **tuberkulózy** v kombinácii s inými antituberkulotikami. Bližšie je popísaný v kapitole 5. Podobné uplatnenie má aj **kanamycín**. V iných indikáciách sa z dôvodu toxicity takmer nepoužíva.

Gentamicín, tobramycín, netilmycín

Gentamicín je v súčasnosti najviac využívaný aminoglykozid. Do jeho spektra patria okrem stafylokokov aj *Enterococcus faecalis*, viridujúce streptokoky, *Haemophilus influenzae*, *Proteus spp.* ako aj *Pseudomonas aeruginosa*. Tu sa uplatňuje jeho synergické pôsobenie s protipseudomonádovými penicilínmi (azlocilín, mezlocilín, piperacilín). Metronidazol sa pridáva za účelom rozšírenia spektra kombinovanej liečby aj na anaeróbne baktérie. Indikovaný je pri **závažných infekciách** ako je celkový septický stav spôsobený najmä **Gram-negatívnymi baktériami**. Ďalšou indikáciou sú **bakteriálne endokarditídy**. Dávka je v rozmedzí **2-5 mg/kg/deň**. Lokálne sa gentamicín používa pri ošetrovaní popálenín, prípadne osteomyelitídy. Nakoľko sa postupne zvyšuje rezistencia na gentamicín, v klinických podmienkach je snaha obmedzovať jeho používanie. Nevyhnutná je aj **kontrola jeho plazmatických hladín**, ktoré by nemali presiahnuť 10 µg/ml.

Tobramycín je menej toxická alternatíva gentamicínu, ale i napriek tomu je nevyhnutný jeho monitoring. Aplikovať sa musí v **8-hodinových intervaloch**, pričom celková denná dávka by nemala presiahnuť 7 mg/kg.

Ďalším prípravkom gentamicínovej skupiny je **netilmycín**, ktorý sa považuje za **menej nefrotoxický** aj **ototoxický**. Uprednostňuje sa preto najmä **u rizikových pacientov**. Odolnejší je aj pôsobeniu deštrukčných enzýmov, čo znižuje riziko rezistencie. Aplikuje sa tiež intramuskulárne do celkovej dennej dávky 7,5 mg/kg.

Amikacín

Amikacín je tret'ogeneračný aminoglykozid známy svojou stabilitou voči deštrukčným enzýmom baktérií, a tým **zníženou mierou rezistencie**. Aj preto sa využíva ako **rezervné antibiotikum**, dokonca aj v prípade, že gentamicín bol z dôvodu rezistencie neúspešný. Aplikuje sa v dennej dávke 15 mg/kg. Popisuje sa aj jeho **intratekálna aplikácia** spolu s beta-laktámovými antibiotikami pri infekciách CNS (ako druhá voľba).

Neomycín

Neomycín sa kvôli jeho toxicite **nepoužíva systémovo**, ale len **lokálne** (kožné, očné, ušné liečivo). Kombinuje sa s **bacitracínom**, aby sa rozšírilo spektrum účinnosti aj na Gram-pozitívne kmene baktérií. Perorálna aplikácia sa využíva pri **dezinfekcii tráviaceho traktu** pred chirurgickými zákrokmi. Ak by sa však podával dlhodobo, aj pomerne malá absorpcia by mohla viesť u pacientov s renálnou insuficienciou k zvýrazneniu nefrotoxicity.

Spektinomycín

Spektinomycín sa používa na liečbu **kvapavky** u pacientov **alergických na penicilín** alebo u pacientov s nízkou *compliance*. Aplikuje sa totiž ako **jednorazová intramuskulárna injekcia** v dávke 2 gramy. Nakoľko ide o jednorazové podanie, toxicita je veľmi nízka. Injekcia môže byť sprevádzaná bolesťivosťou v mieste vpichu. Liečba spektinomycínom nesie so sebou aj ďalšie dve riziká. Na jednej strane sa postupne **zvyšuje rezistencia gonokokov** na spektinomycín, na druhej strane si treba uvedomiť, že spektinomycín **nie je účinný** v eradikácii niektorých (atypických) baktérií, ako sú **chlamýdie alebo mykoplazmy**. Keďže tieto bývajú často súčasťou flóry u infikovaných žien, po potlačení gonokokovej infekcie môže dôjsť k superinfekcii chlamýdiami. Preto je vhodné po spektinomycíne nasadiť aj makrolid alebo tetracyklín na prevenciu cervicitídy, ktorá by mohla viesť až k neplodnosti.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké je spektrum aminoglykozidových antibiotík?
- Zhrňte nežiaduce účinky aminoglykozidov a vyhľadajte v klinickej literatúre, akým spôsobom sa im dá predchádzať, resp. ako treba monitorovať pacientov užívajúcich aminoglykozidy!
- Aké je súčasné využitie spektinomycínu?
- Aké sú cesty podania aminoglykozidov?

4.8 Peptidové antibiotiká

4.8.1 Glykopeptidové antibiotiká

Glykopeptidové antibiotiká majú veľký význam z dôvodu ich účinnosti na kmene MRSA. V súčasnosti sa v praxi používajú ich dvaja zástupcovia – **vankomycín** a **teikoplanín, ktorého účinnosť je niekoľkonásobne vyššia**. Ich pôsobenie je **baktericídne**, čo ich predurčuje na liečbu ťažkých infekcií vyvolaných Gram-pozitívnymi baktériami.

Nakoľko sú glykopeptidové antibiotiká hydrofilné a dobre rozpustné vo vode, ich absorpcia po perorálnom podaní je relatívne nízka, a preto sa musia aplikovať **parenterálne**. Intravenózne aplikovaný vankomycín sa sčasti viaže na plazmatické bielkoviny. Prenikanie do CNS je len pri meningitídach. Na jeho vylučovanie sa takmer výhradne podieľa len glomerulárna filtrácia, preto treba počítať s predĺžením biologického polčasu pri zníženej funkcii obličiek (zo 6 hodín až na niekoľko dní) a primerane upraviť dávkovanie. Využíva sa aj monitorovanie plazmatických hladín, ktoré by nemali presiahnuť 20-40 µg/ml. Jeho dávkovanie je 25 mg/kg/deň rozdelených do troch dávok (u detí sa môže dávka zvýšiť až do 40 mg/kg/deň).

Teikoplanín sa aplikuje tiež len **parentrálne**, najčastejšie vo forme **intramuskulárnej injekcie**. Dobre sa viaže na bielkoviny (až 90 %) a po intravenózne aplikácii 3-6 mg/kg a dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie na úrovni 53-111 µg/ml. **Dlhší biologický polčas** (až dva dni) umožňuje dávkovanie 6-10 mg/kg raz za 48 hodín.

Hlavným mechanizmom účinku vankomycínu a teikoplanínu je blokáda posledného kroku pri tvorbe peptidoglykán-pentapeptid-pentaglycínového reťazca, čo vedie k **inhibícii syntézy bakteriálnej steny**. Okrem toho ovplyvňujú aj **syntézu RNA**. Ich pôsobenie s aminoglykozidmi na enterokoky, stafylokoky a streptokoky je synergické. Aj preto sa uplatňuje táto kombinácia pri liečbe bakteriálnych endokarditíd.

Vankomycín aj teikoplanín majú reatívne **úzke spektrum** účinku, kam patria najmä **Gram-pozitívne baktérie** (viridujúce streptokoky, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, stafylokoky a penicilín-rezistentné pneumokoky). Účinkujú aj proti ***Clostridium difficile***. V tomto prípade sa **vankomycín aplikuje perorálne** a považuje sa za liečbu voľby **pseudomembranóznej kolitídy**. Rezervované sú najmä pre ťažké stafylokokové, enterokokové a pneumokokové infekcie s kmeňmi rezistentnými na protistafylokokové penicilíny a cefalosporíny. Rovnako sa môžu používať pri liečbe **endokarditíd, sepsy a meningitíd** vyvolaných streptokokmi a stafylokokmi. Teikoplanín sa používa aj pri **osteomyelitídach**. Rezistencia je doteraz na nízkej úrovni, no keďže ide o relatívne toxické antibiotiká, použitie sa odporúča len v prísne indikovaných prípadoch.

K najzávažnejším **vedľajším účinkom** patrí výskyt **generalizovaného erytému** („red man“ syndróm). Je to dôsledok uvoľnenia histamínu z bazofilov a mastocytov po rýchlej intravenózne aplikácii antibiotika. Z ďalších nežiaducich účinkov je to **nefrotoxicita** a **ototoxita**, pričom strata sluchu je ireverzibilná. Pri kombináciách s aminoglykozidmi preto treba byť veľmi opatrný a monitorovať plazmatické hladiny oboch skupín antibiotík. Okrem gentamicínu môže k ototoxicite prispievať aj furosemid, prípadne cefalosporínové antibiotiká. Objavuje sa najčastejšie **po dlhodobom podávaní** (viac ako 3 týždne) a pri hladinách prekračujúcich 10 µg/ml. **Hematotoxicita** je len zriedkavá – teikoplaním môže spôsobovať trombocytopéniu a leukopéniu. Okrem toho sa môžu pri aplikácii teikoplanínu objaviť kožné prejavy **alergie** vo forme začervenania, bolestivosť v mieste vpichu a zvýšenie pečeneových enzýmov (ALT a AST).

4.8.2 Polypeptidové antibiotiká

Do skupiny polypeptidových antibiotík zaradíme najmä kolistín a polymyxín B. Ich použitie je najmä na zvládnutie **Gram-negatívnych infekcií** (aj *Pseudomonas aeruginosa*).

Kolistín sa po perorálnom podaní nevstrebáva, avšak používa sa podobne ako neomycín na „sterilizáciu“ čreva pred chirurgickými zákrokmi v brušnej dutine. Jeho systémová aplikácia spravidla vedie k prejavom nefrotoxicity a ototoxicity. Dávkovanie je 1-1,5 milión jednotiek každých 8-12 hodín.

Polymyxín B patrí k tzv. polymyxínom. Nakoľko ide o veľmi toxické antibiotiká, používajú sa len lokálne na liečbu infekcií spôsobených Gram-negatívnymi kmeňmi baktérií. Ide najmä o roztoky, masti, kvapky. Jeho výhodou je koncentrovanie v zápalovom hnisavom

exsudáte. Podobe ako kolistín sa však vyznačuje významnou mierou neurotoxicity a nefrotoxicity s častými prejavmi poruchy rovnováhy.

4.8.3 Novšie peptidové antibiotiká

Oritavanacín predstavuje novšie peptidové antibiotikum, ktoré je účinné aj voči enterokokom rezistentným na vankomycín (VRE). Napriek dlhému biologickému polčasu, ktorý umožňuje aplikáciu raz za týždeň, nemá také časté nežiaduce účinky.

Ďalším predstaviteľom novších peptidových antibiotík je **daptomycín**. Ide o lipopeptidové antibiotikum, ktoré spôsobuje depolarizáciu bakteriálnej membrány a spôsobuje rýchlu smrť baktérií. Okrem toho vykazuje dlhší postantibiotický efekt. Do jeho spektra patria Gram-pozitívne baktérie, nie však anaeróby.

Ramoplanín sa používa na lokálnu liečbu infekcií spôsobených rezistentnými Gram-pozitívnymi baktériami. Parenterálne podanie je spojené s výraznou toxicitou.

Kontrolné otázky a úlohy

- Uveďte indikácie vankomycínu!
- Popíšte „red man“ syndróm!
- Čo sú to polymyxíny a aké je ich klinické využitie?

4.9 Chinolóny

Napriek tomu, že chinolóny nie sú mikrobiálneho pôvodu (ide o čisto synteticky pripravené chemoterapeutiká, deriváty kyseliny 4-chinolón-3-karboxylovej), zaradíme ich vzhľadom k ich vysokej antibakteriálnej aktivite medzi veľmi účinné antibiotiká. Historicky sa používala **kyselina nalidixová**, ktorej uplatnenie však bolo len pri liečbe infekcií odvodných močových ciest (uroseptický účinok). V súčasnosti sa uprednostňujú **fluórované deriváty**, ktoré majú podstatne zlepšené farmakokinetické vlastnosti a rozšírené spektrum účinku.

4.9.1 Klasifikácia chinolónov

Do **prvej** generácie chinolónov patrí **kyselina nalidixová**, kyselina pipemová a kyselina oxolinová. Nakoľko majú relatívne úzke spektrum, využívali sa pri liečbe Gram-negatívnych infekcií močového traktu.

Do **druhej** generácie radíme **fluórované deriváty**, ktoré sa do praxe dostali koncom osemdesiatych rokov minulého storočia. Medzi predstaviteľov tejto skupiny chinolónov patrí **norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, príp. pefloxacin**. Rozdielna štruktúra (molekula fluóru na jednom z uhlíkov) zabezpečuje tejto skupine podstatne vyššiu systémovú biologickú dostupnosť, čo umožňuje ich využitie nielen v rámci liečby uroinfekcií, ale aj ochorení iných

systémov, vrátane infekcií dýchacích ciest. Väzba fluóru zvyšuje jednak penetráciu chinolónov do buniek, ale aj silnejšiu väzbu na DNA a DNA gyrázu, čo významne zvyšuje ich účinnosť. Spomenúť treba aj väzbu piperazínu na dusík v molekule chinolónov, ktorý je dôležitý z pohľadu interakcií, ale aj z dôvodu ich účinnosti voči kmeňom *Pseudomonas aeruginosa*.

Do **tretej** generácie zaraďujeme **levofloxacín** a **moxifloxacín**. Ide o fluórochinolóny s rozšíreným spektrom (vyššia účinnosť aj na Gram-pozitívne baktérie). Štvrtogeneračné fluórochinolóny reprezentuje najmä **trovafloxacín**, ktorý však bol stiahnutý z trhu kvôli nežiaducim účinkom. Ich účinnosť sa zvyšuje voči rezistentným pneumokokom ako aj voči intracelulárnym patogénom.

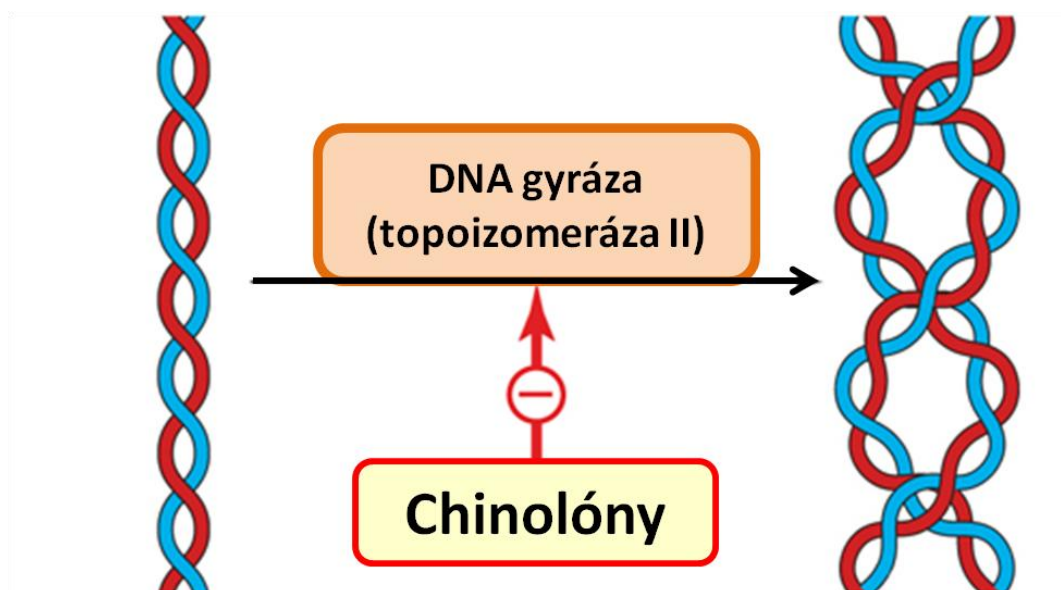
Tab. 4.9 Klasifikácia chinolónov

Generácia	Predstavitelia
I. generácia (nefluorované chinolóny)	kys. nalidixová, pipemová, piromidová, oxolinová
II. generácia (fluórochinolóny)	ofloxacín, pefloxacín, norfloxacín, ciprofloxacín , lomefloxacín, fleroxacín, rufloxacín, nadifloxacín, enoxacín
III. generácia (fluórochinolóny s rozšíreným spektrom)	levofloxacín, moxifloxacín , temafloxacín, sparfloxacín, balofloxacín, gatifloxacín, grepafloxacín, pazufloxacín, tosufloxacín
IV. generácia	trovafloxacín , klinafloxacín, gemifloxacín, sitafloxacín, prulifloxacín
vo vývoji	garenoxacín, delafloxacín

4.9.2 Mechanizmus účinku chinolónov a rezistencia

Hlavným mechanizmom pôsobenia chinolónových antibiotík je ich interakcia s bakteriálnou **DNA gyrázou (topoizomerázou II)** ako aj pôsobením na enzým **topoizomeráza IV** (obr. 4.8). Ich úlohou je v bunkách baktérií usporadúvať nasyntetizovanú DNA do kĺbiek a tým správne uloženie v nukleotide. V prípade jej inhibície dochádza k prasknutiu bakteriálnej bunky a jej usmrteniu. Ich účinok je preto **baktericídny**.

Rezistencia sa objavuje najmä na prvo- a druhoгенераčné prípravky a dochádza k nej z dôvodu **mutácií DNA gyrázy**. Okrem toho sa na rezistencii môže podieľať aj **zníženie priepustnosti** steny baktérií pre chinolóny, resp. zvýšená tvorba **efluxných púmp**, ktoré vedú k odstráneniu preniknutých chinolónov z bunky von, a tým sa nedosiahne dostatočná vnútrobunková koncentrácia antibiotika. Práve prítomnosť efluxných púmp stojí pravdepodobne za skríženou rezistenciou na fluórochinolóny, beta-laktámové antibiotiká, prípadne iné skupiny antibiotík.



Obr. 4.8: Mechanizmus účinku chinolónov (upravené podľa Rang et al., 2011).

4.9.3 Farmakokinetické vlastnosti chinolónov

Chinolónové chemoterapeutiká, najmä fluórochinolóny, sa po perorálnom podaní veľmi **dobre absorbujú**. Umožňuje to preto ich výhodnú **perorálnu aplikáciu**. Distribúcia fluórochinolónov je pomerne dobrá, prenikajú do väčšiny tkanív, vrátane kostí, pľúc i mäkkých tkanív (okrem norfloxacinu). Prenikajú cez placentu i do materského mlieka, obmedzene aj do CNS. Naopak nefluórované chinolóny nedosahujú v tkanivách dostatočné koncentrácie, a preto sa využívajú najmä pri liečbe uroinfekcií. **Metabolizácia** v pečeni je obmedzená (max 15 %), väčšina chinolónov i fluórochinolónov sa eliminuje obličkami, kde dosahujú relatívne vysoké koncentrácie. Pri poškodení funkcie obličiek a zníženom klírense kreatinínu je preto potrebné ich dávkovanie vhodne upraviť. Polčas fluórochinolónov je relatívne krátky, vyžadujú si preto častejšie dávkovanie (najmä prvogeneračné prípravky). Vhodnou farmaceutickou úpravou sa vo vyšších generáciách **biologický polčas** predĺžil, takže sa aplikujú v 12, resp. až 24-hodinových intervaloch. Druhogeneračné fluórochinolóny sú dostupné aj v intravenózných aplikačných formách, čo umožňuje v prípade závažnejších infekcií začatie liečby parenterálne a následne pokračovanie v perorálnej terapii rovnakým prípravkom.

4.9.4 Klinické použitie chinolónov

Spektrum **nefluórovaných** základných chinolónov je relatívne **úzke**. Zahŕňa Gram-negatívne baktérie kmeňa *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, a *Salmonella spp.*), ako aj *Haemophilus spp.* a *Neisseria spp.* Nakoľko dosahujú dostatočne účinné koncentrácie **len v moči**, ich využitie bolo len v rámci liečby uroinfekcií a v súčasnosti sa už takmer nepoužívajú.

Fluórochinolóny patria k **širokospektrálnym** antimikrobiálnym látkam. Do ich spektra patria popri Gram-negatívnych bakteriálnych kmeňoch (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.) aj Gram-pozitívne aeróbne baktérie (*Staphylococcus* spp.). Sú citlivé aj na také kmene, u ktorých sa rozvinula rezistencia na prvogeneračné fluórochinolóny. Okrem toho sú fluórochinolóny 3. a najmä 4. generácie veľmi účinné voči pneumokokom. Účinnejšie sú v porovnaní s druhogeneračnými fluórochinolónmi aj voči intracelulárnym patogénom (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, rýchlorastúce atypické mykobaktérie – napr. *Mycobacterium avium*) ako aj voči niektorým anaeróbnym baktériám (moxifloxacin).

Nakoľko sú veľmi účinné pri infekciách horných a dolných dýchacích ciest, stretávame sa aj s označením **“respiračné” fluórochinolóny**. Ich uplatnenie je aj pri závažných infekciách, vrátane **nozokomiálnych** pneumónií, systémových infekcií (septické stavy, pseudomonádové infekcie a infekcie imunodeficientných pacientov). Využívajú sa aj v liečbe infekcií **gastrointestinálneho traktu** (týfus, šigelóza, salmonelóza, yersinióza, cholera), pri antraxe i intraabdominálnych a pelvických infekciách (vrátane urogynekologických), kedy je vhodné ich kombinovať s antibiotikami účinnými voči anaeróbnym baktériám. Používajú sa ako **rezervné antibiotiká** v liečbe rezistentných foriem tuberkulózy, pri očných infekciách, infekciách kože a mäkkých tkanív, kvapavke, prípadne pri meningitídach spôsobených Gram-negatívnymi baktériami.

4.9.5 Nežiaduce účinky chinolónov a interakčný potenciál

Podobne ako pri iných liekoch, aj pri liečbe chinolónovými antibiotikami sa môžu objaviť **alergické reakcie**, ktoré sa prejavujú najmä vyrážkami na koži a svrbením. Ďalším nežiaducim účinkom na koži býva **phototoxicita**, ktorá sa prejavuje najmä zvýšenou citlivosťou kože na expozíciu slnečnému žiareniu (najmä lomefloxacin a sparfloxacin). Preto sa neodporúča počas ich užívania vystavovať sa priamemu slnečnému žiareniu.

Prítomné bývajú aj **gastrointestinálne ťažkosti**, vrátane hnačiek, bolestí brucha a vracania. U niektorých z nich sa prejavila **hepatotoxicita**, ktorá viedla k stiahnutiu z používania (napr. trovafloxacin). Zriedkavým sprievodným javom môže byť zvýšenie transamináz, cholestatická žltacka, ale aj **hematotoxické** pôsobenie (leukopénia a trombocytopénia) i hemolytická anémia, a to najmä u pacientov s deficienciou enzýmu glukózo-6-fosfát dehydrogenáza.

Neurotoxicita spojená s dráždením až kŕčmi býva najmä u starších pacientov. Liečba chinolónmi môže byť sprevádzaná aj bolesťami hlavy, nespavosťou, neklúdom a svetloplachosťou, zriedkavejšie tremorom, parestéziami, prípadne zrakovými vnemami, halucináciami a depresiou. Chinolóny sú preto kontraindikované u pacientov s epilepsiou.

Predĺženie QT intervalu sa môže považovať za veľmi vážny nežiaduci účinok, ktorý viedol k deregistácii sparfloxacinu a grepafloxacinu (výskyt tachyarytmie typu „torsades de pointes“).

Nakoľko sa v experimentálnych toxikologických štúdiách preukázal nepriaznivý vplyv na **vývoj a metabolizmus chrupavky** a kolagénového tkaniva, počítať treba aj s artropatiami, artralgiami, myalgiami, prípadne až zápalmi a ruptúrami šliach. Aj z tohto dôvodu (erózie chrupaviek, ruptúra Achillovej šľachy, porucha vývoja a rastu chrupaviek a kostí) sú v súčasnosti **kontraindikované v tehotnosti, počas dojčenia i u detí do 18 rokov**. Výnimkou sú niektoré diagnózy u detí, pri ktorých prínos liečby chinolónmi prevažuje nad rizikom. Sem patrí najmä cystická fibróza, rezistentná tuberkulóza, komplikované uroinfekcie, osteomyelitída, prípadne použitie v rámci profylaxie hospitalizovaných neutropenických pacientov.

Interakčný potenciál chinolónov vyplýva z ich chemickej štruktúry, väzby na plazmatické bielkoviny, metabolizmu i eliminácie. Podobne ako tetracyklínové antibiotiká, ani chinolóny sa nesmú podávať s liekmi (ani potravou) obsahujúcimi dvoj- a trojmocné kationy (napr. antacidá obsahujúce horčík a hliník, niektoré prípravky obsahujúce železo, prípadne multivitamínové prípravky obsahujúce horčík, zinok, železo, resp. vápnik). Vznik nerozpustných **chelátov** významne znižuje absorpciu a tým aj biologickú dostupnosť podaného liečiva.

Niektoré fluórochinolóny (pefloxacín, ciprofloxacín) sú **inhibítormi izoenzýmov cytochrómu P450** (najmä CYP3A4 a CYP1A2). V prípade, že pacient užíva zároveň aj iný liek metabolizovaný rovnakým izoenzýmom cytochrómu P450, môže dôjsť k spomaleniu jeho odbúravania, zvýšeným plazmatickým koncentráciám a kumulácii. To môže niesť so sebou riziko toxicity, najmä u liekov s úzkym terapeutickým oknom. Patrí k nim napr. teofylín a preto je nevyhnutné počas súčasnej liečby s chinolónmi monitorovať jeho hladiny. Na úrovni distribúcie môže dôjsť v súvislosti s väzbou na plazmatické bielkoviny a ich vytlačenie k interakciám s digoxínom, prípadne aj s warfarínom.

Viacere lieky, ktoré podliehajú pečenej biotransformácii, majú za následok pri prekročení terapeutických plazmatických hladín **predĺženie QT intervalu** a riziko vzniku závažných arytmií. Patria k nim napr. niektoré antihistaminiká (astemizol, terfenadín), cisaprid, midazolam i triazolam. Opatrnosť je treba aj pri perorálnych antidiabetikách, nakoľko pri ich súčasnej aplikácii s fluórochinolónmi môže dôchádzať k opvplyvneniu ich účinku na metabolizmus sacharidov a následne k hypo-, resp. hyperglykémiam. Niektoré prvo- a druhoгенераčné chinolóny majú zvýšené riziko interakcií s perorálnymi antikoagulanciami (warfarín), čo môže viesť k predĺženiu krvácania.

Treba však myslieť aj na opačný efekt, t.j. **zvýšenie toxicity chinolónov** pri liečbe liekmi, ktoré by mohli ovplyvniť hladiny chinolónov. Patria k nim napríklad nesteroidné antiflogistiká, deriváty nitroimidazolu, ale aj metylxantíny, azlocilín, prípadne cimetidín. Alkalizácia moču môže zvyšovať riziko kryštalurie a nefrotoxického pôsobenia chinolónov.

Napriek vyššie uvedenému sú v súčasnosti chinolóny veľmi významnou skupinou antimikrobiálnych látok. Ich toxicita je pri správnom používaní minimálna a vďaka svojmu mechanizmu účinku ako aj výborným farmakokinetickým vlastnostiam sú obľúbené aj v klinickej praxi.

4.9.6 Najčastejšie používané chinolóny

Norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin

Norfloxacin bol prvým perorálnym fluórovaným chinolónom, ktorého vstrebávanie je významne ovplyvnené prítomnosťou potravy (preto sa odporúča jeho užívanie nalačno). V súčasnosti sa využíva najmä v liečbe **infekcií močových ciest**.

Pefloxacin, ofloxacin aj **ciprofloxacin** sú dostupné v injekčnej aj perorálnej forme. Umožňuje to začať liečbu parenterálne a následne pokračovať ambulantne v perorálnej liečbe. Všetky tri prípravky majú výbornú biologickú dostupnosť aj po perorálnom podaní. Aktívny metabolit pefloxacinu (norfloxacin) predurčuje jeho využitie najmä pri liečbe **uroinfekcií**. **Ofloxacin** sa môže využívať v liečbe infekcií v **oftalmológii**. Najpoužívanším z tejto skupiny je **ciprofloxacin**, ktorý rýchlo prestupuje do extravaskulárneho prostredia a penetruje do tkanív. Ako inhibítor cytochrómu P450 má vysoký **interakčný potenciál**, na ktorý treba myslieť najmä pri súčasnom užívaní teofylínu. Používa sa aj lokálne v oftalmológii na liečbu konjunktivitíd, blefaritíd a rohovkových vredov bakteriálneho pôvodu.

Levofloxacin, moxifloxacin

Levofloxacin a **moxifloxacin** reprezentujú skupinu fluórochinolónov s rozšíreným spektrom, ktoré sa označujú aj ako tzv. **respiračné fluórochinolóny**. Do ich spektra patria okrem Gram-pozitívnych aj Gram-negatívne bakteriálne kmene, čo ich zaraďuje medzi **širokospektrálne antibiotiká**. Využívajú sa na liečbu **infekcií dýchacích ciest**, vrátane sinusitíd. Ich veľký význam je v účinnosti aj na **rezistentné kmene pneumokokov** a enterokokov a dokonca aj na niektoré anaeróby. Ďalšou výhodou je vďaka ich dobrej penetrácii do buniek pôsobenie na intracelulárne patogény, vrátane **chlamýdií, mykoplaziem a legionel**. Oproti ciprofloxacinu však majú o niečo slabšie pôsobenie na pseudomonádové infekcie.

Levofloxacin je S-enantiomér ofloxacinu s výbornou biologickou dostupnosťou a dostatočnými koncentráciami v bronchoch a pľúcach. Je preto indikovaný pri **ťažších infekciách dýchacích ciest**, ale aj pri závažnejších a generalizovaných infekciách močových ciest, infekciách kože a mäkkých tkanív. Hoci môže dochádzať k interakciám na úrovni absorpcie (katióny), nízka pečenná eliminácia znižuje jeho metabolické interakcie. K najčastejším nežiaducim účinkom patria gastrointestinálne ťažkosti a zvýšenie pečenných transamináz. Pacienti by sa mali chrániť pred priamym slnečným žiarením.

Moxifloxacin má podobný farmakokinetický profil ako levofloxacin, t.j. výborne sa vstrebáva, dobre penetruje do tkanív a má minimálny interakčný potenciál na úrovni metabolizmu. Nemá ani fototoxické nežiaduce účinky, avšak vysoké koncentrácie môžu viesť k **predĺženiu QT intervalu** a riziku tachyarytmií. K najčastejším nežiaducim účinkom patria tráviace ťažkosti, závrate, bolesti hlavy, prípadne strata sluchu.

Oba prípravky sú rezervované najmä na zvládanie ťažkých (najmä **nozokomiálnych**) infekcií, t.j. nemali by sa používať ako lieky prvej voľby.

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte mechanizmus účinku chinolónov!

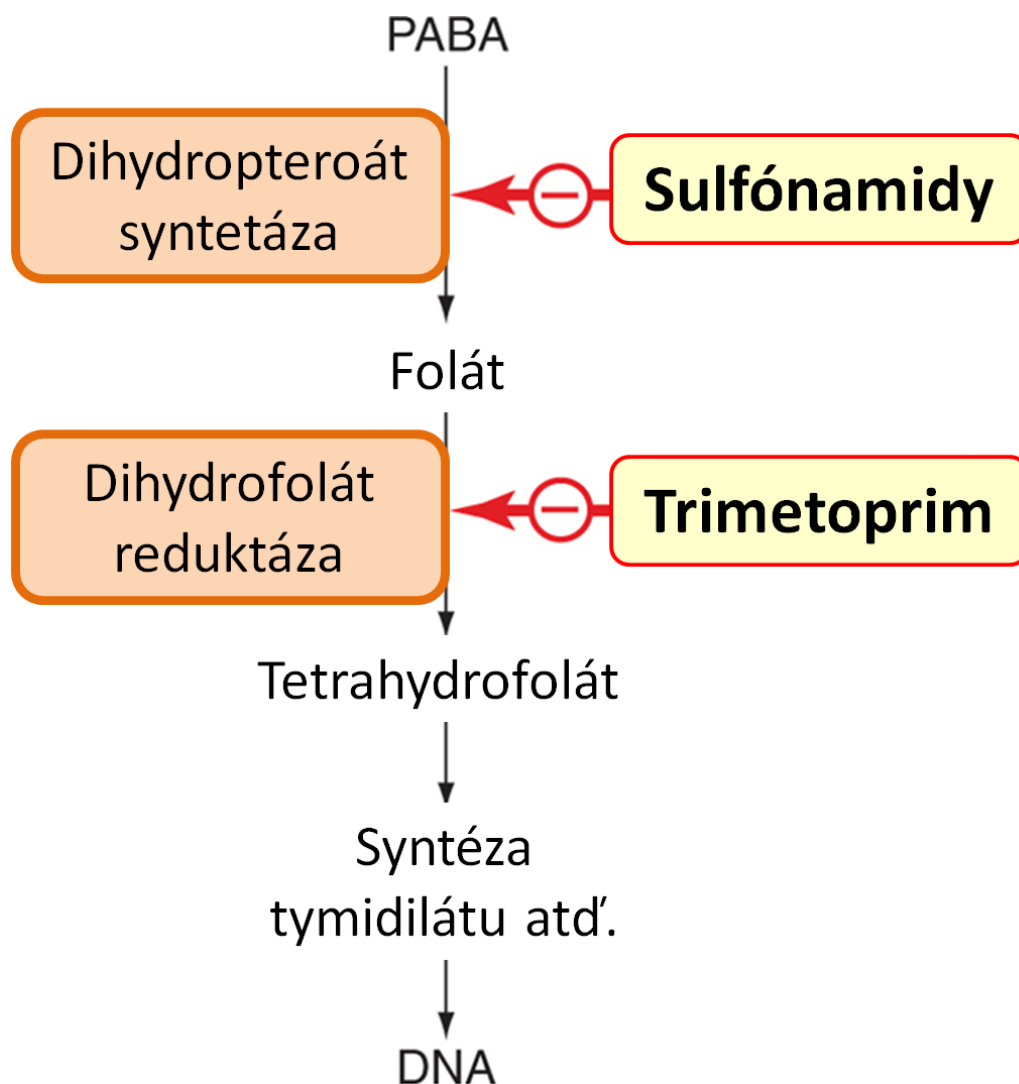
- Aké sú najčastejšie vedľajšie účinky fluórochinolónov? Odvod'te od nich aj kontraindikácie ich podávania!
- Aké sú indikácie levofoxacínu a moxifloxacínu?
- Charakterizujte interakčný potenciál fluórochinolónov!

4.10 Sulfónamidy

Sulfónamidy predstavujú **najstaršiu skupinu** syntetických látok (chemoterapeutík) používaných v liečbe mikrobiálnych infekcií. Ich antimikrobiálne pôsobenie sa využívalo ešte skôr ako prvé antibiotiká zo skupiny penicilínov. Prototypom bola molekula **sulfanilamidu**, ktorého deriváty sa postupne stávali neoddeliteľnou súčasťou boja proti infekciám. Sulfanilamid ako cyklická zlúčenina je charakteristická prítomnosťou sulfanilovej a amidovej skupiny.

Práve zmeny v polohe sulfanilu podmieňujú farmakokinetické vlastnosti a do veľkej miery aj účinnosť sulfonamidov. Veľmi **dobre sa rezorbujú aj po perorálnom podaní**. Ich väzba na plazmatické bielkoviny je rôzna (v prípade sulfametoxazolu sú cca dve tretiny viazané na albumín), a aj to môže byť príčinou interakcií s warfarínom, ktorý sa tiež viaže na albumín a môžu ho vytesňovať. Vďaka **dobrej penetrácii** do tkanív (vrátane CNS) dosahujú relatívne vysoké tkanivové koncentrácie, dosahujúce až 80 % plazmatickej. Prenikajú aj **cez placentu a do materského mlieka**, preto by sa nemali používať počas tehotnosti a laktácie. Ich **metabolizmus** je dvojkrokový - v prvej fáze sa **acetyľujú** a následne **konjugujú** s kyselinou glukurónovou na hydrofilnejší metabolit, ktorý je neaktívny a vylučovaný **obličkami** glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou.

Ich veľká štrukturálna podobnosť s kyselinou paraaminobenzoovou je základom ich **mechanizmu účinku** (obr. 4.9). Sulfónamidy pôsobia ako **kompetitívne inhibítory dihydropteroát syntetázy**, enzýmu zodpovedného za premenu kyseliny paraaminobenzoovej na kyselinu dihydrolistovú. Nakoľko cez bakteriálnu stenu nie sú schopné preniknúť molekuly kyseliny listovej, baktérie sú odkázané na jej intracelulárnu tvorbu práve pôsobením dihydropteroát syntetázy na kyselinu paraaminobenzoovú. Membrána eukaryotických buniek je pre kyselinu paraaminobenzoovú aj kyselinu listovú priepustná, preto je toxicita sulfónamidov relatívne nízka. Sulfónamidy majú podstatne vyššiu afinitu k syntetáze kyseliny tetrahydrofolovej. Ich pôsobenie je vzhľadom na antimetabolický charakter **baktériostatické**, preto by sa nemali kombinovať s antibiotikami, ktorých baktericídny účinok je len na rastúce a množiace sa baktérie. V prípade kombinácie sulfónamidov s trimetoprimom je pôsobenie sulfónamidov podstatne vyššie. **Trimetoprim** pôsobí na druhý stupeň syntézy kyseliny tetrahydrofolovej inhibíciou dihydrofolát reduktázy, pričom afinita k bakteriálnej izoforme tohto enzýmu je 10.000-100.000 násobne vyššia ako k izoforme tohto enzýmu v eukaryotických bunkách. Aj preto je trimetoprim klinickej praxi považovaný za relatívne bezpečné liečivo.



Obr. 4.9: Mechanizmus účinku sulfónamidov a trimetoprimu na syntézu folátu v baktériách (upravené podľa Rang et al., 2011). (PABA - kyselina paraaminobenzoová)

Útlm ich rozvoja súvisel s výrazným rozvojom **rezistencie** (najmä u Gram-pozitívnych kmeňov ale aj Gram-negatívnych paličiek), neúčinnosťou na niektoré kmene a tiež prílevom antibiotík. K častému rozvoju rezistencie dochádzalo jednak ich dlhodobým používaním a zneužívaním a rozšírená je v súčasnosti na väčšinu patogénov. Jej podkladom je **prenos plazmidmi** – baktérie začali tvoriť dihydrofolát syntetázu s podstatne nižšou afinitou voči sulfónamidom ako voči kyseline paraaminobenzoovej, čiže sa **zmenila cieľová štruktúra pôsobenia** sulfónamidov. Podstatne rozšírenejšia je medzi Gram-negatívnymi kmeňmi. Ďalším typom rozvoja rezistencie je **zvýšenie produkcie kyseliny paraaminobenzoovej**, ktorá tak v rámci kompetície vytláča sulfónamidy z väzby na enzým a ako substrát sa mení na kyselinu dihydrolistovú.

Hoci na začiatku používania boli sulfónamidy širokospektrálne pôsobiace chemoterapeutiká, väčšina pôvodne citlivých Gram-pozitívnych baktérií (vrátane streptokokov, stafylokokov, pneumokokov, gonokokov) je v súčasnosti rezistentná. Z Gram-negatívnych sa uplatňujú v liečbe *E. coli*, avšak kmene *Proteus spp.* a *Pseudomonas spp.* sú primárne rezistentné. Ich využitie je aj pri mykoplazmových infekciách, nokardióze, toxoplazmóze a infekciách spôsobených plazmódiami.

V súčasnosti sa sulfónamidy používajú len ojedinele, **najčastejšie v kombinácii s trimetoprimom** (sulfametoxazol) na liečbu **ľahších infekcií močových ciest**, prípadne v liečbe toxoplazmózy. Ich lokálna aplikácia nesie riziko senzibilizácie a ďalšieho rozvoja rezistencie. Napriek tomu existujú dostupné niektoré prípravky vo forme očných kvapiek a mastí (sulfacetamid). **Lokálna aplikácia** ich komplexných zlúčenín so striebrom sa využíva pri ošetrovaní kožných popálenín. Ustupuje sa už aj od používania nerozpustných a nevstrebateľných sulfónamidov na **dezinfekciu tráviaceho traktu** pri hnačkách (sulfaguanidín a ftalylsulfazil). Preferuje sa podávanie probiotík, prípadne diétne opatrenia. Použitie sulfasalazopyrínu **pri ulceróznej kolitíde** má najmä protizápalový efekt.

K najčastejším **toxickým prejavom** sulfónamidov patria **alergické reakcie** (urtikária, kožný výsev), ktoré sa v prípade geneticky predisponovaných pacientov (najmä detí) môžu objavovať náhle v podobe fatálneho **idosynkratického** kožného **Steven-Johnsonovho syndrómu**, **epidermolysis bulosa**, resp. **polyarteritis nodosa**. Podstatne zriedkavejšie sú prejavy **poškodenia pečene**, **poruchy krvotvorby**, prípadne hemolytická anémia pri deficite glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Alergia na sulfonamidy môže byť skrížená aj s inými liekmi podobnej chemickej štruktúry (napr. niektoré sulfónamidové diuretiká, sulfonarylureové perorálne antidiabetiká). Z ďalších nežiaducich účinkov je potrebné spomenúť **fototoxicitu** a **artralgiu**. Aplikácia v gravidite tesne pred pôrodom, resp. počas laktácie môže viesť k ťažkému poškodeniu mozgu z dôvodu vytesnenia bilirubínu z väzby na plazmatické bielkoviny a jeho toxického pôsobenia na mozgové štruktúry (**jadrový ikterus**).

Trimetoprim

Trimetoprim je lipofilná látka s ešte vyššou rozpustnosťou ako sulfónamidy. Aj preto sa po perorálnom podaní veľmi **dobre vstrebáva a distribuuje**, s vyše 70 % väzbou na plazmatické bielkoviny. Ľahko preniká **do CNS**, prostaty a vaginálneho sekrétu. Jeho degradácia z asi jednej tretiny prebieha za účasti cytochrómu P450. Zvyšok sa vylučuje nezmenený obličkami. Aj preto sa uplatňuje vo väčšej miere pri liečbe **uroinfekcií**. K jeho vylučovaniu prispieva kyslý moč.

Ide o benzylpyrimidín (podobný antimalariku pyrimetamínu). V bakteriálnych bunkách blokuje premenu kyseliny listovej na kyselinu tetrahydrolistovú tým, že **inhibuje reductázu kyseliny dihydrolistovej**. Podstatne sa tým zníži dostupnosť purínových báz pre tvorbu DNA. Jeho pôsobenie je teda **baktériostatické** a radí sa medzi **antimetabolity**. Synergické pôsobenie trimetoprimu a sulfónamidov vedie pri vyšších koncentráciách k dosiahnutiu **baktericídneho** pôsobenia. Preto sa v liečbe používa väčšinou v kombinácii so sulfametoxazolom v pomere 1:5, t.j. 80 mg trimetoprimu a 400 mg sulfametoxazolu (**kotrimoxazol**). **Rezistencia** vzniká zvýšenou produkciou modifikovanej dihydrofolát reductázy.

K najčastejším indikáciám (najmä v kombinácii so sulfametoxazolom) patria infekcie **Gram-pozitívnymi aj Gram-negatívnymi baktériami**, ako aj niektoré parazity (napr. *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp.*). Kmene *Pseudomonas spp.* nie sú na jeho pôsobenie citlivé. Napriek tomu sa uplatňuje v súčasnosti ako liek prvej voľby (bezpečný, účinný a lacný) pri **infekciách močových ciest**, resp. pri **chronickej prostatitíde**. Môže sa použiť aj v liečbe **malárie** (v kombinácii s pyrimetamínom). Používa sa aj na prevenciu a liečbu pneumónií spôsobených *Pneumocystis jiroveci* (pôvodne *carinii*), ktorá sa môže objaviť najmä u imunokompromitovaných pacientov (po cytostatickej liečbe, infikovaných HIV, po transplantáciách).

V liečbe **črevných infekcií** sa v súčasnosti uplatňuje ako liek druhej voľby. V prípade **salmonelózy** je to pri rezistencii na ampicilín a chloramfenikol. Uplatňuje sa aj v liečbe šigelózy, nokardiózy, brucelózy a cestovateľských hnačiek spôsobených *E.coli*, ale aj ako alternatíva k tetracyklínom pri liečbe cholery a chlamýdiových infekcií.

Kombinácia sulfametoxazolu a trimetoprimu sa používa vďaka nízkej cene a dobrej penetrácii aj pri liečbe **ľahších infekcií horných a dolných dýchacích ciest**, otitídach a sinusitídach.

Z hľadiska **toxicity** je jej pôvodcom najmä sulfónamidová zložka. Prejavujú sa najmä **alergickými** prejavmi na koži, prípadne až toxodermatózou. Trimetoprim môže ovplyvniť **hematopoézu** (megaloblastická anémia, leukopénia), a to najmä u detí. Terapia kotrimoxazolom môže byť sprevádzaná tráviacimi ťažkosťami, ojedinele vaskulitídou, liekovou horúčkou, príp. poliekovým lupus erytematodes. Poškodenie obličiek a pečene býva veľmi vzácné. Jeho široké využívanie však často vedie k rezistencii.

Kontrolné otázky a úlohy

- V čom spočíva synergický účinok sulfónamidov a trimetoprimu? Popíšte ich mechanizmus účinku!
- Aké sú indikácie kotrimoxazolu?
- Aké nežiaduce účinky sa môžu objaviť po aplikácii sulfónamidov?

4.11 Iné antibiotiká

Okrem vyššie uvedených skupín antibiotík, ktoré sa zväčša klasifikujú na základe ich chemickej štruktúry, resp. pôvodu, existujú aj ďalšie prípravky (alebo menšie skupiny prípravkov), ktoré sú uvedené v tejto časti.

4.11.1 Streptogramíny

Streptogramíny sú produktami *Streptomyces pristinaespiralis* a vyvinuté boli cielene na liečbu stafylokokových infekcií. V súčasnosti sa používa kombinácia dvoch streptogramínov – **quinupristín** (chinupristín, streptogramín A) a **dalfopristín** (streptogramín B). Pomer oboch látok v antibiotiku je **30:70**. Keďže sa viažu na bakteriálne chromozómy a vedú k inhibícii translácie mRNA počas elongácie, inhibujú proteosyntézu a po ich samostatnom podaní majú baktériostatické pôsobenie. Pri ich súčasnej aplikácii sú však **baktericídne**, a to vďaka ich synergickému pôsobeniu, ktoré je až 16-násobne vyššie ako ich samostatný účinok. Chinupristín totiž ovplyvňuje funkciu peptidyltransferázy a dalfopristín inhibuje samotnú tvorbu peptidickej väzby.

Streptogramíny sa uplatňujú v liečbe **stafylokokových infekcií** (vrátane MRSA) ako aj **pneumokokových infekcií** rezistentných na liečbu penicilínmi a makrolidmi. Kombinovaný prípravok (Synercid) má relatívne nízku toxicitu, ktorá sa prejavuje najmä flebitídou po intravenózne aplikácii a bolesťami kĺbov a svalov.

4.11.2 Kyselina fusidová

Kyselina fusidová je fusidan s bázičnou štruktúrou podobnou cyklopentánofenantrenu. Má **baktericídny** a imunosupresívny účinok, ktorý sa uplatňuje aj pri autoimunitných ochoreniach čreva (napr. Crohnova choroba). Do jej spektra patria najmä **stafylokoky** a ďalšie **Gram-pozitívne baktérie**. Okrem toho má určité pôsobenie aj na **mykobaktériové infekcie** (tuberkulóza, lepra) a popisovaný je aj jej protivírusový účinok. Podobne ako pri streptogramínoch, aj kyselina fusidová pôsobí cestou **inhibície proteosyntézy**. Na rozdiel od nich sa však dobre vstrebáva aj po **perorálnom podaní** a využíva sa teda okrem parenterálneho a lokálneho podania aj táto aplikačná cesta. Pozitívne je jej synergické pôsobenie na stafylokoky pri súčasnom podávaní penicilínov, čo pôsobí aj preventívne pred rozvojom rezistencie mediovanej mutáciami alebo plazmidmi. Napriek možnému výskytu vazospazmu po rýchlej intravenóznei infúzii, občasným prejavom tráviacich ťažkostí a zriedkavým poruchám funkcie pečene je kyselina fusidová dobre tolerovaná.

4.11.3 Fosfomycín

Fosfomycín je syntetický prípravok, ktorý však pôvodne pochádza zo *Streptomyces fradae*. Okrem **Gram-negatívnych baktérií** je účinný aj proti **stafylokokom**. Jeho mechanizmus účinku spočíva v **inhibícii výstavby bakteriálnej steny**. Používa sa najmä v liečbe infekcií **močových ciest**. Napriek miernym trávacím ťažkostiam je po perorálnom podaní dobre tolerovaný. Popisuje sa jeho protektívny účinok na rozvoj ototoxicity a nefrotoxicity pri súčasnom podaní s aminoglykozidmi.

4.11.4 Novobiocín

Novobiocín je štrukturálne podobný kumarínovým antikoagulanciám. Pochádza zo *Streptomyces spheroides*. Do jeho spektra patrí *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Neisseria spp.* Napriek výskytu relatívne ťažších foriem alergických reakcií (Steven-Johnsonov syndróm) a porúch krvotvorby sa uplatňuje v liečbe **stafylokokových infekcií**. Aplikuje sa perorálne.

4.11.5 Fuzafungín

Fuzafungín patrí medzi **lokálne** pôsobiace antimikrobiálne látky (Bioparox). Využíva sa najmä pri **infekčných ochoreniach horných dýchacích ciest** (rinitída, tonzilofaryngitída, laryngitída). Výhodou je ich relatívne široké spektrum na bežných pôvodcov týchto ochorení, vrátane streptokokov, stafylokokov, pneumokokov, ale aj neisérií a mykoplaziem. Dokázané je aj jeho pôsobenie na kandidózy. Popri antibakteriálnom pôsobení má aj mierne protizápalové účinky. Po lokálnej aplikácii vo forme aerosolu môže spôsobovať lokálne prejavy precitlivenosti.

4.11.6 Metronidazol

Metronidazol sa používa ako **antiprotozoárna látka** (na liečbu trichomoniázy, *Giardia intestinalis* – vid' kapitola 8.2), avšak uplatňuje sa aj v eliminácii **anaeróbných infekcií**, ako aj v liečbe infekcií spôsobených *Helicobacter pylori*.

4.11.7 Nitrofurány

Nitrofurány (furazolidón, furaltadón, nitrofurantoín, nitrofurazón) sú chemoterapeutiká, ktoré majú široké spektrum účinku (**Gram-pozitívne aj Gram-negatívne baktérie**). Anaeróbne baktérie (*Bacteroides spp.*) ako aj *Proteus spp.* a *Pseudomonas spp.* sú však rezistentné. V mechanizme ich pôsobenia sa uplatňujú ich metabolity, ktoré vznikajú intracelulárne po konverzii reductázami (špecifické flavoproteíny). Takto vzniknuté kyslíkové radikály a superoxid vedú k poškodeniu ribozomálnych proteínov, DNA, bunkového dýchania a pyruvátového metabolizmu, čo vedie k **baktericídному pôsobeniu**. Ich súčasné klinické využitie je na liečbu menej závažných **infekcií močových ciest**, čreva a najmä vo veterinárnej medicíne, aj keď ich použitie v potravinárstve bolo v posledných rokoch významne obmedzené z dôvodu možnej genotoxicity a kancerogenity (v EÚ sú zakázané). K najčastejším nežiaducim účinkom patria tráviace ťažkosti (nauzea, zvracanie).

4.11.8 Mupirocín

Mupirocín sa získava z *Pseudomonas aeruginosa*. Jeho pôsobenie na **stafylokoky** (aj MRSA), **hemofily** a **enterokoky** je **baktericídne**. Súčasnú klinickú aplikáciu mupirocínu je najmä v **lokálnej liečbe nosičstva *Staphylococcus aureus*** – v tejto indikácii sa aplikuje vo forme nosovej masti. Používa sa aj v **dermatológii** na liečbu stafylokokových a streptokokových infekcií (bakteriálny ekzém, impetigo). Po lokálnej aplikácii nie je toxický, avšak pri rýchlejšej a masívnejšej absorpcii z väčších plôch (najmä pri liečbe popálenín) môže viesť k prejavom nefrotoxicity.

Kontrolné otázky a úlohy

- Pri akých bakteriálnych infekciách sa uplatňuje liečba metronidazolom?
- Popíšte mechanizmus účinku streptogramínov!
- Aké je súčasné klinické využitie nitrofuránov?

5. Antituberkulotiká

Tuberkulóza je infekčné ochorenie spôsobené *Mycobacterium tuberculosis*. Hlavným cieľovým orgánom sú pľúca, ale mykobaktérie môžu vyvolať chorobný proces aj v mimopľúcnych štruktúrach – v urogenitálnom trakte, v kostiach a kĺboch, koži a v podkožnom tkanive, centrálnej nervovej sústave. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je v súčasnosti až jedna tretina svetovej populácie infikovaná tuberkulózou. Ročne vzniká 8 miliónov nových prípadov a 2,8 milióna ľudí umrie na choroby priamo alebo nepriamo súvisiace s tuberkulózou. Obrovským problémom je rýchly rozvoj rezistencie na antituberkulotiká, ktorý nepriaznivo ovplyvňuje vývoj tuberkulózy infekcie vo svete. Z uvedených údajov vyplýva, že tuberkulóza predstavuje nebezpečenstvo aj v tejto dobe, a preto je nevyhnutné ju správne liečiť. Hlavným prostriedkom na liečbu tuberkulózy sú antituberkulotiká.

Do skupiny antituberkulotík (AT) patria najmä antibiotiká streptomycín, rifampicín, kapreomycín a cykloserín a skupina chemoterapeutík, ku ktorým sa radí izoniazid, etambutol, pyrazinamid, etionamid a kyselina para-aminosalicylová. Tieto preparáty sa v určených kombináciách používajú takmer výhradne na liečbu tuberkulózy z dôvodu, aby nevznikala rezistencia.

Hlavnými cieľmi antituberkulotickej liečby sú:

- vyliečiť pacienta,
- minimalizovať možnosť prenosu *M. tuberculosis* na zdravé osoby.

Z toho vyplýva, že úspešná liečba má benefit pre chorého človeka ako aj pre jeho okolie.

Antituberkulotiká delíme na dve základné skupiny:

- 1. rad (základné, „prvolíniové“), kam patria izoniazid, rifampicín, etambutol, pyrazinamid
- 2. rad (rezervné, „druholíniové“), kam patria aminoglykozidy (streptomycín, kanamycín, amikacín), cykloserín, etionamid, viomycín, kapreomycín a fluórochinolóny (levofloxacín, moxifloxacín).

5.1 Antituberkulotiká 1. radu

Prvolíniové antituberkulotiká sú súčasťou základnej schémy liečby tuberkulózy, viazanej na pobyt v špecializovaných ústavných zariadeniach. Liečba tuberkulózy má dve fázy:

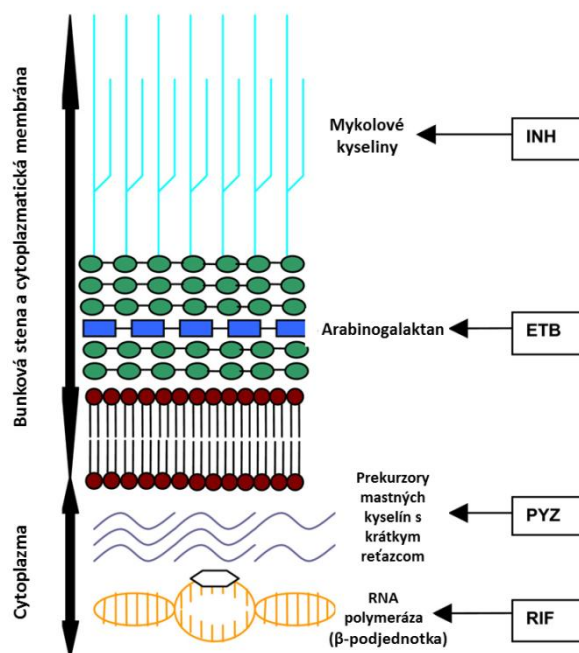
- **Iničálna (útočná) fáza** – v špecializovanom zariadení (DOT – Directly Observed Therapy) trvá 6 – 8 týždňov, troj- až štvorkombinácia AT prvého radu,
- **Pokračujúca (intermitentná) fáza** – ambulantne, dvoj- kombinácia AT (zvyčajne izoniazid a rifampicín), trvá 6 – 11 mesiacov (tab. 5.1 a 5.2).

Isoniazid (INH)

Isoniazid (hydrazid kyseliny izonikotínovej) je syntetickým analógom pyridoxínu, pôsobiacim selektívne a baktericídne na extra- a intracelulárne rastúce mykobaktérie. Pri neaktívnych formách pôsobí isoniazid baktériostaticky. Patrí k najúčinnjším AT a možno ho použiť v liečbe všetkých pľúcnych i mimopľúcnych foriem tuberkulózy a v profylaxii pľúcnych foriem. Vzhľadom k rýchlemu vzniku rezistencie sa vždy používa v kombinácii s ďalšími AT, iba pri profylaxii je postačujúca monoterapia.

Mechanizmus účinku

Isoniazid je prekursor aktivovaný mykobakteriálnou katalázou – peroxidázou (KatG). Predpokladá sa, že podstatou účinku je inhibícia dvoch enzýmov (enoyl-acyl-carrier-proteín-reduktáza - InhA a β -ketoacyl-ACP-syntáza - KasA), ktoré sú zapojené do syntézy mykolových kyselín (obr. 5.1). Mykolové kyseliny sú základnou stavebnou súčasťou bunkovej steny mykobaktérií. Týmto možno vysvetliť aj vysokú špecifitu účinku a úzke antibakteriálne spektrum isoniazidu.



Obr. 5.1: Mechanizmus účinku prvolíniových antituberkulotík (upravené podľa du Toit et al., 2006). (INH – isoniazod, ETB – etambutol, PYZ – pyrazínamid, RIF – rifampicín)

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa isoniazid rýchlo a takmer úplne absorbuje z tráviaceho traktu. Niektoré zložky potravy (najmä sacharidy alebo antacidá obsahujúce hliník) výrazne spomaľujú jeho vstrebávanie. Maximálne hladiny v krvi (po obvyklej dávke 5 mg/kg sú okolo 5 µl/ml) dosahuje 1 – 2 hodiny po podaní. Veľmi dobre preniká do všetkých tkanív i telesných tekutín. Do CNS preniká relatívne dobre aj vtedy, keď nie sú zapálené meningy. V likvore

dosahuje asi 20 % plazmatickej hladiny. Prestupuje placentou, preniká aj do materského mlieka, výpotkov, spúta a do stolice. V krvi sa v malej miere viaže na plazmatické bielkoviny.

Metabolizuje sa takmer úplne v pečeni, prevažne acetyláciou. Približne polovica populácie patrí k tzv. rýchlym a druhá polovica k pomalým acetylátorom. Fenotypové zaradenie je podmienené geneticky. Táto okolnosť však významným spôsobom neovplyvňuje účinok prípravku. Na druhej strane však u pomalých acetylátorov je vyšší predpoklad nežiaducich účinkov. Biologický polčas rozpadu je podľa rýchlosti acetylácie 1,5 – 4 hodiny. Prevažná časť dávky sa vylučuje močom vo forme metabolitov. Menšia časť sa vylučuje v nezmenenej forme, ktorej podiel je vyšší u pomalých acetylátorov.

Dávkovanie

Maximálna denná dávka v iniciálnej fáze u dospelých je 5 mg/kg, u detí 10 – 15 mg/kg, s maximom 300 mg/deň. V pokračovacej fáze u dospelých je to 15 mg/kg raz, dva až tri krát týždenne, u detí 20 – 30 mg/kg dva krát týždenne, s maximom 900 mg/týždeň.

Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich účinkov je pomerne nízky, preto je izoniazid v porovnaní s ostatnými AT pomerne dobre tolerovaný aj pri dlhodobej terapii. S výnimkou precitlivosti súvisia nežiaduce účinky s výškou dávky a dobou podávania.

Periférna polyneuritída

Najčastejším nežiaducim účinkom je periférna polyneuritída. Manifestuje sa ako parestézia končatín a vzniká následkom deficitu pyridoxínu. Jej výskyt sa zvyšuje pri diétnych chybách a u alkoholikov. K jej korekcii dochádza po podaní 25 – 50 mg pyridoxínu.

Hepatitída

Posledné dáta naznačujú, že výskyt hepatitídy je podstatne nižší ako sa v minulosti predpokladalo. Jej výskyt sa môže zvyšovať pri súčasnom podávaní rifampicínu (niekedy môže dôjsť až k žltacke). Pri klinicky manifestujúcej hepatitíde sprevádzanej nauzeou, zvracaním a únavou je potrebné podávanie prípravku zastaviť. Výskyt hepatotoxicity sa zvyšuje hlavne u starších pacientov a u alkoholikov.

Z ďalších nežiaducich účinkov sú popisované gastrointestinálne ťažkosti (zvracanie, nauzea, bolesti brucha), neuritída zrkového nervu (*n. optici*), kožné prejavy (prurigo, ekzémy, exantém, vzácne aj iné reakcie z precitlivivosti), lymfadenopatia, lupus-like syndróm. K ich úprave dochádza spontánne po vynechaní prípravku. Len výnimočne dochádza k poruchám krvotvorby ako sú anémie, leukopénie, trombocytopénie a eozinofílie.

Izoniazid sa považuje za bezpečný liek aj počas tehotnosti. Napriek tomu existuje riziko hepatitídy. V prípade podávania izoniazidu počas tehotnosti sa odporúča preventívne podávanie 25 mg pyridoxínu.

Interakcie

Isoniazid má významný interakčný potenciál, čo súvisí s jeho metabolizmom. Jeho toxicitu zvyšuje alkohol, ktorý tým znižuje jeho toleranciu. Isoniazid inhibuje metabolizmus liekov v pečeni, a tým zvyšuje ich účinok a toxicitu. Ide napríklad o niektoré antiepileptiká (fenytoín, primidon, karbamazepín, etosuximid), perorálne antikoagulanciá (warfarín), resp. niektoré benzodiazepínové anxiolytiká. Rifampicín v kombinácii s isoniazidom zvyšuje incidenciu hepatotoxicity. Súčasné podanie cykloserínu a disulfiramu tiež zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov zo strany CNS.

Napriek vyššie uvedenému sa kombinovaniu rôznych antituberkulotík nevyhneme, nakoľko sa tým významne znižuje rozvoj rezistencie mykobaktérií na liečbu.

Rezistencia

Vznik rezistencie je spájaný s viacerými rozdielnymi chromozomálnymi mutáciami, ktoré vedú k mutácii alebo delícii KatG, prípadne k vysokej expresii InhA. Skrížená rezistencia medzi isoniazidom a inými antituberkulotikami sa zvyčajne nevyskytuje.

Rifampicín (RIF)

Rifampicín sa radí do skupiny derivátov rifamycínov. Ide sa o širokospektrálne baktericídne ansamycínové antibiotikum, účinné proti baktériám, chlamýdiám a legionelám. Antimikrobiálne spektrum zahŕňa aj *Staphylococcus aureus* (vrátane MRSA), ďalej *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae*. V prvej línii je nevyhnutnou súčasťou liečby všetkých foriem tuberkulózy. Má baktericídny účinok pre intracelulárne ako aj pre extracelulárne mykobaktérie, vrátane *M. tuberculosis* a aj atypické mykobaktérie, ako napríklad *M. kansasii*. Keďže pri aplikácii rifampicínu (podobne ako pri isoniazide) vzniká rezistencia rýchlo, nikdy sa nesmie používať v monoterapii.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy bakteriálnych nukleových kyselín väzbou na β -podjednotku DNA-dependentnej RNA-polymerázy baktérií.

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní (najlepšie nalačno) sa rifampicín výborne vstrebáva. Maximálne sérové hladiny sa dosahujú za 1 – 3 hodiny po aplikácii. Dobre sa distribuuje do telesných tekutín a tkanív, vrátane cerebrospinálneho moku (koncentrácie v ňom môžu dosahovať 10 – 20 % sérových hladín, čo je však dostačujúce pre dosiahnutie terapeutického účinku). Na plazmatické bielkoviny sa viaže 75 – 90 %, u chorých na tuberkulózu je to o niečo menej. Metabolizuje sa v pečeni a vylučuje sa žľou do stolice (podlieha enterohepatálnemu cyklu). Do moču sa vylučuje asi 30 % z podanej dávky, z toho viac ako polovica v deacetylovanej, avšak antibakteriálne účinnej forme. Biologický polčas rozpadu je 2 – 5 hodín, pri insuficiencii pečene sa tento čas predlžuje.

Dávkovanie

Maximálne dávkovanie je 10 mg/kg (600mg) denne u dospelých, 10 – 20 mg/kg (600mg) denne u detí.

Nežiaduce účinky

Rifampicín je vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaný. Častými nežiaducimi účinkami sú nauzea, zvracanie a horúčka, prípadne kožný erytém. Najvýznamnejším nežiaducim účinkom je hepatotoxicita, prejavujúca sa hyperbilirubinémiou.

Rifampicín farbí moč, sliny, pot i slzy na oranžovo. Nie je to síce nebezpečné, ale môže to pacienta vyľakať, preto je potrebné ho na túto skutočnosť upozorniť.

Používanie rifampicínu počas tehotenstva je považované za bezpečné.

Interakcie

Rifampicín môže potenciovat' cytochróm P450, čo vedie k zníženiu polčasu rozpadu iných liekov metabolizovaných v pečeni. Táto skutočnosť môže viesť k požiadavkám na zvýšenie dávky týchto preparátov.

Rezistencia

Rezistencia vzniká najmä nepriepustnosťou bunkovej steny pre rifampicín alebo mutačnými zmenami na β -podjednotke DNA-dependentnej RNA-polymerázy baktérií.

Rifabutin a Rifapentin

Rifabutin a rifapentin sú novšie rifamicíny, ktoré sa považujú za antituberkulotiká prvej línie. Používajú sa za špecifických okolností:

- rifabutin u pacientov so súčasne prítomnou HIV infekciou, ktorí užívajú antiretrovirusové lieky, pretože potenciačný účinok na cytochróm P450 je nižší,
- rifapentin spolu s izoniazidom u vybraných pacientov v pokračovacej fáze liečby tuberkulózy.

Etambutol (ETB)

Etambutol je syntetické chemoterapeutikum rozpustné vo vode. Podobne ako predchádzajúce antituberkulotiká patrí medzi antituberkulotiká prvého radu. Terapeuticky sa používa v kombinácii s ostatnými AT na liečbu všetkých foriem tuberkulózy, taktiež i pri infekciách spôsobených *M. avium*, *M. kansasii* a *M. brasiliensis*. Jeho účinok je baktériostatický.

Mechanizmus účinku

Etambutol brzdí včlenenie D-arabínózy do arabinogalaktanu a preto nemôže vzniknúť bunková stena mykobaktérií, ktorú tvorí lipoarabinomanan. Následne zasahuje do syntézy nukleovej kyseliny baktérií a brzdí rýchlo proliferujúce zárodky.

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa etambutol dobre absorbuje z čreva. Do tkanív preniká dobre, v CNS dosahuje terapeuticky adekvátne hladiny pre liečbu tuberkulózneho meningitídy (aj keď tento účinok je podľa niektorých autorov sporný). Metabolizmus má na eliminácii etambutolu minimálny podiel, viac ako 80 % látky sa v nezmenenej forme vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou močom.

Dávkovanie

Maximálne dávkovanie u dospelých i u detí je 15 - 20 mg/kg denne.

Nežiaduce účinky

Najzávažnejším nežiaducim účinkom etambutolu je retrobulbárna neuritída s poruchou farbecitu (stratou schopnosti rozlišovať zelenú a červenú farbu). Zhoršenie zrakovej ostrosti i ďalšie očné komplikácie môžu byť ireverzibilné a ich výskyt závisí od výšky dávky. Z tohto dôvodu je nevyhnutná pravidelná oftalmologická kontrola zrakovej ostrosti a farbecitu.

Používanie etambutolu počas tehotenstva sa považuje za bezpečné.

Rezistencia

Rezistencia na etambutol je zriedkavým javom. Príčinou zvyčajne býva spontánna genetická mutácia vedúca k zvýšenej produkcii enzýmu D-arabinózy, ktorá prevyšuje inhibičné schopnosti etambutolu.

Pyrazínamid (PZA)

Pyrazínamid je syntetické chemoterapeutikum so slabším baktericídnym účinkom, ale silnou sterilizačnou aktivitou v oblastiach zápalu s kyslým pH.

Mechanizmus účinku

Pyrazínamid mení mykobaktériami produkovanú pyrazínamidázu na pyrazínovú kyselinu. Táto znižuje intracelulárne hodnoty pH najmä vo fagozómoch, čím vzniká pre mykobaktérie toxické prostredie a výsledkom je usmrtenie intracelulárne perzistujúcich mykobaktérií.

Farmakokinetika

Pyrazínamid sa po perorálnom podaní veľmi dobre absorbuje z tráviaceho traktu. Preniká do všetkých tkanív a telesných tekutín (vrátane likvoru). Koncentrácia v likvore je zhodná so sérovými koncentraciami. Väzba na plazmatické bielkoviny je 25 %, biologický polčas rozpadu u osôb s normálnou funkciou obličiek je 9 – 10 hodín, pri zníženej funkcii obličiek sa predlžuje. Pyrazínamid je metabolizovaný v pečeni na aktívny metabolit. Približne 70 % dávky je do 24 hodín vylúčenej glomerulárnou filtráciou do moča.

Dávkovanie

Maximálne odporúčané denné dávky u dospelých sú 20 – 25 mg/kg, u detí 15 – 30 mg/kg.

Nežiaduce účinky

Najčastejším nežiaducim účinkom pyrazínamidu je hepatotoxicita, ktorá je závislá od dávky. Popisovaný je aj výskyt dny, porfýrie, horúčky, mialgie, artralgie, kožných alergických reakcií (fotosenzitívna dermatitída) a tráviacich ťažkostí (nauzea, vracanie).

O užívaní pyrazínamidu počas tehotenstva je k dispozícii len málo údajov. Pokiaľ však existujú jasné dôvody pre použitie PZA v liečbe, benefit PZA prevyšuje riziko, a preto Svetová zdravotnícka organizácia odporúča používanie tohto prípravku aj počas tehotenstva.

Rezistencia

Rezistencia na pyrazínamid vzniká pomerne často, nie je však skrížená s ostatnými antituberkulotikami. Príčinou rezistencie je mutácia génu *pncA*, zodpovedného za tvorbu pyrazinamidázy.

5.2 Antituberkulotiká 2. radu

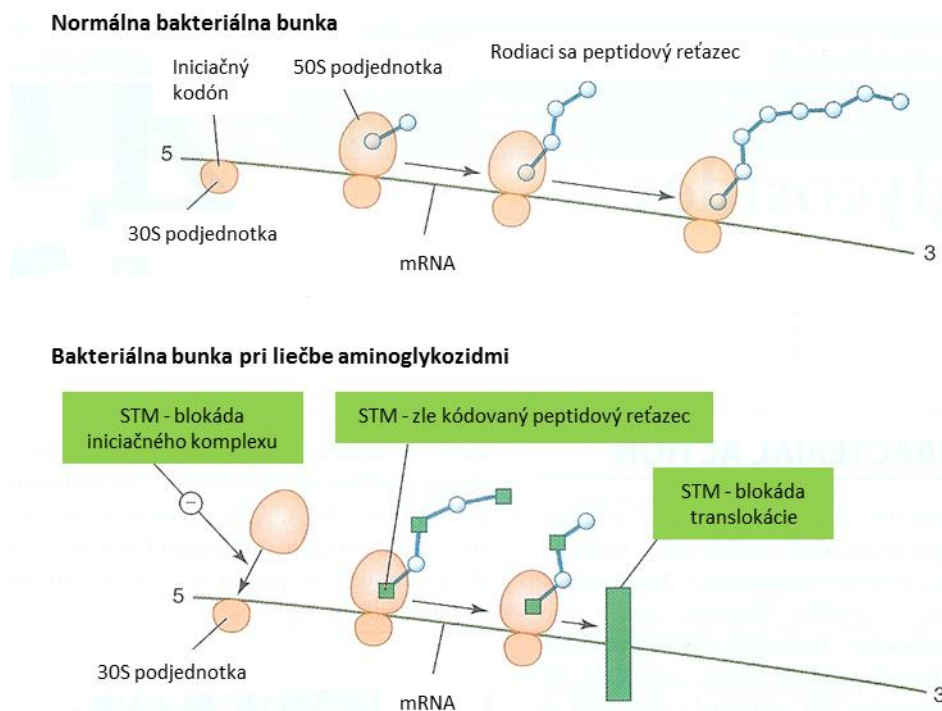
Antituberkulotiká druhej línie sú na jednej strane menej efektívne, na druhej strane toxickejšie pre pacienta. Používajú sa preto iba v prípade, že pacient netoleruje liečbu prvolíniovými antituberkulotikami alebo bola u neho preukázaná rezistencia na tieto antituberkulotiká.

Streptomycín (STM)

Streptomycín je aminoglykozidové antibiotikum s rýchlo nastupujúcim baktericídny účinkom, ktoré bolo spolu s kyselinou p-aminosalicylovou v rokoch 1944 – 1945 ako prvé použité na liečbu tuberkulózy. V minulosti bol považovaný za antituberkulotikum prvej línie a aj dnes je v niektorých špeciálnych prípadoch stále používaný v iniciálnej fáze liečby. Napriek tomu zvyšujúca sa prevalencia jeho rezistencie v mnohých častiach sveta znižuje jeho bežné používanie. Okrem liečby tuberkulózy ma významné postavenie aj vo farmakoterapii ďalších infekčných ochorení. Je liekom voľby pri liečbe tularémie aj brucelózy.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku všetkých aminoglykozidov spočíva v inhibícii syntézy bielkovín, ktorá vzniká zásahom na rôznych miestach ribozómu (obr. 4.7 a 5.1). Aminoglykozidy sa ireverzibilne viažu na receptor umiestnený na 30S podjednotke a blokujú väzbu aminoacyl-tRNA na akceptorové miesto na komplexe mRNA s ribozómom. Tento mechanizmus je však podstatne zložitejší a doteraz nie je celkom objasnený.



Obr. 5.1: Predpokladané mechanizmy účinku aminoglykozidov (podľa Trevor et al., 2010). V hornej časti je zobrazená normálna syntéza proteínov. V spodnej časti sú znázornené tri rôzne účinky aminoglykozidov (STM – streptomycín): blokáda formácie iniciačného komplexu, nesprávne kódovanie aminokyselín vo vznikajúcom peptidovom reťazci z dôvodu nesprávneho čítania mRNA a blokáda translokácie mRNA. Ku blokovaní pohybu ribozómu môže dôjsť už po vytvorení jedného iniciačného komplexu (mRNA reťazec s jedným naviazaným ribozómom – monozómom).

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa aminoglykozidy zle vstrebávajú, podávajú sa preto parenterálne, prednostne intravenózne. Streptomycín sa po intramuskulárnom podaní dobre distribuuje do tkanív, naopak do telesných tekutín (vrátane likvoru) preniká nedostatočne. Väzba na plazmatické bielkoviny je malá a klinický bezvýznamná. Biologický polčas rozpadu sa pohybuje okolo 2 hodín. Z tela je vylučovaný obličkami. Za 24 hodín sa močom vylúči asi 90 % podanej dávky.

Dávkovanie

U dospelých sa podáva 750 – 1000 mg denne, u detí 15 – 20 mg/kg, maximálne však 750 mg denne.

Nežiaduce účinky

Z nežiaducich účinkov sú najčastejšie popisované prejavy nefrotoxicity (albuminúria, proteinúria, zvýšenie nebielkovinového dusíka, až akútna renálna insuficiencia) a prejavy ototoxicity (poruchy vestibulárneho a sluchového aparátu). Z ďalších nežiaducich účinkov je to tzv. kurarizačný efekt, prejavujúci sa akútnou paralýzou svalstva s možnou zástavou dýchania. Je spôsobený neuromuskulárnou blokádou na základe kompetitívneho antagonizmu

s iónmi vápnika na presynaptickej úrovni. Časté sú aj tzv. kontaktné dermatitídy u ošetrojúceho personálu.

Podávanie streptomycínu počas tehotenstva je kontraindikované.

Rezistencia

Rezistencia na streptomycín sa vyvíja pomerne rýchlo. Jej podstatou je zmena väzbového miesta spôsobená mutáciou v géne kódujúcom 16sRNA.

Kanamycín, Amikacín

Tieto ďalšie dve aminoglykozidové antibiotiká je možné použiť pri liečbe TBC v prípade preukázanej rezistencie na streptomycín.

Cykloserín

Cykloserín (derivát isoxazolidónu) je širokospektrálne antibiotikum. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy bunkovej steny citlivých Gram-pozitívnych a Gram-negatívnych baktérií a *Mycobacterium tuberculosis*. Podstatou je kompetitívna blokáda enzýmu, ktorý inkorporuje alanín do dipeptidu alanín-alanín, esenciálneho komponentu bunkovej steny mykobaktérií.

Po perorálnom podaní sa výborne vstrebáva z tráviaceho traktu a rýchlo sa distribuuje do tkanív a telesných tekutín. Najvyššie koncentrácie dosahuje v priebehu 4 – 8 hodín. Koncentrácie v mozgovomiešnom moku, pleurálnej tekutine, fetálnej krvi a materskom mlieku dosahujú koncentrácie rovnaké ako v krvi. Detekovateľné hladiny je možné nájsť v amniotickej a ascitickej tekutine, v žlči, v spúte, pľúcach a lymfatickom tkanive. Do 72 hodín po podaní sa močom vylúči približne 6 % dávky, zvyšok je metabolizovaný.

Cykloserín je výrazne neurotoxický a popisuje sa celý rad ťažkostí zo strany CNS. Patria sem najmä bolesti hlavy, somnolencia, tremor, parézy, kŕče až epileptického charakteru, zmätenosť, dezorientácia až strata pamäti a psychózy s možnosťou samovražedných sklonov. Obvyklá dávka je 0,5 – 1 g denne, rozdelená do dvoch dávok.

Kapreomycín

Kapreomycín je polypeptidové antibiotikum. Hoci je jeho chemická štruktúra odlišná od aminoglykozidov, má podobný mechanizmus účinku, t.j. inhibuje proteosyntézu. Po perorálnom podaní sa z tráviaceho traktu nevstrebáva, a preto musí byť podávaný parenterálne. Vzhľadom na jeho nefrotoxicitu je jeho podávanie s inými nefrotoxickými látkami (napr. streptomycínom, viomycínom) nevhodné. Z nežiaducich účinkov je uvádzaná nefrotoxicita a ototoxicita, kvôli ktorým je nevyhnutné pravidelné monitorovanie pacienta. Ďalej sú popisované zmeny krvného obrazu, alergické kožné prejavy (urtikária, exantém) a poruchy CNS (závrate, zvonenie v ušiach). Kapreomycín je primárne rezervovaný na liečbu multirezistentnej tuberkulózy.

Etionamid

Etionamid je derivát kyseliny izonikotínovej. Presný mechanizmus jeho účinku nie je známy, predpokladá sa však, že inhibuje syntézu mykolovej kyseliny, ktorá je dôležitou súčasťou bunkovej steny mykobaktérií. Po perorálnom podaní sa rýchlo vstrebáva a distribuuje do tkanív i telesných tekutín. Vylučuje sa močom. Z nežiaducich účinkov je popisovaná hepatotoxicita, periférna neuropatia a neuritída zrkovitého nervu.

Fluórochinolóny (levofloxacín, moxifloxacín, gatifloxacín)

Fluórochinolóny majú veľmi dôležité miesto v liečbe multirezistentnej tuberkulózy. Rovnako sú citlivé aj niektoré netuberkulózne mykobaktérie. Sú to antibiotiká s baktericídnym účinkom. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy nukleových kyselín. Po perorálnom podaní sa výborne vstrebávajú a ich biologická dostupnosť je približne 90 %. Prenikajú do slín, nazálnych a bronchiálnych sekrétov, sliznice, kože a podkožného tkaniva. Nežiaduce účinky sú zriedkavé.

Tab. 5.1: Dávkovanie základných esenciálnych antituberkulotík

Názov lieku	Účinok	Odporúčané dávky mg/kg		
		Denne	3 x týždenne	2 x týždenne
Isoniazid (H)	baktericídny	5	10	15
Rifampicin (R)	baktericídny	10	10	10
Pyrazinamid (Z)	baktericídny	25	35	50
Streptomycín (S)	baktericídny	15	15	15
Etambutol (E)	bakteriostatický	15	30	45

Tab. 5.2: Odporúčané liečebné režimy podľa diagnostikovanej tuberkulózy

Kategória liečby	Tuberkulózne ochorenie	Iniciálna fáza	Pokračovacia fáza
I.	novozistená BK pozit. pľúcna TBC, BK negat. s rozsiahlym pľúcnym nálezom v rtg obraze, novozistená ťažká forma mimopľúcnej TBC	HREZ alebo HRSZ 2 mesiace	4 HR alebo 4 H3R3 alebo 6 HE
II.	BK pozit. zo spúta: • recidíva • zlyhanie liečby • liečba po prerušení terapie	HRZES 2 mesiace	5 HRE alebo 5 H3R3E3
III.	Novozistená BK neg. TBC, mimopľúcna TBC (nezávažné formy)	HRZ 2 mesiace	6HE alebo 4 HR alebo 4 H3R3
IV.	Chronické prípady (stále BK pozit. i po liečbe kat. II)	Povinná ústavná liečba 4 - 6 kombinácia podľa citlivostí, aj AT 2. radu	

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte mechanizmus účinku rifampicínu!
- Aké sú najčastejšie nežiaduce účinky streptomycínu?
- Popíšte mechanizmy rezistencie uplatňujúce sa pri jednotlivých antituberkulotikách!
- Ako sa dá terapeuticky ovplyvniť rozvoj rezistencie na antituberkulotiká?
- Kedy sú indikované antituberkulotiká 2. radu?

6. Antimykotiká

Mykotické infekcie sú infekčnými ochoreniami, postihujúcimi hlavne imunodeficientných pacientov. Spôsobené sú kvasinkami (najčastejšie z rodu *Candida*) alebo plesňami (najčastejšie z rodu *Aspergillus*). Môže ísť buď o bežné povrchové infekcie s prejavmi na koži, ktoré však môžu prenikať do podkožia, alebo o systémové mykózy postihujúce celé organové systémy a predstavujúce zložitý terapeutický problém.

Pre liečbu týchto ochorení sa používajú chemicky rôznorodé látky s rôznym spektrom účinku. Antimykotiká sa delia vzhľadom na chemickú štruktúru určujúcu charakteristické vlastnosti látok do viacerých skupín (tab. 6.1). Miesta účinku najbežnejších antimykotík sú znázornené na obrázku 6.1.

Tab. 6.1: Rozdelenie antimykotík

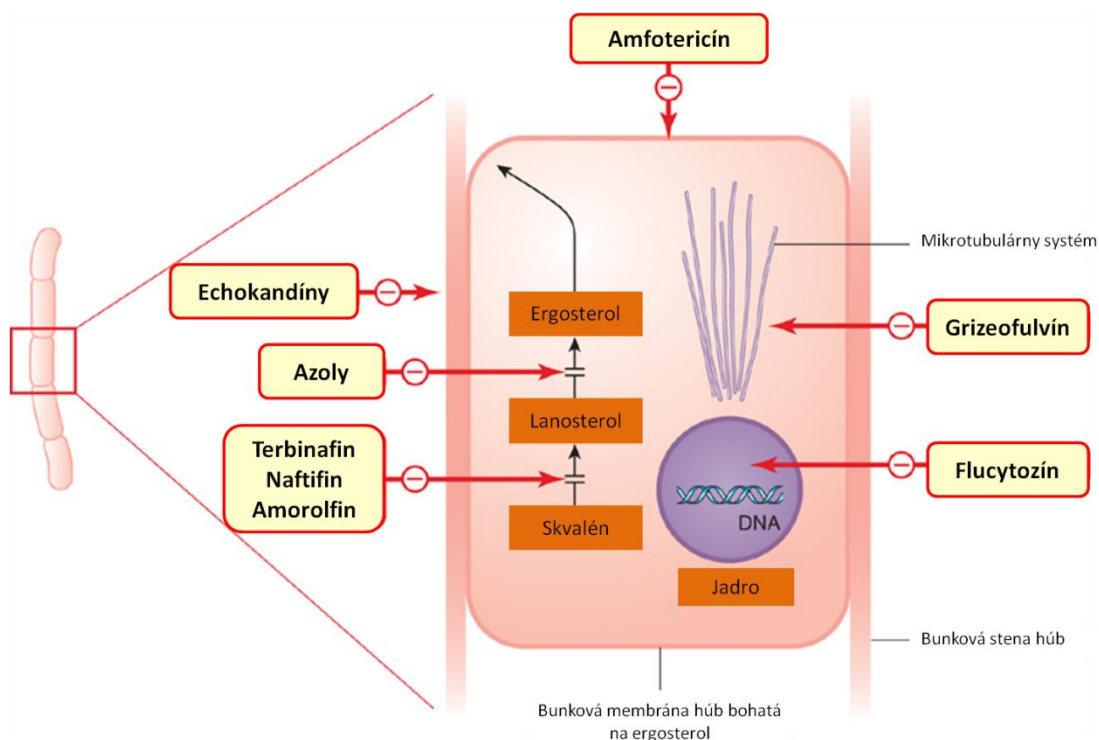
Skupina	Typ mykózy	Liečivo
Polyénové antimykotiká	Systémové	<i>Amfotericín B</i>
	Lokálne	<i>Nystatín, Natamycín</i>
Antimetabolity		<i>Flucytosín</i>
Azolové antimykotiká	Systémové	<i>Ketokonazol</i>
		<i>Mikonazol</i>
		<i>Flukonazol</i>
		<i>Itrakonazol</i>
		<i>Vorikonazol</i>
		<i>Posakonazol</i>
		<i>Isavuconazol</i>
	Lokálne	<i>Ekonazol</i>
		<i>Tiokonazol</i>
		<i>Klotrimazol</i>
		<i>Terkonazol</i>
		<i>Fentikonazol</i>
		<i>Oxikonazol</i>
		<i>Isotokonazol</i>
Echokandíny	Systémové	<i>Kaspofungín</i>
		<i>Anidulafungín</i>
Ostatné antimykotiká	Systémové	<i>Grizeofulvín</i>
		<i>Terbinafín</i>
	Lokálne	<i>Ciklopirox</i>

6.1 Polyénové antimykotiká

Amfotericín B

Amfotericín B je makrolidové polyénové antimykotikum so systémovým antimykotickým účinkom, širokým antifungálnym spektrom a najmenším výskytom rezistencií. Pre intravenózne podanie sa používa vo forme prášku pre injekciu alebo v koloidálnej forme ako lipidový komplex. Koloidálne a lipozomálne formy majú významne znížený výskyt nežiaducich účinkov. Progresívnejšou formou sú lipozomálne prípravky, pokladané za určitú formu „cieľenej“ terapie (transportovanie účinnej látky nosičom – lipozómom na cieľový orgán). Amfotericín B sa používa pri ťažkých systémových mykózach ako liek prvej voľby pri infekciách vláknitými hubami. Je účinný pri kmeňoch *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus spp.* (tu je menej účinný). A pôsobí takmer na všetky

kvasinky z rodu *Candida*. Profylakticky sa podáva pacientom po onkologickej liečbe s horúčkami a granulocytopéniou.



Obr. 6.1: Miesta účinku najbežnejších antimykotík (upravené podľa Rang et al., 2011). Huby sú z morfológického hľadiska veľmi rozdielne organizmy, tento obrázok znázorňuje štruktúru typickej huby.

Mechanizmus účinku

Amfotericín B sa viaže na ergosterol, ktorý je esenciálnou súčasťou bunkovej steny plesní. Po naviazaní vytvára v membráne póry, cez ktoré unikajú makromolekulárne komplexy bielkovín, ióny a dôjde k zániku plesní.

Farmakokinetika

Amfotericín B sa po perorálnom podaní resorbuje minimálne (maximálne 10 %). Viac ako 95 % sa viaže na plazmatické bielkoviny a jeho distribučný objem je obrovský, čo súvisí rovnako s vysokou väzbou na membránové štruktúry (cholesterol). Zle preniká do horšie prekrvených tkanív, najvyššie koncentrácie (41 %) dosahuje v pečeni a slezine. V telesných tekutinách sú koncentrácie polovičné oproti plazme. Do CNS sa dostáva len 5 %, penetrácia sa zvyšuje pri zapálených meningoch. Vrcholovú hladinu dosahuje okolo 2 µl/ml plazmy, ktorá pretrváva asi 24 hodín. Metabolity nie sú známe, predpokladá sa pomalé vylučovanie biliárnym systémom do stolice. Močom sa vylučuje veľmi málo, takže zhoršenie renálnych funkcií plazmatickú hladinu neovplyvní. Nie je ho možné odstrániť dialýzou.

Dávkovanie

Po úvodnej dávke 0,1 mg/kg/deň podávanej v 6-hodinovej infúzii sa každý deň dávka zvyšuje až do dosiahnutia dávky 1 mg/kg/deň.

Interakcie

Antimykotický synergizmus s flucytozínom umožňuje znižovať dávku amfotericínu B v liečbe aspergilózy, ťažkých foriem kandidózy ako aj kryptokokózy. V prípade aspergilózy je možná aj trojkombinácia s rifampicínom a tetracyklínom. Kombinácia s azolovými antimykotikami sa vo všeobecnosti neodporúča (*in vitro* prevažuje antagonizmus účinku). Cyklosporín A, aminoglykozidové antibiotiká a nefrotoxicke cytostatiká potencujú nefrotoxicitu amfotericínu B, naopak pentoxifyllín má v tomto smere protektívny účinok. Hypokalémia indukovaná amfotericínom B môže potencovať účinok srdcových glykozidov a myorelaxancií tubokurárínového typu.

Nežiaduce účinky

Toxicita amfotericínu B je pomerne vysoká a nežiaduce účinky sú časté a závažné. Môžeme ich rozdeliť na akútne (už počas podávania infúzie) a chronické. Z akútnych je to horúčka, triaška, rigor, nauzea, vracanie, bolesti svalov a kĺbov a alergické (anafylaktické) reakcie. K chronickým nežiaducim účinkom patrí predovšetkým nefrotoxicita s následnou dysbalanciou elektrolytov. Ďalej sa popisujú prejavy neurotoxicity a normocytovej normochrómej anémie v dôsledku inhibície tvorby erytropoetínu.

Nystatín

Nystatín je druhé polyénové antimykotikum produkované kmeňom *Streptomyces noursei*, ktorého systémová aplikácia je príliš toxická a preto sa používa lokálne. Jeho účinok je fungistatický až fungicídny. Do spektra jeho účinku patria hlavne kvasinkové mikroorganizmy rodov *Candida spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Torulopsis spp.* a *Trichosporon spp.*, dobre však pôsobí aj na mikromycéty rodu *Aspergillus spp.* Nie je vhodný na liečbu endomykóz. Pri lokálnej aplikácii na kožu alebo sliznice sa neresorbuje. Indikovaný je pri povrchových kandidózach (análnej, ingvinálnej, interdigitálnej, axilárnej atď.) a na doplnenie liečby vaginálnymi tabletkami pri vaginálnej kandidóze. Nežiaduce účinky a toxicita po lokálnom používaní sú nízke. Nie sú známe klinicky závažné interakcie.

Natamycín

Natamycín je lokálne polyénové antimykotikum izolované z aktinomycéty *Streptomyces natalensis*. Mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na membránu húb. Natamycín sa viaže na ergosterol. Pôsobí proti širokému spektru húb (kvasinky, dermatofyty, plesne, dimorfne huby), ale terapeuticky možno využiť jeho účinok proti kandidám a *Trichomonas vaginalis*. Nepôsobí na baktérie, preto ani nenarušuje fyziologickú mikroflóru pri perorálnom podaní. Je indikovaný pri ústnych kandidózných kútikoch, kandidovej vulvitíde a balanitíde, erosio interdigitalis a intertrigo candidomycetica, kandidovej paronychie a onychomykóze.

6.2 Antimetaboly

Flucytozín

Flucytozín (5-fluorocytosín, 5-FC) je systémové antimykotikum s úzkym spektrom účinku. Je jediným zástupcom antimetabolitov. Flucytozín je pyrimidínová báza. Do bunky mikromycét je aktívne transportovaný a následne deaminovaný adenozyndeaminázou na vlastnú účinnú látku, 5-fluorouracil (5-FU). 5-FU je inkorporovaný do RNA s výslednou inhibíciou syntézy nukleových kyselín. V menšej miere blokuje 5-FC syntézu DNA aj priamo, a to ako antagonista cytozínu. Antimikrobiálne spektrum flucytozínu zahŕňa predovšetkým kandidy, kryptokoky, patogény chromomycózy. Voči aspergilom je účinný len v kombinácii.

V terapeutických dávkach pôsobí fungistaticky, v nižších dávkach blokuje adhezívne schopnosti kandid na sliznice.

Farmakokinetika

Flucytozín sa po perorálnom podaní veľmi dobre vstrebáva. Na plazmatické bielkoviny sa viaže menej ako 10 %. Preniká do všetkých tkanív a telesných tekutín vrátane likvoru, prechádza placentou a predpokladá sa, že aj do materského mlieka. Nezmenený sa vylučuje obličkami do moču, kde sú sto krát vyššie koncentrácie ako v plazme. Biologický polčas rozpadu sa pohybuje okolo 4 hodín, predĺžený je pri renálnej insuficiencii.

Dávkovanie

Dávkovanie u dospelých i detí je 75 – 100 mg/kg/deň v 3 až 4 denných dávkach po 6 – 8 hodinách zvyčajne 2 týždne, infúziou.

Interakcie

Závažné liekové interakcie nie sú známe, toxicitu zvyšujú všetky lieky obmedzujúce renálne vylučovanie 5-FC. Klinicky najvýznamnejšia je synergická interakcia s amfotericínom B. Synergický efekt bol preukázaný aj pri kombinácii s azolovými derivátmi.

Nežiaduce účinky

Z nežiaducich účinkov je najvýznamnejšia granulocytopenia, prípadne prechodné zvýšenie pečeňových testov. Môže sa vyskytnúť nauzea, vracanie a tiež kožné prejavy vo forme „rashu“.

6.3 Azolové antimykotiká

6.3.1 Systémové azolové antimykotiká

Systémové azolové antimykotiká sú syntetické látky, ktoré predstavujú staršie **imidazoly** mikonazol a ketokonazol a novšie **triazoly** flukonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol. Majú podobný mechanizmu účinku a podobné spektrá účinkov. Triazoly sa

využívajú v liečbe závažných systémových mykóz, imidazoly sa primárne používajú v terapii chronických kožných mykotických ochorení, nereagujúcich na iné lokálne antimykotiká. Triazoly sú vo všeobecnosti bezpečnejšie, pretože len málo ovplyvňujú syntézu humánnych sterolov. Antimikrobiálne spektrum azolov zahŕňa *Candida spp.*, *Blastomyces spp.*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora spp.*, dermatofyty (*Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*). Klinické použitie je predovšetkým pri kandidových infekciách. Pri kryptokokových infekciách je účinok nestabilný. Pri aspergilózach sú účinné novšie azolové antimykotiká itrakonazol, posakonazol a vorikonazol. Žiaden z azolových derivátov nie je účinný proti mukormykóze.

Mechanizmus fungistatického účinku azolových antimykotík je spoločný a spočíva v inhibícii enzýmov konečnej fázy syntézy ergosterolu v membráne húb. K inhibícii konverzie lanosterolu na ergosterol dochádza prostredníctvom enzýmu C-14- α -demetylázy, ktorej katalytická aktivita je závislá na cytochróme P450. Práve jeho blokáda je kľúčovým krokom účinku azolových antimykotík. Antifungálna špecificita účinku na fungálny cytochróm P450 súvisí s výskytom nežiaducich účinkov pri liečbe týmito antimykotikami. Inhibíciou syntézy membránových štruktúr azolové antimykotiká blokujú u dimorfných húb morfogénu z kvasinkovej do myceliálnej formy.

Interakcie azolových antimykotík sú početné, pretože sa metabolizujú v pečeni v mikrozomálnom systéme s cytochrómom P450 3A4.

Azolové antimykotiká sú **kontraindikované** pri precitlivlosti na azolové antimykotiká. Nežiaduce účinky sú popisované pri mikonazole a ketokonazole, tolerancia ostatných azolov je veľmi dobrá.

Mikonazol

Mikonazol je najstaršie azolové antimykotikum, ktoré je v súčasnosti nahradzované novšími derivátmi ako sú flukonazol a itrakonazol. Je to širokospektrálne syntetické lipofilné antimykotikum. Primárny charakter účinku je fungistatický. Spektrum antimykotického účinku je široké, citlivé sú kandidy, kryptokoky, ďalej *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* a *Pseudallescheria boydii*. Indikáciou sú predovšetkým systémové kandidózy (terapeuticky aj profylakticky), kryptokokóza, dermatomykózy s ťažším priebehom a ďalej endemické mykózy (blastomykóza, histoplazmóza, kokcidiomykóza, chromomykóza) a nokardióza. Okrem antimykotického účinku bol preukázaný aj efekt na niektoré Gram-pozitívne baktérie (*Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, enterokoky, stafylokoky a pyogénne streptokoky) a na *Helicobacter pylori*.

Mechanizmu účinku

Mechanizmu účinku mikonazolu je rovnaký ako pri ostatných azolových antimykotikách a spočíva v inhibícii ergosterolu. V porovnaní s ketokonazolom je táto inhibícia oveľa menšia, oproti triazolom je však niekoľkonásobne vyššia. Mikonazol blokuje tromboxánsyntetázu a agregáciu doštičiek a má inhibičný vplyv na niektoré funkcie T-lymfocytov.

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa mikonazol neresorbuje, preto je nutné jeho parenterálne podávanie. Farmakokinetika mikonazolu sa vyznačuje vysokou väzbou na bielkoviny, ale ľahkým prienikom do zápalových ložísk. Prakticky vôbec nepreniká do mozgovomiešneho moku. Metabolizuje sa v pečeni, viac ako 80 – 85 % je vylúčené biliárnym systémom do čreva v inaktívnej forme, okolo 15 – 20 % sa objavuje v moči.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky mikonazolu sa vyskytujú už počas aplikácie (gastrointestinálne ťažkosti, alergické reakcie až anafylaktický šok) a boli tak časté, že došlo k postupnému ústupu používania mikonazolu v prospech flukonazolu a itraconazolu.

Ketokonazol

Ketokonazol je systémové azolové antimykotikum, ktoré je rovnako nahradzované novšími derivátmi. Je to širokospektrálne syntetické lipofilné imidazolové antimykotikum. Mechanizmus účinku a antimikrobiálne spektrum je podobné ako pri mikonazole. Rovnako sa mikonazolu podobá aj z farmakokinetického hľadiska. Výrazne sa akumuluje v koži, kde pretrváva až 5 dní po vysadení liečby. Biologický polčas eliminačnej fázy je 8 hodín.

Indikáciou ketokonazolu sú predovšetkým infekcie kože, vlasov a nechtov spôsobené dermatofytmi alebo kvasinkami (dermatophytosis, onychomycosis, kandidová perionyxitída, pityriasis versicolor, pityriasis capitis, folliculitis vyvolaná *Pityrosporum spp.*, chronická mukokutánná kandidóza) za predpokladu, že tieto infekcie nie je možné liečiť topicky vzhľadom na ich lokalizáciu, rozsah alebo hĺbku postihnutej kože, prípadne pokiaľ topická liečba ostáva bez efektu. Ďalšou indikáciou sú kvasinkové infekcie gastrointestinálneho traktu.

Flukonazol

Flukonazol patrí medzi novšie systémové triazolové antimykotiká pre perorálne i parenterálne podanie. Je to bis-triazolový derivát propanolu zo skupiny azolových antimykotík, s vysokou antifungálnou špecificitou. Od ostatných azolových antimykotík sa líši farmakokinetikou (je hydrofilný), má najvyšší terapeutický index, najmenej nežiaducich účinkov a liekových interakcií. Antimikrobiálne spektrum zahŕňa *Candida spp.*, ktoré sú najcitlivejšie (menej kmene *non-albicans*), *Cryptococcus spp.*, dermatofyty (*Microsporum spp.* a *Trichophyton spp.*), *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a ďalšie. Primárne rezistentná je *Candida krusei*, vysoká incidencia získanej rezistencie je pri *Candida glabrata*. Flukonazolu sa všeobecne dáva prednosť pred ketokonazolom pre nižšiu toxicitu. Podáva sa pri orofaryngeálnych, vaginálnych mykózach a systémových kandidózach, pri aspergilózach je prevažne neúčinný, úplne neúčinný je pri zygomykózach.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku flukonazolu je rovnaký ako pri ostatných azolových antimykotikách a spočíva v inhibícii syntézy ergosterolu. Inhibíciou syntézy bunkovej steny

obmedzuje kolonizáciu slizníc a adhéziu kandid na endotel, umelé povrchy (katétre, kanyly, chlopňové a kĺbové náhrady) a pod.

Farmakokinetika

Po perorálnom podaní sa flukonazol rýchlo a takmer úplne resorbuje z tráviaceho traktu, takže hladiny koncentrácií v plazme po perorálnom a parenterálnom podaní sú podobné. Potrava absorpciu neovplyvňuje. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka (10-12 %), dobre preniká do všetkých tkanív a telesných tekutín, vrátane likvoru, placenty a materského mlieka. V moči a koži sú koncentrácie 10 krát vyššie. Vylučuje sa viac ako 80 % obličkami (glomerulárnou filtráciou) v aktívnej forme, biologický polčas (25-30 hodín) sa predlžuje pri poškodení renálnych funkcií.

Interakcie

Interakcie flukonazolu sú početné. K zvýšeniu účinku súčasne podávaných liekov s nutnosťou redukcie ich dávky dochádza u derivátov sulfonylurey, warfarínu, midazolamu a triazolamu. Existuje riziko zvýšenia nefrotoxicity cyklosporínu A. Znížený účinok flukonazolu sa popisuje pri súčasnom podávaní rifampicínu (urýchlenie biotransformácie). Flukonazol pôsobí synergicky s flucytozínom a mikonazolom a prevažne antagonisticky s amfotericínom B, hoci pri niektorých kmeňoch je jeho účinok synergický.

Nežiaduce účinky

Medzi nežiaduce účinky patria väčšinou nezávažné dyspeptické ťažkosti, bolesti hlavy, tráviace ťažkosti (bolesti brucha, vracanie), ďalej kožný exantém a asymptomatické zvýšenie ALT. Zvýšenie transamináz je dôvodom na monitorovanie alebo vysadenie lieku. Častejšie sú prípady závažných kožných reakcií u pacientov s AIDS. Veľmi vzácne môže pri liečbe flukonazolom dôjsť (nezávisle od dávky) k závažnému toxickému poškodeniu pečene s rizikom letálneho konca.

Itrakonazol

Itrakonazol je systémové triazolové antimykotikum pre parenterálne i perorálne podanie. Mechanizmus účinku itrakonazolu je podobný ako pri ostatných azolových antimykotikách a spočíva v inhibícii syntézy ergosterolu. Z hľadiska farmakokinetického ide o novšiu verziu ketokonazolu s vysokou antifungálnou špecifitou podobnou flukonazolu. Má výhodné farmakokinetické vlastnosti v tom, že dobre preniká do sekrétov a tkanív (vrátane CNS) a má dlhý biologický polčas. Je účinný aj proti aspergilom, avšak v tejto indikácii ide o látku druhej voľby po amfotericíne B. Vytvára podobné interakcie ako ketokonazol, nežiaduce účinky sú podobné ako pri flukonazole.

Vorikonazol

Vorikonazol je novšie širokospektrálne antimykotikum, dostupné v perorálnej i parenterálnej forme a jeho biologická dostupnosť je približne 96 %. Veľmi dobre preniká do všetkých tkanív, vrátane CNS. Je liekom voľby pri invazívnych aspergilózach a infekciách vyvolaných kandidami rezistentnými na flukonazol. Nežiaduce účinky má podobné ako pri ostatných azoloch. Boli popísané poruchy zraku, ktoré nastali už 30 minút po jeho podaní.

Posakonazol

Posakonazol je nové, perorálne, širokospektrálne antimykotikum s chemickou štruktúrou rovnakou ako itraconazol. Používa sa ako prevencia kandidových a aspergilových infekcií u imunokompromitovaných pacientov, na liečbu orofaryngeálnych kandidových infekcií, môže sa použiť aj pri infekciách spôsobených *Mucor spp.* a inými zygomycétami. Najčastejšie nežiaduce účinky sú nevoľnosť a bolesti hlavy.

6.3.2 Lokálne azolové antimykotiká

Lokálne azolové antimykotiká sú syntetické látky predstavujúce skupinu látok s podobným mechanizmom účinku, podobnými farmakokinetickými aj farmakodynamickými vlastnosťami, a tým pádom aj podobným klinickým použitím. Ide o dôležité dermatologiká, resp. gynekologiká. Jednotlivé látky sú dostupné v rôznych lokálnych liekových formách, ktoré sa obvykle líšia základným nosičom ovplyvňujúcim niektoré ich vlastnosti.

Ekonazol

Ekonazol je lokálne azolové antimykotikum – dermatologikum, pôsobiace fungistaticky až fungicídne na proliferujúce huby, kvasinky a plesne. Nepôsobí na spóry (konídie). Účinkuje tiež baktériostaticky na väčšinu Gram-pozitívnych baktérií. Primárne rezistentné kmene sú vzácne, sekundárne rezistencie sa vyvíjajú veľmi pomaly. Indikáciou ekonazolu sú predovšetkým dermatomykózy vyvolané dermatofytmi, kvasinkami, fakultatívne patogénnymi hubami a plesňami, ďalej zmiešané mykotické a bakteriálne kožné infekcie vyvolané dermatofytmi alebo kvasinkami v kombinácii so streptokokmi, stafylokokmi, nokardiami a tiež pityriasis versicolor. Lokálna forma sa používa ako doplnok pri perorálnej antimykotickej terapii onychomykózy a paronychie.

Mechanizmus účinku

Ekonazol podobne ako ostatné azolové antimykotiká blokuje syntézu ergosterolu väzbou na cytochróm P450. Mení tak permeabilitu bunkovej steny citlivých mikroorganizmov. V bunke sú narušené enzymatické pochody a dochádza k akumulácii toxických peroxidov.

Farmakokinetika

Pri lokálnej aplikácii na zdravú pokožku je systémová absorpcia ekonazolu (vo forme nitrátu) veľmi nízka. Napriek tomu, že väčšina aplikovanej lokálnej formy zostáva na povrchu kože, v stratum corneum sa vytvára koncentrácia, ktorá presahuje minimálnu inhibičnú koncentráciu pre dermatofyty. Inhibičná koncentrácia bola dosiahnutá v epidermis a v hĺbke zodpovedajúcej strednej vrstve kože. Uvádza sa, že koncentrácia účinnej látky ostáva vysoká aj mnoho dní po prerušení terapie. Menej než 1 % aplikovanej dávky bolo izolovanej v moči a stolici.

Dávkovanie

Dávkovanie je zvyčajne jednoduché a spočíva v lokálnej aplikácii v takej frekvencii a takými spôsobmi (nanášanie na kožu, vkladanie pomocou prúžkov do intertriginózných priestorov), aby expozícia dermatomykózy antimykotiku bola optimálna. U onychomykóz sa odporúča urobiť predbežne chirurgickú abláciu postihnutých nechťových častí alebo aspoň priebežne odstraňovať uvoľnené časti nechťov nožnicami alebo pilníkom.

Nežiaduce účinky

Z nežiaducich účinkov sa uvádza mierne lokálne prejavy podráždenia, a to najmä u citlivých osôb. Veľmi zriedkavá je kontaktná alergická reakcia.

Klotrimazol

Klotrimazol je lokálne azolové antimykotikum s mechanizmom účinku podobným ekonazolu. Pôsobí fungistaticky až fungicídne na proliferujúce huby, kvasinky a pliesne. Nepôsobí na spóry. Účinkuje baktériostaticky na väčšinu Gram-pozitívnych baktérií. Primárne rezistentné kmene sú vzácne, sekundárne rezistencie sa vyvíjajú veľmi pomaly. Indikáciou sú dermatofytózy, kandidózy a keratomykózy, interdigitálne mykózy, paronychie, balanitídy a vulvitídy.

Farmakokinetika

Klotrimazol sa ukladá v stratum corneum epidermidis v koncentrácii, ktorá mnohonásobne prevyšuje antifungálnu aj antibakteriálnu minimálnu inhibičnú koncentráciu v prítomnosti bielkovín. Preniká do najnižšej vrstvy epidermis v dostatočne účinnej dávke, ale perkutánna resorpcia je veľmi nízka. Po resorpcii sa klotrimazol mení v pečeni na neúčinné hydroxyderiváty. Vylučuje sa v neúčinnnej forme 2 – 15 % močom a viac ako 60 % stolicou.

Dávkovanie

Nanáša sa na postihnuté miesta ráno a večer v intervale 8 – 12 hodín. Po vymiznutí klinických príznakov i subjektívnych ťažkostí je potrebné pokračovať v liečbe, aby sa zabránilo recidívam. Priemerná liečba trvá 2 – 4 týždne. Hyperkeratotické dermatofytózy dolných končatín vyžadujú až deväť týždňovú aplikáciu antimykotika.

Fentikonazol

Fentikonazol je lokálne azolové antimykotikum s vlastnosťami podobnými ako pri ostatných azolových antimykotikách. Je indikovaný na lokálnu liečbu dermatomykóz vrátane pityriasis versicolor a erytrazma ako aj na liečbu zmiešanej mykotickej a bakteriálnej kožnej infekcie citlivej na fentikonazol.

Tiokonazol

Tiokonazol je lokálne azolové antimykotikum určené výlučne k liečbe kandidových vulvovaginitíd, rovnako ako **oxikonazol** a **terkonazol**.

6.4 Echinokandíny

Echinokandíny sú najnovšou triedou látok s výrazným fungicídnym pôsobením na kandydy, aspergily, histoplazmy a čiastočne aj na *Pneumocystis carinii*. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii 1,3- β -D-glukánu, významnej zložky bakteriálnej steny húb.

Kasprofungín

Kasprofungín je parenterálnym prípravkom určeným predovšetkým na alternatívnu liečbu ťažkých orgánových alebo systémových mykóz v prípade intolerancie amfotericínu B alebo na liečbu infekcií refraktérnych k predchádzajúcej liečbe. V kombinácii s amfotericínom B (rovnako aj jeho derivátmi na lipidovom nosiči) alebo s azolmi je dokumentovaný aditívny, resp. synergický účinok.

K novším echinokandínom patrí **mikafungín** a **anidulafungín**. Efektívne sú zatiaľ len pri liečbe kandidových infekcií.

Kontrolné otázky a úlohy

- Uved'te, ktoré antimykotiká sa používajú na systémové a ktoré na lokálne použitie!
- Aký je mechanizmus účinku azolových mykotík?
- Popíšte mechanizmus antimykotického pôsobenia amfotericínu B a jeho toxicity!

7. Antivirotiká

7.1 Všeobecná charakteristika vírusov

Vírus je malá častica (**virión**, veľkosť 20-30 nm), ktorá infikuje živé eukaryotické bunky v biologických organizmoch. Častice podobného charakteru, ktoré infikujú prokaryotické bunky, sa označujú ako **bakteriofágy**.

Vírusy zaraďujeme medzi **nebunkové organizmy** (*Subcellulata*), ktoré sú **obligátne intracelulárne parazity**. To znamená, že sa môžu reprodukovať iba vo vnútrilivej bunky, pretože nemajú svoj vlastný proteosyntetický aparát. Počas replikácie vírusov v host'ovskej bunke môže dôjsť k poškodeniu DNA bunky alebo k jej zmene.

Zdravý organizmus reaguje na vírusy tvorbou protivírusových bielkovín **interferónov**, ktoré bránia prechodu infekcie na susedné bunky. Niektoré vírusy neprestajne mutujú, takže telo hostiteľa nie je schopné vyvinúť si permanentú odolnosť (napríklad syndróm získanej imunodeficiencie, AIDS). Na označenie jedinej vírusovej častice sa používa názov **virión**. Ich výraznou vlastnosťou je schopnosť množiť sa v živých bunkách definovaný ako absolútny biotropizmus.

Vírusy sa skladajú zvyčajne z dvoch a viac funkčných súčastí: a) genetická informácia vo forme **nukleovej kyseliny** - DNA alebo RNA, b) **kapsid** – proteínový obal, zložený z kapsoméru, v ktorom je uložená genetická informácia (spolu s nukleovými nukleovou kyselinou sa označuje ako nukleokapsid), c) niektoré vírusy majú aj **d'alšiu obalovú vrstvu** zloženú z lipidov a glykoproteínov, ktorá vzniká pri ich opúšťaní hostiteľskej bunky cez jej membránu a d) niektoré vírusy majú aj **d'alšie funkčné bielkovinové súčasti**, ako napríklad trne, nožičky, stopky, či doštičky. Telo vírusu môže mať viacero tvarov (napr. skrutkovitý tvar – helikálny, bičíkatý tvar – komplexný alebo 20-sten – eikosaedrálny).

Základné delenie vírusov je podľa obsahujúcej nukleovej kyseliny. Rozoznávame preto:

- **DNA vírusy:** poxvírusy (kiahne), herpesvírusy (ovčie kiahne, pásový opar, opary, infekčná mononukleóza), adenovírusy (faryngitída, konjunktivitída) a papilomavírusy (bradavice),
- **RNA vírusy:** ortomyxovírusy (chrípka), paramyxovírusy (osýpky, mumps, infekcie respiračného systému), rubella vírus (rubeola), rhabdovírusy (besnota), pikornavírusy (nádcha, meningitída, poliomyelitída), retrovírusy (syndróm získanej imunodeficiencie/*acquired immunodeficiency syndrome* [AIDS], T-bunková leukémia), arenavírusy (meningitída, horúčka Lassa), hepadnavírusy (sérová hepatitída) a arbovírusy (kliešťová encefalitída a rôzne horúčkovité ochorenia, napr. žltá zimnica).

V rámci životného cyklu vírusov rozlišujeme dva základné typy, a to tzv. **lytický cyklus**, spojený s usmrtením hostiteľskej bunky, a **lyzogénny cyklus**, kedy nemusí dôjsť k jej usmrteniu.

Pri **lytickom cykle** dochádza k deštrukcii (lýze) hostiteľskej bunky. Je charakteristický najmä pre bakteriofágy. Cyklus modelových bakteriofágov (fág λ , T4 alebo T7) trvá 20-40 minút. Delí sa na pokojovú fázu, infekčnú fázu a fázu uvoľnenia.

- **pokožová fáza**, kedy vírus prežíva mimo hostiteľskej bunky v podobe kompletného viriónu,
- **štádium infekcie**:
 - **adsorbcia**, kedy dochádza k prichyteniu vírusovej častice (viriónu) na povrch bunky. Daná bunka musí byť citlivá na daný vírus - musí mať na povrchu charakteristické štruktúry (ligandy), na základe ktorých ju virión rozpozná ako vhodného hostiteľa,
 - **penetrácia**, t.j. prienik nukleovej kyseliny do vnútra bunky. V prípade lytického cyklu preniká veľmi zriedkavo do bunky celý virión, a to fagocytózou, nikdy nie pinocytózou. Obal vírusu sa následne degraduje v cytoplazme.
 - **eklipša** („zatmenie“), kedy vo vnútri bunky nie sú viditeľné žiadne infekčné vírusové častice, takže nie je možné svetelným alebo elektrónovým mikroskopom rozoznať, že je bunka infikovaná. Počas eklipsy prebiehajú biosyntetické procesy. Fág využíva nukleosyntetický a proteosyntetický aparát hostiteľskej bunky na syntézu vlastných enzýmov, štruktúrnych proteínov a na replikáciu vírusovej nukleovej kyseliny. Začne sa transkripcia génov z DNA vírusu.
 - **maturácia** (dozrievanie), počas ktorej dochádza k zostavovaniu kompletných nových viriónov.
- **uvoľnenie** – ukončenie procesu lýzou (zánikom) bunky a uvoľnením nových viriónov do prostredia, kde infikujú ďalšie bunky a proces sa opakuje. Bunku a jej štruktúry degraduje vírusový enzým lyzozým.

V prípade **lyzogénneho cyklu** nenastáva obligátna deštrukcia (lýza) hostiteľskej bunky. Ide zrejme o evolučne mladšiu formu vírusového životného cyklu, kedy sa vírusy „naučili“ nezabíjať svojho hostiteľa. Fágy, ktoré sa môžu rozmnožovať buď lytickým alebo lyzogénnym cyklom, sa nazývajú lyzogénne fágy alebo temperované fágy. Delí sa na **latentnú fázu**, **štádium provírusu**, **štádium aktivácie provírusov** a napokon dochádza k **začleneniu genetickej informácie vírusu do genómu** hostiteľskej bunky:

- **latentná fáza**, ktorá sa mierne líši od lytického cyklu. Po penetrácii prebieha eklipša lyzogénneho cyklu tak, že sa spustí transkripcia DNA vírusu, ale ako prvé vznikajú represorové proteíny, ktoré zastavia ďalšiu transkripciu vírusovej DNA. Procesom rekombinácie sa vírusová DNA začlení do genetického materiálu bunky a stáva sa jeho súčasťou. Eklipta sa zastaví a cyklus vstúpi do latentnej fázy.
- **štádium provírusu** je charakterizované začlenením vírusu do DNA hostiteľskej bunky (takýto vírus sa označuje ako provírus alebo perzistentný vírus). Keď sa hostiteľská bunka rozmnožuje, kopíruje spolu s vlastným genetickým materiálom aj provírus a odovzdáva ho dcérskym bunkám. Vírus sa tak rozmnožuje bez toho, aby usmrtil hostiteľskú bunku.
- v rámci **aktivácie** môže dochádzať u provírusov k spontánnej reaktivácii a k derepresii transkripcie štruktúrnych génov. Latentná fáza sa preruší, dokončí sa eklipta a dochádza k maturácii viriónov. Provírus vstupuje do lytického cyklu a po deštrukcii hostiteľskej bunky sa uvoľňujú infekčné vírusové častice.
- **začlenenie vírusu do genómu bunky** predstavuje posledné štádium životného cyklu:
 - **dvojvláknový DNA vírus** – dochádza k priamemu včleneniu genetickej informácie vírusu do genómu hostiteľskej bunky a priamej tvorbe nových vírusov.

- **jednovláknový DNA vírus** – vírus si dosyntetizuje druhé vlákno DNA a následne začlení svoju genetickú informáciu do genómu bunky.
- **RNA vírus** – vírus si riadi tvorbu nových vírusov zvyčajne bez predchádzajúceho včlenenia do jadra hostiteľskej bunky (výnimkou je vírus chrípky, ktorý sa včleňuje do jadra).
- **RNA retrovírus** (napr. HIV, vírusová T-lymfocytárna leukémia) – predstavuje špecifickú skupinu RNA vírusov, ktoré obsahujú gén kódujúci enzým reverzná transkriptáza (RNA-závislá DNA polymeráza). Reverzná transkriptáza dokáže prepísať RNA vírusu do DNA, ktorá sa začlení do genómu bunky a riadi tvorbu nových vírusových častíc (obr. 7.1).

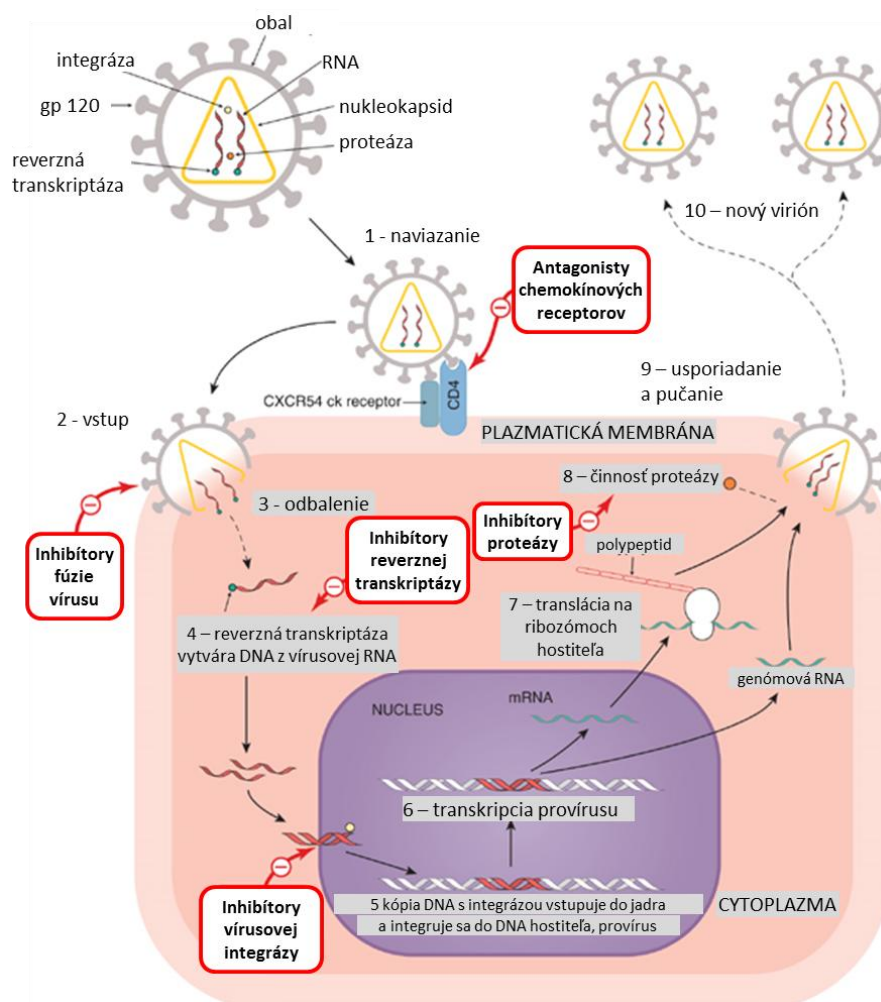
7.2 Interakcia vírus-hostiteľ

Prvou obranou organizmu pred vírusom je jednoduchá bariérová funkcia intaktnej pokožky, cez ktorú väčšina vírusov nedokáže preniknúť. Podstatne zraniteľnejšie sú však sliznice a prípady, kedy je koža narušená z dôvodu poranenia alebo vpichu hmyzom. Akonáhle sa vírus dostane do organizmu, okamžite sa spustí kaskáda vrodenej a následne aj získanej imunitných odpovedí. Infikované bunky majú na svojom povrchu komplexy vírusových peptidov s molekulami prvej triedy hlavného histokompatibilného komplexu. Tieto komplexy sú následne rozoznávané T-lymfocyty, ktoré infikované bunky zabíjajú. Ak sa vírusu podarí modifikovať tento komplex na bunkovom povrchu tak, že unikne cytotoxickým lymfocytom, zachytiť ich môžu prirodzené zabijáče (NK, *natural killers*). Sú však aj vírusy, ktoré sa dokážu vyhnúť aj im. Určitú ochranu pred šírením infekcie môže poskytovať aj pokojová fáza, kedy sa vplyvom snahy inkorporácie vírusovej genetickej informácie do genómu hostiteľa aktivujú špecifické fragmenty RNA, čím sa zabráni ďalšej syntéze vírusových proteínov, a tým aj ich replikácii. Tento princíp sa využíva aj v experimentálnej biológii, kedy sa pripravujú špecifické siRNA (malé/*small* alebo krátke/*short* interferujúce RNA) schopné špecificky inhibovať expresiu sledovaného génu.

Vírusy si dokázali vyvinúť celý rad mechanizmov, ktorými dokážu ovplyvniť obranu hostiteľa. Patrí k nim inhibícia syntézy a aktivity cytokínov (interleukín 1, TNF α , interferóny), ktoré sú za normálnych okolností zodpovedné za koordináciu vrodenej a získanej imunity. Niektoré vírusy (vírus kiahní) dokážu napríklad exprimovať špecifické proteíny, ktoré sa podobajú extracelulárnym viažucim doménam interleukínových receptorov. Tieto pseudoreceptory viažu cytokíny, a tým bránia väzbe na riadne receptory a následnej imunitnej odpovedi. Iné vírusy ovplyvňujú signálne dráhy cytokínov. Sem patria napríklad ľudský cytomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barrovej (EBV), herpesvírus (HSV) a adenovírus.

K ďalším mechanizmom, ktorými vírusy po preniknutí do buniek hostiteľa unikajú zachyteniu imunitným systémom a usmrteniu cytotoxickými lymfocyty a prirodzenými zabijákmi, patrí a) interakcia s povrchovými bielkovinovými markermi na infikovanej bunke, ktoré sú nevyhnutné pre zachytenie zabíjajúcimi bunkami (adenovírus, HSV, EBV, CMV, vírus chrípky), ale aj b) interakcia s apoptózou, t.j. predĺženie prežívania napadnutých buniek a tým aj množenia vírusu (EBV, CMV, adenovírus). Inou možnosťou je oklamanie NK buniek tým, že niektoré vírusy začnú exprimovať homológne proteíny prvej triedy hlavného histokompatibilného komplexu v okolí NK buniek, čím ich dokonale zmätú.

Poznanie mechanizmov je veľmi dôležité pre hľadanie nových ciest ovplyvnenia a eliminácie vírusov z organizmu človeka. Našťastie si vo väčšine prípadov dokáže organizmus hostiteľa poradiť s infekciou a prekonať aj rôzne nástrahy vírusov. Ku komplikáciám však môže dôjsť u pacientov s oslabenou imunitou, prípadne pri vírusoch, ktoré sú podstatne virulentnejšie, resp. významnejšie ovplyvňujú ľudskú imunitu (HIV, Ebola, horúčka Lassa).



Obr. 7.1: Schematický obrázok infekcie CD4⁺ T lymfocytov viriónom HIV a možnosti terapeutickej intervencie (upravené podľa Rang et al., 2011). Vírus využíva ako väzobné miesta CD4 koreceptor a chemokínové receptory CCR5/CXCR4, čím sa uľahčí jeho vstup do bunky. V bunke sa inkorporuje do hostiteľovej DNA (kroky 1-5). Ak dôjde ku transkripcii (krok 6), T bunka sa aktivuje a transkripčný faktor NFκB spustí transkripciu DNA hostiteľa aj provírusu. Vírusové proteázy rozštiepia polypeptidy rodiaceho sa vírusu (kroky 7 a 8) na štrukturálne proteíny a enzýmy (integráza, reverzná transkriptáza, proteáza) pre nový virión. Nové virióny sú kompletizované a uvoľnené z bunky hostiteľa, čo spúšťa nový cyklus infekcie (kroky 9 a 10). Znázornené sú miesta pôsobenia v súčasnosti dostupných liekov proti infekcii HIV.

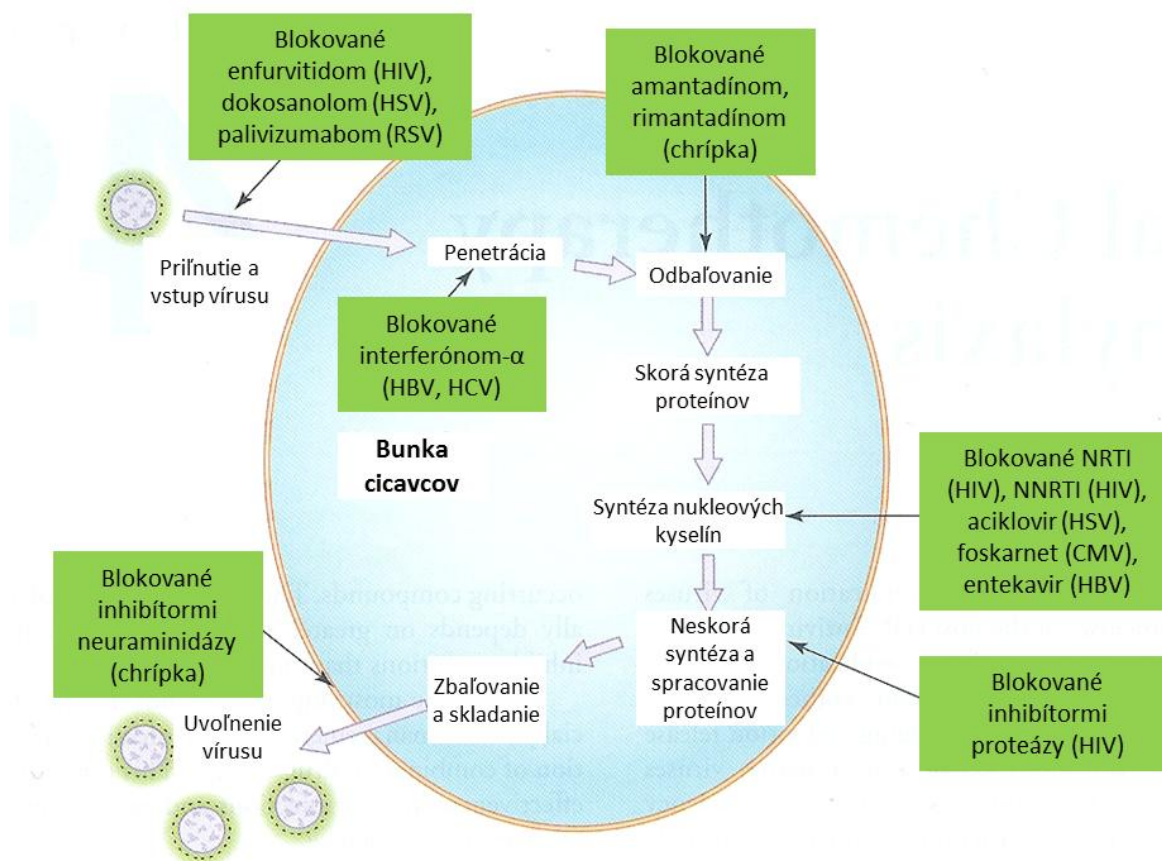
7.3 Klasifikácia antivirotik

Keďže vírusy využívajú viaceré metabolické procesy samotnej hostujúcej bunky, nájsť liek, ktorý by bol selektívny len voči patogénu, je náročné. Sú však niektoré enzýmy, ktoré sú typické pre vírus, a preto sa stali cieľmi protivírusovej liečby. Väčšina súčasných

antivirotik je účinných len vo fáze replikácie vírusu. Nanešťastie sa mnohé vírusové infekcie v úvodnej fáze nijako neprejavujú a liečba sa začína až v manifestnom štádiu, kedy je vírusová infekcia už naplno rozbehnutá. Antivirotiká delíme do niekoľkých skupín, ktoré sú charakteristické spoločným mechanizmom účinku a spektrom vedľajších účinkov. V tabuľke 7.1 sú uvedené najčastejšie používané antivirotiká rozdelené podľa mechanizmu účinku, vrátane ich indikácií a nežiaducich účinkov. Mechanizmus účinku niektorých z nich je znázornený na obrázku 7.2.

Tab. 7.1: Klasifikácia antivirotik

Typ	Liečivá látka	Najčastejšie indikácie	Hlavné nežiaduce účinky
Nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (NRTI)	Abakavir, didanozín, emtricitabín, lamivudín, stavudín, tenofovir, zidovudín Adefovir, dipivoxil, entekavir, telbivudín	HIV v kombinácii s inými anti-retrovírusovými látkami, lamivudín aj v liečbe hepatitídy B Hepatitída B	Tráviace ťažkosti, účinky na CNS, dermatologické účinky, poruchy krvotvorby, muskuloskeletálne účinky, metabolické účinky vrátane pankreatitídy, poškodenia pečene, laktátovej acidózy a lipodystrofie
Nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI)	Efavirenz, nevirapín	HIV v kombinácii s inými anti-retrovírusovými látkami	Dermatologické účinky, tráviace ťažkosti, poruchy CNS, muskuloskeletálne účinky, poruchy krvotvorby, metabolické účinky vrátane pankreatitídy, poškodenia pečene a lipodystrofie, teratogenita (efavirenz)
Inhibitory proteázy	Amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, timpranavir	HIV v kombinácii s inými anti-retrovírusovými látkami	Tráviace ťažkosti, poruchy CNS, muskuloskeletálne a dermatologické účinky, poruchy krvotvorby, metabolické účinky vrátane pankreatitídy, poškodenia pečene a lipodystrofie
Inhibitory vírusovej DNA polymerázy	Cidofovir, foskarnet, ganciklovir, valganciklovir Aciklovir, famciklovir, idoxuridín, penciklovir, valaciklovir	Cytomegalovírus Herpes	Nefrotoxicita, poruchy krvotvorby, očné problémy Najmä tráviace a kožné poruchy
Inhibitory fúzie HIV s bunkou hostiteľa	Enfuvirtid	HIV v kombinácii s inými anti-retrovírusovými látkami	Účinky na CNS, metabolické a tráviace účinky
Inhibitory rozkladu vírusového obalu a inhibitory neuraminidázy	Amantadín Olsetamivir Zanamivir	Chrípka A Chrípka A a B	Tráviace ťažkosti, účinky na CNS Tráviace ťažkosti, bolesti hlavy Bronchospazmus (zriedkavo)
Inhibitory integrázy	Raltegravir	HIV (odolný voči inej liečbe)	Najmä tráviace ťažkosti a metabolické poruchy
Antagonisty chemokínových receptorov (CCR5)	Maravirok	HIV (závislý na CCR5)	Najmä tráviace ťažkosti a poruchy CNS
Biofarmaceutiká a imunomodulačné látky	Interferón- α , pegylovaný interferón- α Ribavirín, palivizumab Inozín prabonex	Hepatitída B a C Respiračný syncyciálny vírus (RSV) Herpes	Príznaky podobné chrípke, anorexia, únava Horúčka, tráviace ťažkosti Hyperurikémia, tráviace ťažkosti



Obr. 7.2: Hlavné miesta pôsobenia antivirov (podľa Katzung et al., 2009). Interferón- α má v rámci replikácie vírusov zrejme viaceré miesta účinku.

7.3.1 Inhibítory reverznej transkriptázy

Hlavnou skupinou inhibítorov reverznej transkriptázy sú nukleozidové analógy (NRTI), ktorých prototypom je **zidovudín**. Okrem zidovudínu do nej patrí aj **abakavir**, **adefovir**, **dipivoxil**, **didanozín**, **emtricitabín**, **entekavir**, **lamivudín**, **stavudín**, **telbivudín**, **tenofovir** a **zalcitabín**. Všetky sú fosforylované enzýmami hostiteľa a vznikajú **5-trifosfátové komplexné zlúčeniny**. Takto upravené liečivo súťaží v bunke hostiteľa s príslušnými trifosfátovými substrátmi potrebnými pre syntézu provírusovej DNA vírusovou reverznou transkriptázou (vírusovou RNA-závislou-DNA-polymerázou). Prípadné zaradenie 5-trifosfátového komplexu do rastúceho reťazca DNA vedie k ukončeniu rastu DNA. α -DNA polymeráza cicavcov je voči tomuto účinku relatívne rezistentná, avšak mitochondriálna γ -DNA polymeráza je citlivejšia, čo je podkladom rozvoja nežiaducich účinkov. Najčastejšou indikáciou tejto skupiny je liečba HIV infekcie (obr. 7.1), avšak viaceré z prípravkov sa môžu využívať aj pri iných vírusových infekciách (napr. hepatitída B).

Zidovudín

Zidovudín (azidotymidín, AZT) bol **prvým liekom na liečbu infekcie HIV** a doteraz má veľmi významné postavenie. Dokáže predĺžiť život infikovaným pacientom a zmierňuje demenciu sprevádzajúcu HIV infekciu. Pri aplikácii rodiacim ženám a následne novorodencom **znižuje riziko prenosu infekcie na novorodenca o 20 %**. Ide o analóg

tymidínu, ktorý sa v bunkách fosforyluje tymidínfosfokinázou na **aktívny trifosfát**. Aplikuje sa **perorálne** 2-3 krát denne, ale môže sa podávať aj formou **intravenózneho infúzie**. Jeho biologická dostupnosť dosahuje vďaka dobrej absorpcii po perorálnom podaní až 80 %. Biologický polčas je relatívne krátky (1 hod), avšak intracelulárny polčas trifosfátového komplexu je až 3 hodiny. V mozgu dosahuje približne 65 % plazmatických koncentrácií. Väčšina podaného lieku sa metabolizuje v pečeni na neaktívny glukuronid. V aktívnej forme sa obličkami vylučuje len 20 % podaného liečiva. K interakciám môže dôjsť najmä v prípade súčasného podávania myelosupresívnych látok, ktoré môžu zvýrazniť vedľajšie účinky na krvotvorbu. Z dôvodu inhibície glukoronidázy sa pri súčasnej aplikácii nesteroidných antiflogistík môže zvýšiť plazmatická hladina zidovudínu a predĺžiť tak jeho biologický polčas.

Nakoľko aj v prípade vírusov dochádza k častým mutáciám, pri dlhodobom používaní zidovudínu sa rozvíja **rezistencia**, a to najmä v neskorších štádiách ochorenia. Navyše sa rezistentné vírusy môžu prenášať aj na iných pacientov, čo spôsobuje rezistenciu už v skorých štádiách infekcie. K zlyhaniu liečby zidovudínom môže prispievať aj znížená aktivácia na aktívny metabolit (trifosfát) ako aj zvýšené množstvo infikovaných buniek vírusmi pri zlyhavaní imunitnej odpovede organizmu.

K najzávažnejším **nežiaducim účinkom** zidovudínu patria tráviace ťažkosti (napr. nauzea, zvracanie, bolesti brucha), poruchy krvotvorby (anémia alebo neutropénia) a poruchy CNS (napr. nespavosť, závraty, bolesti hlavy, parestézie, zmätenosť, depresie). K metabolickým poruchám patrí riziko laktátovej acidózy a tiež hepatotoxicita. Tieto vedľajšie účinky sú charakteristické pre celú skupinu.

Didanozín

Didanozín (dideoxynozín, ddl) prejavuje svoj virostatický účinok prostredníctvom **inhibície replikácie včasného štádia tvorby proviriónu**. Okrem **T-lymfocytov** pôsobí aj v **makrofágoch**. Podobne ako zidovudín, aj on sa musí fosforylovať na aktívny metabolit, ktorý však má podstatne **dlhší intracelulárny biologický polčas** (až 12 hodín). Z dôvodu slabšej stability v kyslom prostredí sa znižuje po perorálnom podaní jeho biologická dostupnosť (cca 40 %). V CNS dosahuje len približne päťtinové hladiny v porovnaní s plazmou. Eliminuje sa obličkami po metabolizácii v pečeni. K typickým **vedľajším účinkom** patrí polyneuropatia, pankreatitída, hnačky, poruchy srdcového rytmu a bolesti hlavy. Najčastejšie sa indikuje u pacientov s horšou toleranciou zidovudínu, resp. v rámci kombináčnych režimov liečby infekci HIV.

Zalcitabín

Zalcitabín (dideoxycytidín, ddC) je analógom cytozínu. Citlivosť na zalcitabín majú najmä **T-lymfocyty**. Po perorálnom podaní sa výborne vstrebáva (biologická dostupnosť je takmer 90 %). Na rozdiel od predchádzajúcich prípravkov sa zalcitabín vylučuje prevažne **v nezmenenej forme obličkami**. K najčastejším charakteristickým vedľajším účinkom patrí **neuropatia** dolných končatín, ktorá sa môže potenciováť pri súčasnej aplikácii izoniazidu, metronidazolu, vinkristínu a vinblastínu. Z ďalších **nežiaducich účinkov** sa objavuje ulcerujúca stomatitída, horúčky, poruchy krvotvorby (neutropénia, trombocytopénia), bolesti kĺbov, prípadne pankreatitída.

Stavudín

Ďalším nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy je **stavudín** (2'-3'-didehydro-2'-3'-dideoxytymidín, d4T), ktorý sa dobre rezorbuje po perorálnom podaní a má výbornú penetráciu aj do mozgovo-miešneho moku. K najčastejším vedľajším účinkom patrí **periférna neuropatia**, ktorá sa môže potenciovat' súčasným podávaním iných inhibítorov (napr. didanozínu).

Lamivudín

Lamivudín (3-tiacytidín, 3TC) významne znižuje množstvo cirkulujúcich vírusov v krvi ako aj počet CD4+ buniek. Napriek tomu, že má dlhší účinok ako iné antiretrovirové látky, v monoterapii sa nevyužíva z dôvodu prevencie rozvoja rezistencie. Najčastejšie sa podáva **v kombinácii so zidovudínom**. K **nežiaducim účinkom** patrí výskyt pankreatitídy (najmä u detí), bolesti hlavy, tráviace ťažkosti a myalgie. Uplatňuje sa aj v rámci prevencie po rizikovej expozícii HIV infekcie (napr. po krvavom zranení).

Adefovir

Adefovir dipivoxil je acyklický nukleozidový analóg používaný pri liečbe **hepatitídy B** v chronickom štádiu. Okrem zlepšenia histologického obrazu pečene zlepšuje aj hladiny transamináz a sérokonverziu HBeAg. Riziko rezistencie vírusu hepatitídy B na adefovir je v porovnaní s lamivudínom nižšie.

Tenofovir

Tenofovir disoproxil tiež patrí do skupiny **nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy**. Podobne ako väčšina ostatných prípravkov z tejto skupiny sa dobre vstrebáva po perorálnom podaní a pôsobí vo forme aktívneho metabolitu. Na rozdiel od iných však **nepodlieha metabolizmu cytochrómom P450**, preto k metabolickým interakciám väčšinou nedochádza. K najčastejším vedľajším účinkom patria tráviace ťažkosti a lipodystrofia s tendenciou ukladania tuku na šiji.

7.3.2 Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy

Do tejto skupiny sa zaraďujú látky rôznej chemickej povahy. Viazu sa na **katalytické miesto reverznej transkriptázy**, a tým ju inaktivujú. Väčšina nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI) je zároveň aj induktorom, substrátom alebo inhibítorom enzýmov pečeneového **cytochrómového komplexu P450** (CYP3A4) rôznej intenzity. Aj preto majú významný **interakčný potenciál** s H₁ antihistaminikami, antiarytmikami, makrolidovými antibiotikami a imidazolovými antitykotikami. Z aktuálne dostupných prípravkov sem patrí **nevirapín** a **efavirenz**, ale radia sa sem aj **delavirdín** a **lovirid**. Nakoľko pri monoterapii hrozí rezistencia, odporúča sa kombinovať ich s prípravkami zo skupiny NRTI. K najčastejším **nežiaducim účinkom** patrí kožný výsev, bolesti hlavy, nespavosť, slabosť, závraty ako aj celý rad vedľajších účinkov prítomných aj po aplikácii NRTI.

Nevirapín

Nevirapín má výbornú biologickú dostupnosť po perorálnom podaní. Dobre prestupuje aj cez hematoencefalickú bariéru. Po metabolizácii v pečeni sa inaktívny metabolit vylučuje obličkami. Nevirapín sa uplatňuje **v perinatálnej prevencii prenosu HIV infekcie** z matky na dieťa (aplikuje sa rodiacej žene aj novorodencovi).

Efavirenz

Efavirenz sa aplikuje perorálne raz denne (má extrémne **dlhý biologický polčas** – až 50 hodín). Väčšina látky je v plazme viazaná na plazmatické bielkoviny a aj preto je prestup do mozgo-miešneho moku podstatne zredukovaný. K najčastejším vedľajším účinkom patrí nepavosť, zlé sny, prípadne psychotické symptómy. Okrem toho je efavirenz pri aplikácii v prvom trimestri teratogénny.

7.3.3 Inhibítory proteázy

Pri infekcii HIV ako aj pri iných vírusových infekciách sa prepísaná mRNA exprimuje na dva biochemicky inertné polypeptidy. Proteáza špecifická pre vírusy ich následne štiepi v určitých presne určených miestach, čím sa polypeptidy menia na rôzne štrukturálne a funkčné proteíny. Keďže takáto proteáza sa nevyskytuje u hostiteľa, je vhodným terapeutickým cieľom. Inhibítory proteáz špecifických pre HIV sa viažu na miesta štiepenia. Ich aplikácia spolu s inhibítormi reverznej transkriptázy významne zmenila liečbu AIDS. K predstaviteľom tejto skupiny patrí **amprenavir**, **atazanavir**, **darunavir**, **fosamprenavir** (prekurzor amprenaviru), **indinavir**, **lopinavir**, **ritonavir**, **saquinavir**, **tipranavir** a novší prípravok **nelfinavir**.

K najčastejším nežiaducim účinkom tejto skupiny látok patria gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, zvracanie, bolesti brucha), poruchy krvotvorby (anémia alebo neutropénia), prípadne účinky na CNS (napr. nespavosť, závraty, bolesti hlavy) a riziko hyperglykémie.

Liečba retrovírusových infekcií zahŕňa v súčasnosti kombináciu dvoch liekov zo skupiny NRTI a jedného zo skupiny NNRTI alebo jeden alebo dva inhibítory proteázy. Tento postup sa označuje ako vysoko-aktívna antiretrovírusová liečba (**HAART**, *highly Active Antiretroviral Therapy*). Princípy antiretrovírusovej liečby pri AIDS su nasledovné:

- monitorovať množstvo vírusov v plazme ako aj počet cirkulujúcich CD4+ lymfocytov,
- liečbu začať skôr, než sa imunodeficit úplne prejaví,
- snažiť sa čo najviac a na čo najdlhší čas znížiť plazmatickú koncentráciu vírusov,
- používať kombináciu najmenej troch rôznych liekov (napr. dva inhibítory reverznej transkriptázy a jeden inhibítor proteázy,
- v prípade vzostupu plazmatických hladín vírusov zmeniť liečbu na nový liečebný režim.

Ritonavir

Ritonavir je typickým predstaviteľom skupiny inhibítorov proteáz. Viaže sa, a tým **inaktivuje proteázy špecifické pre HIV-1 aj HIV-2**. Často sa kombinuje s ďalším inhibítorom proteáz – **lopinavirom**, čím dochádza k zosilneniu ich pôsobenia. Používa sa aj v kombinácii s prípravkami zo skupiny NRTI. Aplikuje sa perorálne dvakrát denne. Pri dávkovaní sa začína nízkymi dávkami, ktoré sa v priebehu niekoľkých dní zvýšia na maximum. Plazmatický polčas ritonaviru je 3-5 hodín, avšak rezorpciu môže spomaliť súčasne prijímaná strava. Väčšina lieku sa vylučuje žľou a stolicou, zvyšok (asi 10 % močom). Predtým však podlieha pečenevému metabolizmu za účasti enzýmov cytochrómu P450 (CYP3A4 a CYP2D6). Aj preto dochádza pri jeho súčasnom podaní so saquinavirom, indinavirom a nelfinavirom **k zvýšeniu ich hladín v krvi**, a tým možnosti predĺženia dávkovacieho intervalu.

Saquinavir

Saquinavir bol zavedený ako **prvý inhibítor proteázy** do liečby infekcií HIV pred takmer 20 rokmi. Má najnižšiu biologickú dostupnosť spomedzi všetkých prípravkov z tejto skupiny, avšak sprevádzaný je len nízkym výskytom vedľajších účinkov (najmä GIT a CNS). Kombinovanie s NRTI znižuje riziko rozvoja rezistencie a zvyšuje sa účinok proti HIV-1 pri pokročilej a progredujúcej imunodeficiencii.

Indinavir

Indinavir spôsobuje po súčasnej aplikácii s NRTI významný pokles virémie a vzostup CD4 T- lymfocytov. Popri tráviacich ťažkostiach však môže spôsobovať nefrolitiázu, ktorej sa dá predísť zvýšeným prívodom tekutín. Objaviť sa môže aj poškodenie pečene prejavujúce sa hyperbilirubínémiou. Poruchy glukózovej tolerancie (až rozvoj diabetes mellitus) a zmeny v rozložení tuku sú typické metabolické vedľajšie účinky indinaviru.

7.3.4 Ďalšie antiretrovirové látky

K ďalším liečivám, ktoré sa začínajú používať v liečbe HIV infekcií, patrí **enfuvirtid**. Ide o **inhibítor fúzie** HIV s hostiteľskou bunkou. Jeho výhodou je, že atakuje HIV ešte pred replikáciou a infikovaním ďalších buniek. Enfuvirtid sa aplikuje subkutánne v kombinácii s inými liekmi určenými na liečbu HIV infekcie, a to najmä v prípade rozvoja rezistencie, resp. ak iné lieky pacient netoleruje. K najbežnejším vedľajším účinkom patria príznaky podobné chrípke, bolesti hlavy, závraty, zmeny nálady, tráviace ťažkosti a niekedy prejavy precitlivelosti.

Ratelgravir pôsobí cestou **inhibície DNA integrázy** prítomnej v HIV. Ide o enzým, ktorý štiepi a vkladá vírusovú DNA do genómu hostiteľa pri tvorbe provírusov. Uplatňuje sa ako rezervný liek používaný v kombinácii s inými antiretrovirovými látkami, resp. v situáciách, kedy je HIV rezistentný na iné látky.

Na bunkách hostiteľa sa nachádzajú špecifické povrchové receptory pre chemokíny (CCR5 a CXCR4), ktoré využívajú niektoré kmene HIV na vstup do buniek hostiteľa. **Antagonistom CCR5 receptora je maravirok**. Hoci nejde o liek registrovaný vo všetkých

krajinách, predstavuje nový a sľubný koncept liečby HIV infekcie kmeňmi, ktoré obsahujú väzobné miesto pre CCR5 receptor. Používa sa v kombinácii s inými konvenčnými látkami. V štádiu testovania je aj ďalšia látka s podobným mechanizmom účinku – **vikrivirok**.

7.3.5 Inhibítory DNA polymerázy

Éra účinnej protivírusovej liečby sa začala zavedením guanozínového derivátu **acikloviru**. Aciklovir sa pôsobením **vírusovej tymidínkinázy** mení na monofosfát. Zvýšená afinita k vírusovej kináze oproti rovnakému enzýmu buniek hostiteľa zvyšuje citlivosť infikovaných buniek oproti neinfikovaným. Kinázy buniek hostiteľa následne menia monofosfát na **trifosfát**, ktorý aktívne **inhibuje vírusovú DNA polymerázu** a ukončuje reťazec nukleotidov. Aciklovir je 30-násobne účinnejší voči tymidínkináze herpesových vírusov v porovnaní s enzýmom hostiteľa. Bunkové fosfatázy sú zodpovedné za degradáciu aciklovir trifosfátu, a tým aj relatívne rýchle ukončenie jeho pôsobenia. Nanešťastie sa zmenou vírusových génov kódujúcich tymidínkinázu alebo DNA polymerázu objavila už aj rezistencia. Kmene vírusov herpes simplex, ktoré sú rezistentné na aciklovir, zapríčiňujú pneumónie, encefalitídu a mukokutánne infekcie u imunokompromitovaných pacientov.

Do tejto skupiny liekov patrí v súčasnosti celý rad prípravkov: **cidofovir**, **fanciklovir** (prekurzor pencikloviru), **ganciklovir**, **idoxuridín**, **penciklovir**, **valganciklovir** (prekurzor gancikloviru) a **valaciklovir** (prekurzor acikloviru). Podobný účinok má aj **foskarnet**, avšak dosahuje ho odlišným mechanizmom od idoxuridínu. Uplatňuje sa niekedy v lokálnej liečbe herpetických infekcií kože.

Aciklovir

Aciklovir (niekedy sa uvádza ako acyklovir) sa po perorálnej aplikácii absorbuje len obmedzene (cca 20 %). Napriek tomu sa dosahujú dostatočné plazmatické koncentrácie a preniká pomerne ľahko aj do mozgo-miešneho moku. Veľmi častá jej aj intravenózna a najmä lokálna aplikácia. Vylučuje sa obličkami glomerulárnou filtráciou aj tubulárnou sekréciou. K pomerne zriedkavým **nežiaducim účinkom** patrí najmä lokálny zápal po intravenózne inžekcie (ak došlo k extravazácii). Objaviť sa môže aj zlyhanie obličiek, avšak pomalá intravenózna aplikácia toto riziko podstatne znižuje. Občas sa vyskytuje nauzea a bolesti hlavy, prípadne neurotoxicita a nefrotoxicita.

Aciklovir sa uplatňuje v liečbe **infekcií vírusmi herpes simplex, varicella zoster, vírusom Epstein-Barrovej** a obmedzene aj cytomegalovírusmi. Používa sa profylakticky u imunokompromitovaných pacientov ohrozených herpetickou infekciou. V prípade hrozacej infekcie herpes zoster alebo encefalitídy sa podáva intravenózne. **Lokálne** sa aplikuje v liečbe kožnej (najčastejšie pery) alebo očnej (rohovka) infekcie vírusmi herpes simplex.

Valaciklovir

Valaciklovir je **analógom acikloviru** s podstatne zvýšenou biologickou dostupnosťou. Pridanie valínu uľahčilo resorpciu a vďaka tomu sa v organizme dosahujú vyššie koncentrácie uvoľneného acikloviru. Jeho využitie je v liečbe **infekcií vírusmi herpes simplex** v oblasti pohlavných orgánov.

Ganciklovir

Ganciklovir ma takmer 100-násobne vyšší virostatický účinok na cytomegalovírusové infekcie. Aj preto sa používa najmä na liečbu život-ohrozujúcich infekcií cytomegalovírusmi, a to najmä u imunokompromitovaných pacientov. Aplikuje sa vo forme **intravenózne** infúzie. K **nežiaducim účinkom** patrí najmä porucha krvotvorby (leukopénia, trombocytopénia), bolesti hlavy, bolesti brucha, psychické zmeny a riziko karcinogenity.

Penciklovir a famciklovir

Penciklovir je veľmi podobný z hľadiska účinnosti acikloviru. I on má slabú schopnosť rezorpcie, preto sa častejšie aplikuje vo forme prekursora **famcikloviru**. Po odštiepení esterickej skupiny famcikloviru sa tento mení oxidačným procesom na penciklovir, čo je vlastná účinná látka. Podobne ako aciklovir má penciklovir vysokú afinitu k vírusovej tymidínkináze, ktorej pôsobením sa mení na aktívny **penciklovir-trifosfát**. Nakoľko sa penciklovir-trifosfát podobá svojou štruktúrou substrátu vírusovej polymerázy (nukleotidu dGTP), jeho prítomnosť brzdí elongáciu vírusovej DNA a tým ďalšie množenie vírusu. Jeho aktivita je dlhšia vďaka udržiavaniu relatívne vysokých vnútrobunkových koncentrácií. Famciklovir sa výborne vstrebáva a biologická dostupnosť dosahuje vyše 80 %. Vylučuje sa najmä obličkami.

Uplatnenie oboch prípravkov je najmä v liečbe **herpetických infekcií**, kde bráni rozvoju nových lézií, diseminácii a zároveň skracuje proces hojenia. Okrem toho **znižuje postinfekčnú neuralgiu** typickú pre infekcie herpes zoster. Účinnosť na cytomegalovírusové infekcie je minimálna.

Foskarnet

Foskarnet ako nenukleozidový **analóg pyrofosfátu** sa viaže na špecifické pyrofosfátové miesto vírusovej DNA. Na rozdiel od ostatných inhibítorov sa nevyžaduje jeho fosforylácia. Používa sa pri **t ťažkých herpetických infekciách**, ktoré sú **rezistentné na aciklovir**, prípadne pri infekciách **cytomegalovírusom rezistentným na ganciklovir**. Jeho širšie použitie je limitované pomerne **výraznými nežiaducimi účinkami**, medzi ktoré patrí poškodenie obličiek, hypokalcémia, alergie, nauzea a zvracanie.

Cidofovir

Cidofovir sa používa len na liečbu infekcií vírusmi herpes simplex **rezistentných** na aciklovir a na liečbu retinitídy u imunokompromitovaných pacientov spôsobenú cytomegalovírusom rezistentným na ganciklovir a foskarnet.

7.3.6 Inhibítory neuraminidázy

Vírusová neuraminidáza (**sialidáza**) je jedným z troch transmembránových glykoproteínov, ktoré sú zakódované v genóme vírusu chrípky. Infekcia týmito RNA vírusmi začína naviazaním vírusového hemaglutinínu na zvyšky kyseliny neuramínovej (sialovej) buniek hostiteľa. Následne sa vírusové častice dostávajú do bunky procesom endocytózy. Endozóm sa v bunke acidifikuje influxom protónu vodíka (H^+) prostredníctvom ďalšieho

vírusového proteínu – *M2 iónového kanálu*. Napomáha to rozpadu vírusovej štruktúry a vstupu RNA do jadra bunky hostiteľa, kde sa spustí cyklus vírusovej replikácie. Nové replikované virióny unikajú z bunky hostiteľa tak, že „pučia“ z membrány. **Vírusová neuraminidáza** celý tento proces podporuje tým, že **zosilňuje väzbu medzi časticami vírusového plášťa a kyselinou sialovou na membráne buniek hostiteľa**.

Inhibítory neuraminidázy (**zanamivir** a **oseltamivir**) sú účinné proti vírusom chrípky A aj B. Používajú sa v skorých štádiách infekcie alebo v rámci prevencie v prípade, kedy nie je možné očkovanie. **Zanamivir** je dostupný ako prášok na inhaláciu, nakoľko jeho vstrebávanie z tráviaceho traktu je veľmi slabé. **Oseltamivir** ako prekurzor oseltamivir karboxylátu má po perorálnom podaní podstatne vyššiu biologickú dostupnosť (takmer 80%). Aj preto sa v jeho prípade preferuje perorálna aplikácia. Metabolizuje sa v pečeni esterázami na aktívny metabolit. Eliminácia prebieha glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou v obličkách. Oseltamivir sa v súčasnosti skladuje aj za účelom zmiernenia dôsledkov prasačej chrípky vyvolanej vírusom H1N1. Významne skracuje trvanie a zmierňuje priebeh chrípky.

K **nežiaducim účinkom** týchto látok patria gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, zvracanie, dyspepsia a hnačky). Inhalačné prípravky zanamiviru sprevádzajú nežiaduce účinky podstatne zriedkavejšie a okrem vyššie uvedených sa môže objaviť bronchospazmus.

7.3.7 Inhibítory rozpadu vírusového plášťa

Do skupiny inhibítorov rozpadu vírusového plášťa, t.j. penetrácie do buniek hostiteľa, patrí jedno z najstarších virostatík – **amantadín**. Ide o účinný blokátor vírusového iónového kanála M2, čím sa zabráni rozpadu vírusového plášťa. Pôsobí proti vírusu chrípky A (RNA vírus), avšak voči vírusu chrípky B nemá žiadnu účinnosť. Do tejto skupiny liekov patrí aj novší prípravok **rimantadín**, ktorý má podobné vlastnosti ako amantadín. Ak sa podáva v skorom štádiu chrípky A, bráni rozvoju infekcie, zmierňuje príznaky a skracuje jej trvanie.

Amantadín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva. Ľahko preniká aj do sekrétov (napr. slín) a väčšina sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami. Využívať sa dá aj inhalačná aplikácia. Nežiaduce účinky sú zriedkavé a väčšinou menej závažné. Patria k nim závraty, nespavosť a poruchy reči, ale aj príznaky zo strany tráviaceho traktu. V prípade rimantadínu sa môže objaviť aj agitovanosť, kŕče, menej často halucinácie a delírium.

7.3.8 Biofarmaceutiká a imunomodulačné látky

V rámci imunomodulačnej liečby sa v boji proti vírusovým infekciám používajú najmä preparáty imunoglobulínov, interferóny a monoklonálne protilátky. Aj preto sa niekedy takáto forma liečby označuje ako biologická.

Imunoglobulíny

Koncentráty imunoglobulínov obsahujú protilátky proti vírusom, ktoré sú prítomné v populácii. Protilátky smerujú proti vírusovému obalu a môžu neutralizovať niektoré vírusy tým, že zabránia ich prichyteniu na bunku hostiteľa. V prípade použitia pred nástupom

znakov a príznakov ochorenia dokážu zmierniť alebo dokonca aj predísť osýpkam, hepatitíde, besnote ako aj poliomyelitíde. **Hyperimúnný globulín**, ktorý je špecifický voči určitým vírusovým časticiam, sa používa proti hepatitíde B, varicella zoster a besnote.

Z hľadiska mechanizmu účinku je veľmi podobný imunoglobulínom **palivizumab**. Ide o monoklonálnu protilátku proti glykoproteínu prítomnému na povrchu **respiračného syncytiálneho vírusu (RSV)**. Používa sa vo forme intramuskulárnej injekcie na prevenciu infekcie týmto vírusom.

Interferóny

Interferóny predstavujú skupinu indukovateľných proteínov, ktoré sú syntetizované bunkami cicavcov. V súčasnosti sa komerčne vyrábajú pomocou DNA rekombinantnej technológie. Delia sa najmenej na tri skupiny – interferón α , β a γ a uplatňujú sa v raste a regulácii buniek a v ovplyvnení imunitných odpovedí. **Interferón γ** (označuje sa aj ako imunitný interferón) je tvorený najmä T-lymfocytmi v rámci imunologickej odpovede na vírusové aj nevírusové antigény (t.j. aj baktérie a ich produkty, riketsie, protozoá, hubové polysacharidy a celý rad polymérových chemikálií a cytokínov). **Interferóny α a β** sú tvorené B a T lymfocytmi, makrofágmi a fibroblastmi ako odpoveď na prítomnosť vírusov a cytokínov.

Interferóny sa viažu na špecifické **gangliozidové receptory** na membránach hostujúcich buniek. Následne indukujú tvorbu enzýmov v ribzómoch buniek hostiteľa, ktoré **inhibujú expresiu vírusovej mRNA** na vírusové proteíny, čo vedie k **zastaveniu replikácie vírusov**. Majú široké spektrum účinku a v podmienkach *in vitro* inhibujú replikáciu väčšiny vírusov. Po intravenóznom podaní je ich polčas relatívne krátky (2-4 hodiny). Neprechádzajú cez hematoencefalickú bariéru.

Interferón α -2a sa používa v liečbe **hepatitídy B** a **Kaposiho sarkómu sprevádzajúceho AIDS**, ale aj v liečbe trichocelulárnej leukémie a kožného T-bunkového lymfómu. **Interferón α -2b** sa používa na liečbu **hepatitídy C**. Interferóny môžu predchádzať šíreniu herpes zoster u pacientov s malígnymi nádormi. Prípravky interferónu konjugovaného s polyetylénglykolom (**pegylovaný interferón**) majú dlhší plazmatický biologický polčas.

K **nežiaducim účinkom**, ktoré sú pomerne časté, patria **chrípkové príznaky** ako horúčka, malátnosť, bolesti hlavy a svalov. Opakované injekcie spôsobujú chronické vyčerpanie. Objaviť sa môže aj potlačenie funkcie kostnej drene, kožný výsev, vypadávanie vlasov a poruchy funkcií kardiovaskulárneho systému, pečene a štítnej žľazy.

Ďalšie imunomodulanciá

K ďalším látkam, ktoré dokážu ovplyvniť imunologickú odpoveď organizmu na vírusovú infekciu, patria imunomodulačné látky ako **inozín pranobex** (metizoprinolón) a **ribavirín** (tribavirin).

Metizoprinolón potenciuje syntézu proteínov v imunitných bunkách a inhibuje proteosyntézu vírusov. Dochádza tým k spomaleniu až zastaveniu replikácie vírusov, k výraznejšej syntéze interleukínov a normalizácii imunitných funkcií, ktoré boli narušené vírusovou infekciou. Výhodou je, že účinná látka je telu vlastná, t.j. nemá nepriaznivé pôsobenie na hostiteľa. Zároveň nedochádza ani k rozvoju rezistencie u vírusov. Z hľadiska

účinnosti sa dá porovnať s aciklovirom – pôsobia pri súčasnom podaní synergicky. Jeho využitie je najmä pri terapii rekurentných vírusových infekcií (**recidivujúce herpetické infekcie**, recidivujúce kondylómy, cytomegalovírusové infekcie a infekcie Epstein-Barrovej vírusom).

Ribavirín je syntetický nukleozid, ktorý sa svojou štruktúrou podobá guanozínu. Mechanizmus jeho pôsobenia spočíva v zmene zásoby vírusových nukleotidov alebo v narušení syntézy vírusovej mRNA. Keďže dokáže inhibovať celý rad DNA a RNA vírusov, vrátane viacerých, ktoré spôsobujú **vírusové ochorenia dolných dýchacích ciest**, aplikuje sa vo forme aerosolu. V tabletovej forme sa môže podávať u pacientov s infekciou **respiračným syncytiálnym vírusom** (RNA paramyxovírus). Účinný je aj v liečbe **hepatitídy C**, ako aj **horúčky Lassa** (závažná infekcia arenavírusom), pri ktorej znižuje mortalitu z pôvodných troch štvrtín pacientov na necelú desatinu.

Kontrolné otázky a úlohy

- Ktoré antivirotiká sa používajú v liečbe infekcie HIV?
- V čom spočíva výhoda kombinácie inhibítorov reverznej transkriptázy a inhibítorov proteázy v liečbe infekcie HIV?
- Aké sú mechanizmy účinku antivirotik? Uveďte vždy aj príklady!
- Aké sú možnosti liečby hepatitídy B?
- Aké sú možnosti liečby infekcie Herpes simplex a Herpes zoster?
- Popíšte možnosti využitia interferónov v liečbe vírusových infekcií!

8. Antiprotozoárne liečivá

Prvoky (*Protozoa*) sú jednobunkové eukaryotické mikroorganizmy, ktoré osídľujú prakticky všetky obývané aj neobývané oblasti. Vo všeobecnosti sa môžu klasifikovať na základe spôsobu ich pohybu do štyroch hlavných skupín: *amoebae*, *flagellatae*, *sporozoa* a *ciliatae*. Prvoky majú rozdielny spôsob prijímania potravy, pričom mnohé z nich sú typickými parazitmi. Niektoré majú veľmi zložitý životný cyklus, v ktorého priebehu vystriedajú viacerých hostiteľov. Prvoky spôsobujú u ľudí i zvierat obrovské množstvo ochorení. V tabuľke 8.1 sú uvedené niektoré klinicky významné prvoky aj s ochoreniami, ktoré spôsobujú, a najvýznamnejšími možnosťami liečby.

Tab. 8.1: Najvýznamnejšie protozoárne infekcie a ich liečba

Patogénny prvok	Ochorenie	Najbežnejšia liečba
Amoebae (améby)		
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amébová dyzentéria	Metronidazol, tinidazol, diloxanid
Flagellatae (bičíkovce)		
<i>Trypanosoma brucei</i>	Spavá choroba	Suramín, pentamidín, melarsoprol, eflornitín, nifurtimox
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagasova choroba	Nifurtimox, benzindazol
<i>Leishmania tropica</i>	Kala-azar	Stiboglukonát sodný, amfotericín, izetionát pentamidínu
<i>Leishmania donovani</i>	Chiclerov vred	
<i>Leishmania mexicana</i>	Espundia	
<i>Leishmania braziliensis</i>	Orientálna bolesť	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginitída	Metronidazol, tinidazol
<i>Gardia intestinalis</i>	Hnačka, tuková stolica	Metronidazol, tinidazol, mepakrín
Sporozoa (spórovce)		
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malígna trojdňová malária	Amodiachín, artemisinin a deriváty, atovaquon, chlorochín, klindamycín, dapson, doxycyklín, lumefantrín, mefochín, primachín, proguanil, pyrimetamín, chinín, sulfadoxín, tafenočin a tetracyklín
<i>Plasmodium vivax</i>	Benígna trojdňová malária	
<i>Plasmodium ovale</i>	Benígna trojdňová malária	
<i>Plasmodium malariae</i>	Štvordňová malária	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalitída, vrodené malformácie, očné choroby	Pyrimetamín-sulfadiazín
Ciliatae a ostatné (riasinkovce)		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) – patrí medzi huby	Pneumónia	Kotrimoxazol, atovaquon, izetionát pentamidínu

Napriek tomu, že organizmus má celý rad mechanizmov ako sa brániť voči parazitom, parazity dokázali nájsť také spôsoby, ktorými sa týmto obranným imunitným mechanizmom vyhnúť. Patrí k nim napríklad schopnosť penetrovat' do buniek, kde sú chránené pred pôsobením protilátok hostiteľa. Práve prvoky sú touto vlastnosťou typické: plazmódiá penetrujú do červených krviniek, leišmánie infikujú makrofágy, trypanozómy vstupujú do rôznych buniek. Organizmus sa proti tomu bráni zvýšeným uvoľňovaním cytokínov z cytotoxických CD8⁺ T-lymfocytov a T_H1 lymfocytov, ako sú interleukín-2, tumor nekrotizujúci faktor (TNF)- α a interferón- γ . Tieto cytokíny aktivujú makrofágy, ktoré zabíjajú intracelulárne patogény. Odpovede spôsobené cestou T_H1 môžu byť utlmené pôsobením cytokínov produkovaných T_H2 lymfocytmi (napr. transformujúci rastový faktor- β , interleukín-4 a interleukín-10). Zistilo sa, že niektoré vnútrobunkové parazity sú schopné ovplyvniť rovnováhu T_H1/T_H2 v prospech T_H2, čo spôsobí utlmenie obranyschopnosti voči invadujúcim parazitom. Príkladom je zvýšená produkcia transformujúceho rastového faktora- β po invázii leišmánií do makrofágov alebo uvoľňovanie interleukínu-10 po infikovaní T-buniek, B-buniek a makrofágov trypanozómami.

Odlíšny spôsob boja s imunitným systémom hostiteľa si vyvinula *Toxoplasma gondii*. Hoci konečným hostiteľom tohto prvoka je mačka, človek sa môže stať medzihostiteľom, v ktorom sa objavujú asexuálne formy tohto parazita. *T. gondii* infikuje u človeka celý rad buniek a má veľmi virulentné replikačné štádium. Aby však hostiteľ prežil, samotný parazit stimuluje produkciu interferónu- γ , ktorého úlohou je modulácia bunkovej odpovede hostiteľa a encystácia parazita v tkanive. Poznajúc tieto mechanizmy sa otvárajú nové možnosti najmä biologickej liečby protozoárnych infekcií, t.j. používanie rôznych analógov, prípadne antagonistov cytokínov.

8.1 Antimalariká

Malária je spôsobená parazitmi, ktoré patria do rodu *Plasmodium*. Človek môže byť infikovaný štyrmi hlavnými druhmi: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* a *Plasmodium malariae*. Vektorom (prenášačom) je samička komára *Anopheles*, ktorý sa množí v močariskách a v stojatej vode. Malária patrí aj v súčasnosti k ochoreniam s najvyššou mortalitou na svete.

Typickými príznakmi rozvinutej malárie sú horúčka, triaška, bolesti kĺbov, bolesti hlavy, opakované zvracanie, generalizované kŕče a kóma. Príznaky sa objavujú už priebehu 7-9 dní od uštipnutia infikovaným komárom. K najnebezpečnejšej forme patrí infekcia *P. falciparum*.

Napriek tomu, že sa v minulom storočí podarilo eradikovať maláriu vo viacerých krajinách, Svetová zdravotnícka organizácia sa snaží dosiahnuť jej globálnu eradikáciu. Využíva na to vysoko-účinné antimalariká ako aj účinné reziduálne insekticídy. Eradikácii však bráni rastúci výskyt rezistencie plazmódii na antimalariká ako aj komárov na insekticídy. Aj preto sa v súčasnosti opäť začala zvyšovať incidencia malárie aj v tých krajinách, kde už bola pod kontrolou. Zároveň s rozvojom dopravy a postupným otepľovaním klímy sa riziko importu, resp. následného šírenia zvyšuje aj v európskych krajinách.

8.1.1 Životný cyklus plazmódii

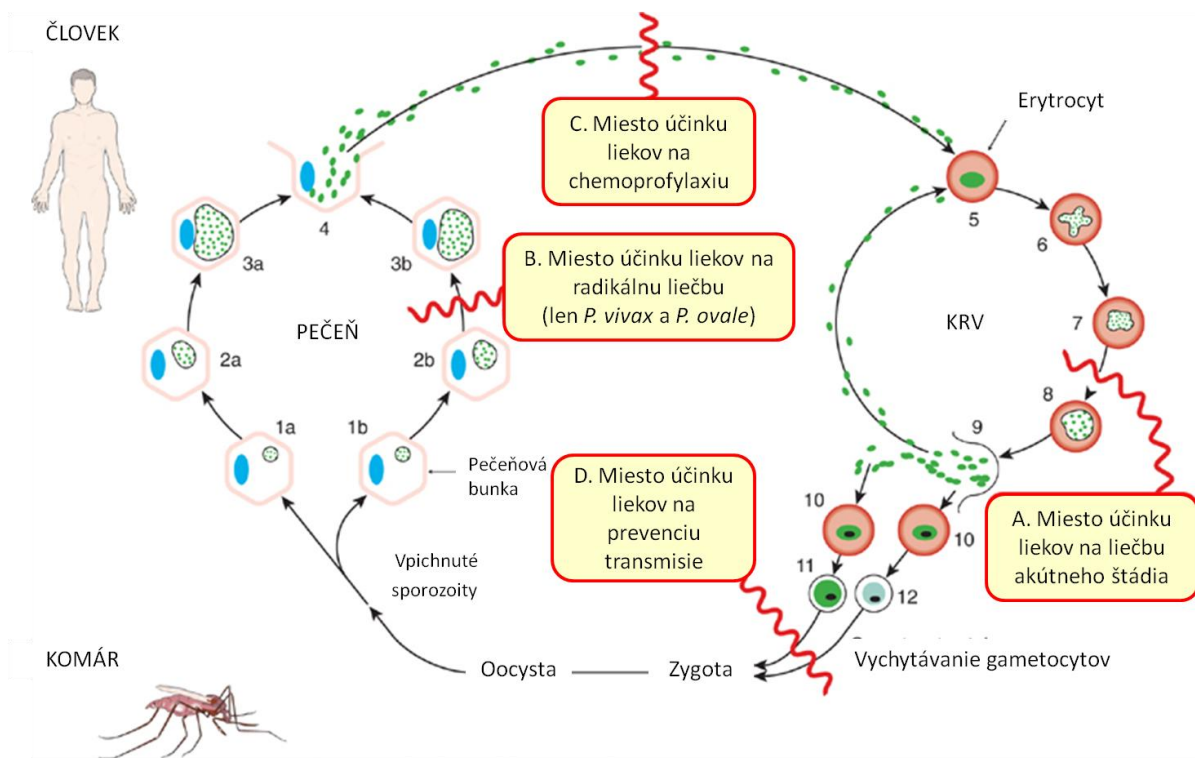
Konečným hostiteľom plazmódii je komár. Úlohou človeka je zabezpečiť parazitom, aby sa nainfikovalo viac komárov a zabezpečila sa tak ďalšia pohlavná generácia v tele komára. Životný cyklus plazmódia pozostáva z pohlavného cyklu (prebieha v tele samičky komára *Anopheles*) a nepohlavného cyklu (prebieha v tele človeka). Životný cyklus je schematicky znázornený na obr. 8.1.

Malária sa v závislosti od druhu plazmódia prejavuje nasledovne:

- ***P. falciparum*** – jeho erytrocytárny cyklus trvá u človeka 48 hodín a spôsobuje malígnu trojdňovú (terciárnu) maláriu – horúčka sa objavuje približne každý tretí deň. Ide o najťažšiu formu malárie, ktorá nezriedka končí fatálne. Plazmódia indukujú na infikovaných bunkách adhézne molekuly, čo vedie k priľnutiu na neinfikované červené krvinky za vzniku zhlukov (roziat), ktoré následne adherujú k stene ciev a upchávajú mikrocirkuláciu. Vedie to k orgánovej dysfunkcii, zlyhaniu obličiek až

k encefalopatii (mozgová malária). *P. falciparum* nemá exoerytrocytárne štádium, preto po vyliečení akútneho erytrocytárneho štádia sa relapsy nevyskytujú.

- *P. vivax* spôsobuje benígnu trojdňovú maláriu. Ide o menej závažnú formu malárie, ktorá sa končí smrťou len zriedkavo. Exoerytrocytárne formy môžu perzistovať v pečeni niekoľko rokov a vedú k relapsom.
- *P. ovale* má 48 hodinový cyklus ako aj exoerytrocytárne štádium. Maláriu spôsobuje v súčasnosti len zriedkavo.
- *P. malariae* má ako jediné plazmódium až 72 hodinový cyklus. Aj preto spôsobuje štvordňovú maláriu (quartana). Rovnako ako *P. falciparum* nemá exoerytrocytárny cyklus.



Obr. 8.1: Životný cyklus plazmódií a miesta účinku antimalariík (upravené podľa Rang et al., 2011). Znáznorený je pred-erytrocytárny a exoerytrocytárny cyklus v pečeni a erytrocytárny cyklus s krvou: **1a** Vstup sporozoitu do pečeňovej bunky (parazit je znázornený ako malý krúžok s bodkami a jadro pečeňovej bunky jemodrá ovál). **2a** a **3a** Vývoj schizontu v pečeňovej bunke. **4** Prasknutie pečeňovej bunky a uvoľnenie merozoitov (niektoré môžu opäť vstúpiť do pečeňovej bunky a zmeniť sa na pokojové formy parazita-hypnozoity). **5** Vstup merozoitov do červenej krvinky. **6** Trofozoit v červenej krvinke. **7** a **8** Vývoj schizontu v červenej krvinke. **9** Prasknutie červenej krvinky a uvoľnenie merozoitov, z ktorých väčšina napadne ďalšie červene krvinky. **10-12** Vstup merozoitov do červených krviniek a vývoj samčích a samičích gametocytov. **1b** Pokojová forma parazitu v pečeni (hypnozoit). **2b** a **3b** Rast a množenie hypnozoitov. Miesta účinku antimalariík sú nasledovné: **A** Lieky na liečbu akútneho štádia (nazývajú sa aj „krvné schizontocídy“ alebo „lieky na supresívnu alebo klinickú liečbu“). **B** Lieky ktoré ovplyvňujú exoerytrocytárne hypnozoity a ich výsledkom je „radikálna liečba“ *P. vivax* a *P. ovale*. **C** Lieky ktoré blokujú spojenie medzi exoerytrocytárnym a erytrocytárnym štádiom ochorenia – používajú sa v rámci chemoprophylaxie (kauzálna profylaktiká) a prevencie rozvoja malarických záchvatov. **D** Lieky, ktoré predchádzajú transmisii (prenosu), a tým aj nárastu ľudského rezervoáru ochorenia.

V rámci prevencie pred infikovaním sa cestovateľom do oblastí s výskytom malárie odporúča používať také ochranné prostriedky, ktoré bránia uštipnutiu komárom. Patria k nim rôzne repelenty počas dňa i v noci (počas spánku), oblečenie zakrývajúce väčšinu tela ako aj siete nad posteľ (moskytiéry), ktoré môžu byť napustené insekticídmi (napr. permetrinom).

Farmakoterapia malárie je rôzna v závislosti od toho, aký cieľ sa snažíme dosiahnuť. Antimalariká sa môžu používať profylakticky v rámci chemoprevencie malárie, na liečbu akútnych záchvatov malárie, na radikálnu liečbu, resp. na zabránenie transmisii (prenosu malárie na komára).

8.1.2 Lieky na liečbu akútnych záchvatov

Na liečbu krvných akútnych záchvatov malárie sa používajú krvné schizontocídy (miesto účinku A na obr. 8.1). Výsledkom je väčšinou aj supresívny alebo celkový liečebný (kuratívny) účinok. Pôsobia na erytrocytárne formy plazmódii. V prípade *P. falciparum* a *P. malariae*, ktoré nemajú exoerytrocytárne formy, majú zároveň aj kuratívny účinok. Ak však použijeme tieto prípravky na liečbu záchvatu pri infekcie *P. vivax* a *P. ovale*, dôjde len k ich supresii, nakoľko exoerytrocytárne formy môžu neskôr opäť vyvolať relaps ochorenia.

Do tejto skupiny radíme:

- **artemisinín** a podobné látky, ktoré sú odvodené od čínskej rastliny *qing hao*. Používajú sa najmä v kombinácii s inými liekmi,
- chinolín-metanolové deriváty, (napr. **chinín** a **meflochin**) a rôzne 4-aminochinolíny (napr. **chlorochín**),
- látky, ktoré interferujú so syntézou kyseliny listovej (napr. **dapson**) alebo s jej účinkom (napr. **pyrimetamín** a **proguanil**),
- **atovaquon**, ktorý inhibuje funkcie mitochondrií.

Tieto lieky sa používajú veľmi často v rôznych kombináciách, čím sa zvyšuje účinnosť aj u rezistentných plazmódii. Okrem nich sa môžu využívať aj niektoré antibiotiká, ako napríklad **doxycyklín** a **klindamycín** (viac o nich je uvedené v príslušnej kapitole o antibiotikách). Pri ich používaní v kombinácii s inými antimalarikami vykazujú vlastný antiprotozoárny účinok, ale uplatňuje sa aj ich antibakteriálne pôsobenie v rámci ovplyvnenia sprievodných infekcií.

8.1.3 Lieky s radikálnym kuratívnym účinkom

Tkanivové schizontocídy sú látky, ktoré spôsobujú radikálne vyliečenie a eradikáciu *P. vivax* a *P. ovale* z pečňových buniek (miesto účinku B na obr. 8.1). Toto pôsobenie majú len 8-aminochinolíny (napr. **primachín** a **tafenočin**). Okrem schizontocídneho účinku ničia aj gametocyty, a tým predchádzajú šíreniu infekcie.

8.1.4 Lieky na chemoprofylaxiu malárie

Lieky používané na chemoprofylaxiu malárie sa niekedy označujú aj ako tzv. **kauzálne profylaktiká**. Ich úlohou je blokovat' prepojenie medzi exoerytrocytárnym a erytrocytárnym štádiom, a tým predchádzať rozvoju záchvatov malárie. V súčasnosti dostupné lieky neumožňujú realizovať skutočnú kauzálnu profylaxiu, t.j. predchádzať vstupu

sporozoitov do hostiteľa. Je možné, že v budúcnosti sa podarí vyvinúť dostatočne účinnú vakcínu, ktorá by takúto profylaxiu umožňovala. Prevencia klinických záchvatov spočíva v zabíjaní parazitov pri opustení pečeneých buniek po ukončení pred-erytrocytárneho štádia (miesto účinku C na obr. 8.1). K liekom, ktoré sa využívajú pre tento účel, patria najmä deriváty **artemisinínu**, **chlorochín**, **lumefantrín**, **meflochín**, **proguanil**, **pyrimetamín**, **dapson** a **doxycyklín**. Často sa používajú v rámci kombinovanej terapie.

Chemoprofylaktiká sa podávajú tým osobám, ktoré plánujú vycestovať do oblastí s endemickým výskytom malárie. Aplikácia by sa mala začať najmenej 1 týždeň pred termínom vycestovania, pokračovať by sa malo počas celého pobytu ako aj mesiac po návrate. Ani jeden z chemoprofylaktických režimov však nezaručuje 100 % ochranu pred infikovaním. Okrem toho je chemoprofylaxia spojená s výskytom nežiaducich účinkov, ako aj komplikovanými preventívnymi režimami spojenými s užívaním rôznych liekov v rôznom čase. Toto všetko môže ovplyvniť *compliance* cestovateľov, a tým aj zvýšiť riziko zlyhania ochrany pred maláriou. Preventívne režimy bývajú **krátkodobé**, ktoré trvajú niekoľko týždňov (**atovoquon** + **proguanil** alebo **doxycyklín**) alebo **dlhodobé**, ktoré trvajú niekoľko mesiacov až týždňov (najčastejšie **chlorochín** + **proguanil** alebo **atovoquon** + **proguanil**).

8.1.5 Lieky na prevenciu transmisie

Je známe, že niektoré lieky (napr. **primachín**, **proguanil** a **pyrimetamín**) sú schopné **zničiť aj gametocyty** (miesto účinku D na obr. 8.1). Tento efekt je spojený s preventívnym účinkom na prenos parazita z človeka na komára, a tým sa likviduje ľudský zdroj šírenia infekcie. Na tento účinok sa však samostatne väčšinou nepoužívajú a ide skôr o sprievodný jav pri aplikácii z iných dôvodov.

8.1.6 Farmakologické vlastnosti vybraných antimalariík

Ako uvádzame vyššie, na ovplyvnenie rôznych štádií v rámci parazitického cyklu sa používajú rozličné lieky. Ich využitie vyplýva z mechanizmu ich pôsobenia, ktoré sa líši v cieľových štruktúrach. Prehľadne sú zhrnuté v tabuľke č. 8.2.

Tab. 8.2: Mechanizmus účinku antimalariík

Organela plazmódia	Cieľ	Chemická skupina	Prípravky
Cytozól	Inhibícia alebo antagonizmus metabolismu kyseliny listovej	Diaminopyridíny Biguanidy Sulfóny Sulfónamidy	Pyrimetamín Proguanil Dapson Sulfadoxín
Mitochondria	Blokáda elektrónového transportu a produkcie energie	Hydroxynaftochinóny	Atovaquon, tafenochín, pyridóny
Apikoplast	Blokáda syntézy proteínov	Tetracyklíny a iné	Azitromycín, doxycyklín, klindamycín a iné
Tráviaca vakuola	Inhibícia detoxifikácie hému	Chinolóny Arylaminoalkoholy	Chlorochín, amodiachín, meflochín, chinín Lumefantrín
Membrána	Inhibícia ATPázy závislej na Ca^{2+}	Laktóny seskviterpénu	Deriváty artemisinínu

Chlorochín a amodiachín

Chlorochín patrí do skupiny **4-aminochinolínov** a v liečbe malárie sa používa už vyše 70 rokov. Pôsobí ako **krvný schizontocíd** (miesto účinku A na obr. 8.1) na erytrocytárne formy všetkých štyroch plazmódii (okrem prípadov rezistencie). Na sporozoity, hypnozoity a gametocyty nepôsobí. Pri neutrálnom pH je neionizovaný, a preto sa ľahko dostáva do lyzozómov plazmódii. V lyzozóme sa vďaka kyslému pH protonizuje a stáva sa nepriestupný cez semipermeabilnú membránu. Vede to k hromadeniu chlorochínu v parazite. Mechanizmus účinku spočíva v **inhibícii polymerázy hému**, ktorá polymerizuje voľný (a toxický) hém na hemozín. Zvýšené vnútrobunkové hladiny hému spôsobujú toxické poškodenie parazitu – hém bráni využívaniu aminokyselín z proteolýzy hemoglobínu. Okrem malárie sa chlorochín využíva aj v liečbe reumatoidnej artritídy ako „chorobu-modifikujúce antireumatikum“.

V mnohých krajinách s endemickým výskytom *P. falciparum* sa v priebehu používania chlorochínu postupne vyvinula **rezistencia** na tento inak veľmi účinný liek. Je to dôsledkom **zvýšeného efluxu lieku** z parazitárnych vakuol, ku ktorému dochádza kvôli mutáciám génov exprimujúcich transportérové proteíny (proteíny efluxnej pumpy) v plazmódii. Rezistencia na chlorochín sa objavuje aj v prípade infekcie *P. vivax*.

Aplikácia chlorochínu je väčšinou **perorálna**, ale pri liečbe akútnych ťažkých záchvatov malárie spôsobenej *P. falciparum* sa môže zvoliť aj **parenterálne podanie** (intramuskulárne, subkutánne alebo pomalé intravenózne podanie). Z tráviaceho traktu sa výborne resorbuje a distribuuje do tkanív. Koncentruje sa v napadnutých erytrocytoch, pričom voľná báza sa vychytáva tráviacimi vakuolami plazmódii. V nich dochádza k narušeniu metabolizácie hemoglobínu. Chlorochín podlieha pečenej metabolizmu a vylučuje sa obličkami (70 % v nezmenenej forme a 30 % vo forme metabolitov). Biologický polčas je veľmi dlhý vďaka pomalému uvoľňovaniu z buniek.

K navýznamnejším **nežiaducim účinkom** patrí nauzea, zvracanie, závraty, neostré videnie, bolesti hlavy, urtikária. Prejavujú sa najmä pri liečbe akútnych záchvatov malárie. Vyššie dávky môžu viesť k retinopatii a strate sluchu. Rýchle intravenózne podanie väčšieho množstva chlorochínu môže mať nepriaznivé kardiovaskulárne dôsledky (hypotenzia až fatálne arytmie). Pri použití v rámci chemoprophylaxie sú vedľajšie účinky relatívne zriedkavé. Aplikácia tehotným ženám sa považuje za bezpečnú.

Amodiachín má účinky veľmi podobné chlorochínu, avšak z dôvodu rizika agranulocytózy bol pred časom stiahnutý z používania. V súčasnosti nastáva (z dôvodu rastúcej rezistencie na chlorochín) renesancia v jeho používaní.

Chinín

Chinín je metanolový derivát chinolónu pochádzajúci z chinínovníka. Na liečbu horúčky sa v Európe používa už od 16. storočia. Ide o **krvný schizontocíd**, ktorý pôsobí voči **erytrocytárnym formám** všetkých štyroch plazmódii (miesto účinku A na obr. 8.1). Na exoerytrocytárne formy ani na gametocyty *P. falciparum* nepôsobí. Mechanizmus účinku je zhodný s chlorochínom, hoci jeho koncentrácia v parazitoch nie je taká vysoká. Chinín sa v súčasnosti používa ako hlavné liečivo na zvládnutie malárie spôsobenej *P. falciparum*, ktoré je rezistentné na chlorochín. Chinín však **pôsobí aj na organizmus hostiteľa**, kde spôsobuje tlmivý účinok na srdce a mierny oxytocínový účinok na tehotnú maternicu. Mierne blokuje

neuromuskulárny prenos a má aj mierne antipyretické pôsobenie. Začína sa objavovať opäť aj **rezistencia**, ktorá je spôsobená **zvýšenou expresiou efluxných púmp** na membráne plazmódií.

Podobne ako chlorochín, aj chinín sa veľmi dobre vstrebáva z tráviaceho traktu, preto sa preferuje jeho **perorálna** aplikácia (najčastejšie v 7-dňovom cykle). Pri ťažších formách infekcií spôsobených *P. falciparum* sa môže voliť aj **pomalá intravenózna aplikácia**. Bolusové podanie vyšších dávok intravenóznou infúziou môže viesť k rozvoju srdcových arytmií. Biologický polčas chinínu je 10 hodín a po metabolizácii v pečeni sa z tela vylúči obličkami vo forme metabolitov približne do 24 hodín.

Medzi hlavné **nežiaduce účinky** patrí horšia perorálna *compliance* pre horkú chuť a časté nevoľnosti a zvracanie. Pri prekročení plazmatických hladín nad 30-60 $\mu\text{mol/l}$ sa môže objaviť tzv. **cinchonizmus** (nauzea, zvracanie, závraty, tinitus, bolesti hlavy a neostré videnie). Vysoké hladiny môžu viesť aj k hypotenzii, srdcovým arytmiám a ťažkým poruchám CNS (delírium, kóma). K menej častým vedľajším účinkom patrí potlačenie činnosti kostnej drene (trombocytopenia) a alergické prejavy. Nakoľko zvyšuje uvoľňovanie inzulínu, pacienti liečení chinínom môžu mať znížené hladiny glykémie (prispieva tomu aj spotreba glukózy samotnými parazitmi). Tento fakt môže sťažovať diferenciálne diagnostické odlišenie kómy spôsobenej hypoglykemiou, resp. cerebrálnou maláriou. Veľmi zriedkavým dôsledkom liečby malárie chinínom, resp. jeho neindikovaná aplikácia, môžu viesť k horúčke spojennej s akútnou hemolýzou a zlyhaním obličiek.

Meflochín

Meflochín je **krvný schizontocíd**, ktorý úspešne zabíja *P. vivax* a *P. falciparum*. Nepôsobí však na pečenné formy parazitov, preto v prípade infekcie *P. vivax* by po liečbe meflochínom mala nasledovať liečba primachínom, ktorý eradikuje hypnozoity. **Mechanizmus účinku** meflochínu je podobný chinínu a veľmi často sa kombinuje s pyrimetamínom. Ojedinele sa objavuje aj **rezistencia** na meflochín (najmä v juhovýchodnej Ázii), ktorej príčinou je zvýšená **expresia efluxných transportérov**.

Po rýchlej absorpcii z tráviaceho traktu nastupuje jeho účinok relatívne pomaly, ale pretrváva veľmi dlho. Dôvodom je extrémne **dlhý biologický polčas** (až 30 dní), podmienený enterohepatálnym obehom ako aj uskladnením v tkanivách a pomalou elimináciou.

Pri **perorálnej liečbe** akútnych záchvatov spôsobuje pomerne často gastrointestinálne ťažkosti. Okrem toho môže viesť k prechodným príznakom zo strany CNS (závraty, zmätenosť, dysfória a nespavosť), poruchám prevodového systému v srdci, či kožným komplikáciám. Meflochín môže vyvolať v ojedinelých prípadoch aj neuropsychiatrické reakcie. **Kontraindikovaný je počas tehotnosti** a otehotnenie by sa nemalo plánovať ani do troch mesiacov od jeho vysadenia. V rámci **chemoprophylaxie** sa uplatňuje najmä v prípadoch zvýšeného rizika infekcie maláriou rezistentnou na chlorochín.

Lumefantrín

Lumefantrín patrí do skupiny **arylaminoalkoholov** a je to novší derivát podobný **halofantrínu** (tento sa v súčasnosti používa len zriedkavo). Nikdy sa nepoužíva samostatne, ale úspešne sa kombinuje s **artemeterom**. Pravdepodobným mechanizmom účinku je

interakcia s detoxikáciou hému. K najvýznamnejším **nežiaducim účinkom** patria tráviace ťažkosti a príznaky zo strany CNS.

Antifoláty

Medzi lieky, ktoré ovplyvňujú **metabolizmus kyseliny listovej**, patria **sulfónamidy** a **sulfóny**. Tieto látky inhibujú **syntézu kyseliny listovej** kompetíciou s kyselinou paraamino-benzoovou. Druhou podskupinou liekov sú **inhibítory dihydrofolátreduktázy** (**pyrimetamín** a **proguanil**), ktoré bránia využitiu kyseliny listovej v syntéze DNA. Pri ich súčasnej aplikácii blokujú folátový metabolizmus na dvoch rozličných miestach, a preto je ich pôsobenie **synergické**.

V liečbe malárie sa zo skupiny sulfónamidov využíva najmä **sulfadoxín** najpoužívanejším sulfónom je **dapson**. Účinné sú najmä na **erytrocytárne formy** *P. falciparum* a čiastočne aj na *P. vivax*, v prípade ktorého však nepôsobia na sporozoity ani na hypnozoity. Keďže kombinácia **sulfadoxín-pyrimetamín** sa používa veľmi často na liečbu malárie rezistentnej na chlorochín, čoraz častejšie sa začína objavovať **rezistencia** aj na túto kombináciu. Spôsobená je najmä **bodovými mutáciami génov zodpovedných za kódovanie dihydrofolát reduktázy** plazmódií, ktorá sa stáva odolnou voči inhibičnému pôsobeniu podaných liekov.

Pyrimetamín sa štrukturálne podobá **trimetoprimu** (súčasť kotrimoxazolu). **Proguanil** je z chemického hľadiska odlišný, avšak jeho metabolity sa podobajú pyrimetamínu a preto majú veľmi podobné pôsobenie. Obe látky majú podstatne vyššiu afinitu k dihydrofolát reduktáze plazmódií ako človeka, čo znižuje riziko ich toxicity. Ich pomalé pôsobenie je najmä na **erytrocytárne formy** (miesto účinku A na obr. 8.1), ale proguanil sa uplatňuje aj v úvodnom hepatálnom štádiu (miesto účinku B na obr. 8.1). Pyrimetamín sa nepoužíva samostatne, ale len v kombinácii so sulfónmi alebo sulfónamidmi.

Aplikácia **pyrimetamínu** aj **proguanilu** je najčastejšie **perorálna**. Hoci sa rezorbujú pomaly, ich takmer úplné vstrebanie a relatívne **dlhý biologický polčas** (4 dni) vedú k dosiahnutiu účinných plazmatických koncentrácií v trvaní až 14 dní. Užívať sa preto môžu len **raz týždenne**. Polčas **proguanilu** je 16 hodín, avšak na jeho pôsobenie je nevyhnutná metabolizácia v pečeni na aktívnu formu (cykloguanil), ktorý sa následne vylučuje obličkami. Aplikovať sa musí **každý deň**.

K najzávažnejším **nežiaducim účinkom**, ktoré sa môžu objaviť najmä pri vyšších dávkach kombinácie **pyrimetamín-dapson**, patrí hemolytická anémia, agranulocytóza a zápal pľúc. Kombinácia **pyrimetamín-sulfadoxín** môže spôsobovať vážne kožné reakcie, poruchy krvného obrazu a alergickú alveolitídu. Aj preto sa v rámci chemoprofylaxie v súčasnosti táto kombinácia neodporúča. Pyrimetamín môže vo vysokých dávkach inhibovať aj dihydrofolát reduktázu cicavcov s rizikom rozvoja megaloblastickej anémie. Pri používaní v tehotnosti sa odporúča súčasne podávať tehotným pacientkam aj kyselinu listovú.

Pyrimetamín sa používa aj na **liečbu toxoplazmózy** (50 mg denne počas 14 dní, následne 25 mg/denne ďalších 14 dní). V tejto indikácii sa môže kombinovať so **spiramycínom** (makrolidové antibiotikum). **Preventívna dávka proguanilu** je 100 mg denne počas pobytu a následne až počas 4 týždňov po návrate z oblastí s endemickým výskytom malárie.

Primachín

Primachín je derivát **8-aminochinolínu**, ktorý je vďaka svojej jedinečnej štruktúre spomedzi antimalarik účinný aj voči **pečeňovým hypnozoitom**. K jeho analógom patrí **etachín** a **tafenochín**, ktoré sú síce **pomalšie metabolizované**, ale účinnejšie ako primachín. Výsledkom ich aplikácie je vyliečenie (**radikálny kuratívny účinok**) infekcie *P. vivax* a *P. ovale*, pri ktorých je typické aj spiace (dormantné) štádium v pečeni (hypnozoity). Primachín nemá žiadny účinok na sporozoity a jeho pôsobenie na erytrocytárne formy je tiež len slabé. Vďaka **gametocídnemu účinku** je považovaný za najúčinnjší prostriedok **prevencie prenosu ochorenia** spôsobeného všetkými štyrmi typmi plazmódíí. V tejto indikácii sa používa veľmi často v kombinácii s chlorochínom. Hoci sa **rezistencia** na primachín vyskytuje **len ojedinele**, objavujú sa občas hlásenia o nižšej citlivosti kmeňov *P. vivax*.

Primachín sa po **perorálnej** aplikácii výborne vstrebáva. Rýchly metabolizmus je zodpovedný za pomerne **krátky biologický polčas** (cca 3-6 hodín), k čomu prispieva aj účinná eliminácia (do 12 hodín). **Tefanochinón** má podstatne pomalší metabolizmus a **dlhší biologický polčas**, čo umožňuje dávkovanie **v týždňových intervaloch**.

Pri používaní terapeutických dávok nespôsobuje u väčšiny pacientov skoro žiadne **vedľajšie účinky**. Objavujú sa najmä dávkovo-závislé tráviace ťažkosti. Vysoké dávky môžu viesť k methemoglobínemii sprevádzanej cyanózou. V prípade pacientov s vrodeným deficitom **glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy** môže aplikácia primachínu viesť k hemolýze červených krviniek, ktoré nie sú schopné obnovovať NADPH použitý na oxidačné metabolity primachínu. Deficit tohto enzýmu je približne u 15 % mužov čiernej pleti a objaviť sa môže aj v iných etnických skupinách. Aj preto by sa pred začatím liečby primachínom mala stanoviť aktivita enzýmu glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy.

Artemisinín a jeho deriváty

V liečbe malárie sa ukázali ako úspešné aj produkty klasickej čínskej medicíny - **deriváty rastliny quing hao** (*Artemisia*). Chemicky ide o **laktóny seskviterpénu**. **Artemisinín** je slabo rozpustný extrakt rastliny (*Artemisia*), ktorý pôsobí ako účinný **krvný schizontocíd** v rámci liečby akútnych záchvatov malárie (vrátane malárie rezistentnej na chlorochín a cerebrálnej malárie). **Artesunát** (rozpustný vo vode), **artemeter** a **arteter** (syntetické analógy) majú **vyššiu biologickú dostupnosť** vďaka ich lepšiemu vstrebávaniu. Všetky tieto látky sa hromadia v napadnutých červených krvinkách a spôsobujú v parazite **inhibíciu ATPázy závislej na vápniku**. Pred ich samotným pôsobením sa musí aktivovať endoperoxidový mostík za prítomnosti vnútrobunkových zásob železa. Ani jeden prípravok z tejto skupiny **nepôsobí na hypnozoity**. **Artemisinín** sa aplikuje perorálne, intramuskulárne alebo vo forme čapíkov, **artemeter** perorálne a intramuskulárne a **artesunát** intramuskulárne a intravenózne. Po absorpcii z miesta podania sa konvertujú v pečeni na aktívny metabolit **dihydroartemisinín**. Biologický polčas artemisinínu je 4 hodiny, artesunátu 45 minút a artemeteru 4-11 hodín.

Doteraz bolo hlásených len niekoľko **vedľajších účinkov**. Išlo o blokádu srdcového rytmu, pokles počtu neutrofilov v krvi, prípadne krátkotrvajúce zvýšenie telesnej teploty. Neurotoxicita bola zistená u zvierat, avšak u ľudí zatiaľ nebola pozorovaná. Rezistencia sa zatiaľ objavuje len veľmi zriedkavo.

Deriváty artemisinínu sa používajú najčastejšie **v kombinácii** s inými antimalarikami (napr. **artemeter s lumefantrínom**). Účinné sú aj v liečbe infekcií **multirezistentnými kmeňmi** *P. falciparum* (subsaharská Afrika) a prípadne sa za týmto účelom kombinuje s **meflochinom** (juhovýchodná Ázia).

Atovaquon

Atovaquon je **hydroxynaftochinón** využívaný **v profylaxii malárie** a **v liečbe rezistentných foriem malárie**. **Inhibuje mitochondriálny reťazec prenosu elektrónu v plazmódiách** (pravdepodobne tým, že napodobňuje prirodzený substrát ubiquinón). Aplikuje sa zväčša **v kombinácii s proguanilom**, pretože majú **synergické pôsobenie** (zatiaľ sa presne nevie, v čom tento synergizmus spočíva, keďže ich mechanizmus účinku je úplne odlišný). V kombinácii s proguanilom je atovaquon vysoko účinný a vďaka minimu vedľajších účinkov aj dobre tolerovaný. Patria k nim bolesti brucha, nauzea a zvracanie. Atovaquon je **kontraindikovaný tehotným a dojčiacim ženám**. **Rezistencia** na samostatne podávaný atovaquon sa môže vyskytovať po bodovej mutácii v **géne kódujúcom cytochróm b**. Rezistencia na kombináciu s proguanilom je však veľmi zriedkavá.

Potenciálne antimalariká

Keďže rezistencia malárie je celosvetovým problémom, okrem skúmania možností kombinovanej liečby sa neustále hľadajú aj nové spôsoby jej liečby a eradikácie. Jedným z liekov, ktoré sú v štádiu klinického testovania, je aj **pyronaridín**, ktorý pôsobí voči *P. falciparum* a *P. vivax*, pričom účinný je tiež v liečbe malárie rezistentnej na chlorochín. Účinný je aj po perorálnej aplikácii a prejavuje sa len **zriedkavými vedľajšími účinkami**. Jeho mechanizmu pôsobenia je zatiaľ nejasný. Ďalším účinným cieľom sa javí **inhibícia cysteínových proteáz**, ktoré sa uplatňujú v trávení hému parazitom. Obrovskou snahou je aj **vyvinutie vakcíny**, ktorá by dokázala predísť rozvoju infekcie. Prvé pokusy s jej aplikáciou sa začali už pred niekoľkými rokmi a je otázne, kedy by sa dostala do klinickej praxe, resp. či takáto forma ochrany bude dostatočne účinná.

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte životný cyklus plazmódií a možnosti jeho terapeutického ovplyvnenia!
- Aké lieky sa používajú v rámci chemoprofylaxie malárie spôsobenej *P. falciparum*?
- Charakterizujte 4-aminochinolínové a 8-aminochinolínové deriváty a poukážte na rozdiely v ich mechanizme účinku a klinickom využití!
- Aké sú súčasné možnosti využitia chinínu?
- Uved'te vedľajšie účinky liečby jednotlivými skupinami antimalarik!
- Ktoré antimalariká majú gametocídny účinok?
- Ktoré antimalariká sa môžu používať v rámci kuratívnej liečby malárie spôsobenej *P. vivax* a *P. ovale*?

8.2 Liečba amébióz

Entamoeba histolytica je najvýznamnejšia z **améb** (meňaviek) a spôsobuje veľmi často ťažké **dyzentérie** (kolitidy spojené s hnačkami) a niekedy aj **abscesy v pečeni**. Infekcia sa objavuje najmä v klimaticky teplejších oblastiach a považuje sa za druhú najčastejšiu

parazitárnu chorobu (hneď po malárii). Človek ako hlavný hostiteľ sa infikuje pri nesprávnych hygienických opatreniach. K infekcii dochádza požitím zreých cyst vo vode alebo v potrave, ktorá bola kontaminovaná ľudskými výkalmi. Infikované cysty prechádzajú do hrubého čreva, kde sa vyvinú na **trofozoity**. Tieto pohyblivé organizmy sa prilepia na epiteliálne bunky hrubého čreva pomocou lecitínu obsahujúceho galaktózu. Takto adherované trofozoity sa živia, množia, encystujú a prechádzajú do stolice, čím sa ich životný cyklus končí. Niektorí infikovaní ľudia sú len asymptomatickí prenášači a dochádza u nich len k encystácii a riziku infikovania okolitých ľudí. **Cysty** dokážu vo vonkajšom prostredí za vhodných podmienok prežiť aj niekoľko týždňov. Trofozoity **narúšajú črevné epitelové bunky** (preto označenie „*histolytica*“). Využívajú na špecifické **peptidy tvoriace póry** medzi parazitom a črevnou bunkou (**amébové póry**). K lýze dochádza pôsobením proteáz alebo indukciou apoptózy hostujúcej bunky. Améby potom prenikajú do submukózy, kde vylučujú špecifické faktory chrániace parazity pred smrtiacimi obrannými mechanizmami organizmu. Prejavuje sa to typickou **krvavou hnačkou a bolesťami brucha**, aj keď u niektorých pacientov prebieha ochorenie bez prítomnosti dyzentérie. U niektorých pacientov sa môže vyvinúť špecifický **granulóm v stene čreva (amébóm)**. Narušenie epitelu a submukózy môže uľahčiť prestup trofozoitov do portálneho riečiska, a tým aj zvýšiť riziko tvorby **amébových abscesov v pečeni**.

Na **liečbu** amébových infekcií sa používajú rôzne lieky, ktorých voľba je závislá na mieste a type infekcie. Liekmi voľby (najčastejšie v kombinácii) pri rôznych formách amébiázy sú:

- **akútna invazívna črevná amébióza** prejavujúca sa ako akútna ťažká amébová dyzentéria - **metronidazol** alebo **tinidazol**, po ktorom nasleduje liečba **diloxanidom**,
- **chronická črevná amébióza** – **diloxanid**,
- **pečeňová amébióza** – **metronidazol** a následne **diloxanid**,
- **asymptomatické nosičstvo** – **diloxanid**.

Metronidazol

Metronidazol zabíja trofozoity *E. histolytica*, avšak nepôsobí na cysty. Je preto liekom voľby pri **akútnej invazívnej amébióze čreva a pečene**, avšak menej pôsobí na mikroorganizmy priamo v lumene čreva. Metronidazol sa aktivuje v anaeróbných organizmoch na aktívny metabolit, ktorý poškodzuje DNA parazita a vedie k jeho apoptóze. Je **nekompetitívnym inhibítorom oxidáz** (alkoholdehydrogenáza, urikáza, xantínoxidáza) a dokáže **inhibovať aj syntézu DNA**. Aplikuje sa zvyčajne **perorálne** – po podaní sa rýchlo a úplne vstrebáva. Okrem tabliet na perorálne podanie sú dostupné aj intravenózne a rektálne liekové formy. Vďaka rýchlej a dobrej distribúcii sa dostáva do tkanív, pričom vysoké koncentrácie dosahuje aj v telesných tekutinách (vrátane mozgovo-miešneho moku). Časť podaného liečiva sa metabolizuje, ale väčšina sa vylučuje nezmenená močom.

Nežiaduce účinky sú väčšinou mierne a patrí k nim horká kovová chuť v ústach, mierne tráviace ťažkosti, prípadne príznaky z CNS (závraty, bolesti hlavy, senzorické neuropatie). Po aplikácii alkoholu spôsobuje metronidazol **disulfiramový (antabusový) efekt**, preto sa musí pri jeho podávaní úplne **abstinovať**. Podávanie metronidazolu v tehotnosti je kontraindikované.

Okrem liečby amébióz sa metronidazol používa aj na liečbu infekcií spôsobených **anaeróbnymi baktériami**, ale aj na liečbu **trichomoniózy a giardiózy**. Podobný účinok ako

metronidazol má aj **tinidazol**. Rozdiel je aktuárát v **dlhšom biologickom polčase** (12-14 hodín). **Ornidazol** má podobný účinok ako metronidazol (označuje sa niekedy ako nitroimidazol 2. generácie). Používa sa na liečbu giardiózy, trichomoniózy a amébiózy. Charakteristický je **rýchlym účinkom** (už do 13 hodín) a lepšou toleranciou v porovnaní s metronidazolom.

Diloxanid

Diloxanid (ako aj častejšie používaný ester **furoát diloxanidu**) sú liekmi voľby **u asymptomatických pacientov** a často sa používa ako následná liečba po metronidazole. Majú **amébiocídny účinok**, ktorý sa prejavuje ešte pred encystáciou. **Diloxanid furoát** sa podáva perorálne **a pôsobí len v čreve**, z ktorého **sa nevstrebáva**. Aj preto máva len **gastrointestinálne vedľajšie účinky** a všeobecne výborný bezpečnostný profil.

Antibiotiká

Okrem diloxanidu sa na liečbu **amébiózy** používajú aj niektoré antibiotiká. Patrí k nim aminoglykozidové antibiotikum **paromomycín**, ktoré sa využíva aj v liečbe **giardiózy** a **balantidiózy**. Jeho mechanizmom účinku je **interakcia s metabolizmom bielkovín** v tele parazita. Podobne ako celá skupiny aminoglykozidov, ani paromomycín sa **z tráviaceho traktu nevstrebáva**. Aj preto sa po perorálnej aplikácii objavujú najmä **gastrointestinálne vedľajšie účinky** (nechutenstvo, nauzea, zvracanie, bolesti brucha, hnačka).

Makrolidové antibiotikum **spiramycín** sa okrem **amébiózy** používa aj na liečbu **kryptosporidiózy** a najmä **toxoplazmózy** (v kombinácii s **pyrimetamínom**). Mechanizmom účinku je interakcia s **proteosyntézou** parazitov. Po perorálnej aplikácii sa dobre rezorbuje a prešupuje do tkanív, kde pretrvávajú jeho terapeutické koncentrácie dlhší čas po poklese plazmatických hladín (postantibiotický efekt). Neprestupuje do mozgovo-miešneho moku. Vylučuje sa močom aj žľou. K najčastejším nežiaducim účinkom spiramycínu patria **tráviace ťažkosti** (nauzea, zvracanie, hnačky, bolesti brucha).

Tetracyklínové antibiotikum **doxycyklín** sa môže tiež uplatňovať v liečbe **amébiózy**. Okrem toho sa **tetracyklíny** a **linkozamidy** môžu používať **spolu s chinínom** v liečbe **malárie** (*P. falciparum*), a to najmä v prípade jej rezistentných foriem na chlorochín.

Ďalšou látkou, ktorá sa môže využívať v liečbe **amébovej meningoencefalitídy**, **pneumocystózy**, **americkej trypanozomiózy** a **leishmaniózy** je **amfotericín B** (systémové antimykotikum). Jeho mechanizmus účinku spočíva vo **väzbe na ergosterol** v bunkových membránach parazitov, čím dochádza ku **vzniku pórov** a následne k **lýze samotnej bunky** parazita. Aplikuje sa intravenózne vo forme infúzie.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké sú súčasné možnosti liečby amébiózy? Charakterizujte ich podľa jednotlivých foriem ochorenia!
- Aký význam má sekvenčná liečba metronidazolom a následne diloxanidom?
- Aké sú indikácie metronidazolu okrem liečby amébióz?

8.3 Liečba trypanozomiózy

Trypanozómy patria do skupiny patogénnych bičíkovcov. U ľudí spôsobujú ochorenia tri z nich – *Trypanosoma brucei gambiense* a *Trypanosoma brucei rhodesiense* spôsobujú **spavú chorobu** v Afrike a *Trypanosoma cruzi* spôsobuje **Chagasovu chorobu** v Južnej Amerike. Šíreniu spavej choroby napomáha prítomnosť aj ďalších ochorení v príslušných komunitách (napr. imunokompromitovaní pacienti s AIDS). **Prenášačom spavej choroby** je **mucha tse-tse**. Po jej uštipnutí dochádza najskôr k lokálnej kožnej lézii, ktorá sa môže v prípade *T. rhodesiens* vyvinúť na kožný vred. Po vstupe parazitov do **hematolymfatického** systému dochádza ku horúčke a samotné parazity, resp. ich toxíny môžu spôsobovať poškodenie rôznych orgánov. Prejavuje sa to ako spavá choroba, pretože **napadnutie mozgu** vedie k somnolencii a progresívnemu neurologickému rozpadu. V prípade **Chagasovej choroby** je cieľovým orgánom **srdce, svaly** a niekedy aj **slezina, pečeň, kosti** a **črevá**. Neliečenie týchto infekcií má **fatálne dôsledky**.

Najúčinnejšími liekmi spavej choroby sú **suramín** a **pentamidín** (hematolymfatické štádium ochorenia), resp. **melarsoprol** a **eflornitín** v neskorších štádiách spojených s napadnutím CNS. Všetky tieto lieky sú relatívne toxické aj pre hostiteľa. Na liečbu Chagasovej choroby sa používa **nifurtimox**, **eflornitín** a **benznidazol**, avšak stopercentne účinný liek na Chagasovu chorobu zatiaľ nepoznáme.

Suramín

Pred takmer 100 rokmi bol zavedený do liečby spavej choroby **suramín**. Ide o liek, ktorý sa viaže na plazmatické bielkoviny hostiteľa a spolu s nimi sa tento komplex endocytózou dostáva do trypanozómy. V nej sa pôsobením lyzozomálnych proteáz uvoľní a **inhibuje kľúčové enzýmy** parazita, čo vedie k postupnej deštrukcii jeho organel a následnej eliminácii takto narušeného parazita z krvného obehu. Aplikuje sa formou krátkej intravenózneho infúzie, pričom po relatívne rýchlom poklese plazmatických koncentrácií sa tento pokles spomaľuje a reziduá lieku pretrvávajú v organizme niekoľko mesiacov. Suramín sa **akumuluje v mononukleárnych fagocytoch**, ale aj v bunkách proximálnych tubulov v obličkách. Patrí k relatívne toxickým liekom, preto sa aj vedľajšie účinky objavujú pomerne často. Ide najmä o **poškodenie obličiek**, ktoré je výraznejšie u podvyživených pacientov. Z pomaly sa vyvíjajúcich nežiaducich účinkov je to **atrofia zrakového nervu, insuficiencia drene nadobličiek, kožný výsev, hemolytická anémia** a **agranulocytóza**. Prejavy však môžu byť aj rýchle bezprostredne po aplikácii lieku – ide o **idiosynkratické reakcie**, kam patrí nauzea, zvracanie, šok, kŕče a strata vedomia.

Pentamidín

Pentamidín ma priamy **protozocídny** účinok na trypanozómy aj v podmienkach *in vitro*. Po aktívnom vychytávaní parazitmi dochádza k **interakcii s ich DNA**. Aplikuje sa intravenózne alebo intramuskulárne raz denne počas 10-15 dní. Z dôvodu silnej tkanivovej väzby je jeho **eliminácia veľmi pomalá**. Relatívne vysoké hladiny zostávajú v pečeni, obličkách a slezine počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Pentamidín **nepreniká do mozgu** cez hematoencefalickú bariéru, preto sa nepoužíva na mozgové štádium ochorenia. Terapeuticky sa môže využívať aj v liečbe **pneumocystovej pneumónie**. Jeho širšie využitie je limitované **vedľajšími účinkami** (prudký pokles krvného tlaku, tachykardia, dýchavica a zvracanie, ale aj poškodenie obličiek, pečene, krvného obrazu a hypoglykémia).

Melarsoprol

Organická zlúčenina **arzénu** sa používa na **liečbu spavej choroby** v štádiu **poškodenia CNS**. Aplikuje sa **intravenózne** a do mozgu vstupuje vo vysokých koncentráciách, preto je tam schopná zabíjať parazity. Ide o **vysoko-toxickú** látku s mnohými vedľajšími účinkami, vrátane encefalopatie, dokonca aj s fatálnymi dôsledkami. Podávať sa preto môže len pri dôkladnom monitorovaní klinického stavu pacienta.

Eflornitín

Eflornitín je novší liek, ktorý **inhibuje** enzým **ornitín-dekarboxyláza** v tele parazita. Je účinný proti *T. brucei gambiense* a využíva sa ako náhrada melarsoprolu. V prípade *T. brucei rhodesiense* je jeho účinnosť nižšia. Nežiaduce účinky síce bývajú vážnejšie, ale miznú ihneď po vysadení liečby.

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte mechanizmus účinku jednotlivých preparátov určených na liečbu spavej choroby!

8.4 Liečba leišmaniózy

Leišmanióza je ochorenie objavujúce sa relatívne často v tropických a subtropických oblastiach. V súčasnosti sa zvyšuje riziko ochorenia v súvislosti s cestovaním ako aj s vyššou incidenciou oportunistických infekcií pri stavoch s narušenou imunitou (najmä u pacientov s AIDS). Prenášačom leišmaniózy je **piesková mucha**, v ktorej čreve sa nachádza parazit vo forme **promastigota** (bičíkovitá forma). U infikovaného človeka sa dostáva parazit v bezbičíkovitej forme (**amastigot**) intracelulárne do **mononukleárných fagocytov**. Vo fagocytoch sa chráni pred prirodzenými cídnymi účinkami vstupom do fagolyzozómu. Amastigoty sa postupne množia a uvoľňujú z fagocytov do krvi, kde môžu napádať hemolymfatický systém (ďalšie fagocyty aj iné bunky). Leišmanióza sa prejavuje rôzne podľa typu leišmánie ako aj podľa geografickej lokality. K typickým prejavom patrí **infekcia kože** vedúca až k vzniku kožného vredu (**Chiclerov vred**), vznik väčších kožných ulcerácií (**mukokutána forma, espundia**), závažné poškodenie vnútorností (**viscerálna forma** - splenomegália, hepatomegália, anémia, horúčky – **kala-azar**).

Na liečbu viscerálnej leišmaniózy sa používa pentavalentná zmes obsahujúca antimón (**stiboglukonát sodný**), **pentamidín** a **amfotericín** (viď vyššie). Z ďalších liekov je to **miltefozín** a **antimoniát meglumínu**.

Stiboglukonát sodný

Stiboglukonát sodný sa podáva vo forme intramuskulárnej alebo pomalejšie intravenózne iniekcii počas 10 dňovej liečby. Podlieha rýchlej eliminácii obličkami, čo spôsobuje relatívne **krátky biologický polčas**. K **nežiaducim účinkom** patrí anorexia, zvracanie, bradykardia a hypotenzia. Intravenózne podávanie býva spojené s kašľom a retrosternálnou bolesťou. Počas liečby sa môže objaviť **relaps infekcie herpes zoster**.

Predpokladá sa, že mechanizmus účinku spočíva vo **zvýšenej tvorbe kyslíkových radikálov** v tele parazita, čo vedie k jeho poškodeniu.

Miltefozín

Miltefozín (hexadecylfosfocholín) sa používa na liečbu **kožných aj viscerálnych foriem leishmaniózy**. Po perorálnej aplikácii je dobre tolerovaný – vedie len k miernym nežiaducim účinkom (nauzea, zvracanie). Predpokladá sa, že pôsobí cestou **indukovania DNA fragmentácie** a následnej apoptózy parazitárnych buniek.

Aplikácia antibiotík je väčšinou v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi – ich hlavným účelom je predchádzať sekundárnym infekciám.

Kontrolné otázky a úlohy

- Popíšte životný cyklus leishmánie a možnosti jej eradikácie!

8.5 Iné protozoárne infekcie

8.5.1 Trichomonióza

Najčastejším pôvodcom trichomonádových ochorení u človeka je *Trichomonas vaginalis*. Virulentné kmene spôsobujú **vaginítidy** a u mužov **uretritídy**. Liekom voľby je **metronidazol**, prípadne **tinidazol**.

8.5.2 Giardióza

Pôvodcom giardiózy je *Giardia intestinalis (lamblia)*, ktorá kolonizuje horný tráviaci trakt vo forme **trofozoitov**. **Cysty** sa následne vylučujú stolicou a môžu byť zdrojom šírenia infekcie prostredníctvom kontaminovanej vody a potravy. Epidémie giardiózy sa vyskytujú najčastejšie pri zlyhaní hygienických opatrení. Liekom voľby je **metronidazol**, prípadne sa môže použiť aj **tinidazol** alebo **mepakrín**.

8.5.3 Toxoplazmóza

Toxoplasma gondii patrí do skupiny **spórovcov** (Sporozoa). Konečným hostiteľom je **mačka** (v nej dochádza k pohlavným cyklom) a vylučuje sa vo forme infekčných cýst stolicou. **Človek** sa môže stať **prechodným hostiteľom** nepohlavných foriem parazita. **Oocysty** sa po požití menia na **sporozoity**, následne na **trofozoity** a konečným štádiom je **encystácia** v tkanivách. U väčšiny infikovaných prebieha ochorenie asymptomaticky. Problematickým sú však **intrauterinné infekcie**, ktoré môžu viesť k závažnému poškodeniu plodu. Fatálny priebeh môže mať infekcia u pacientov s potlačenou imunitou, resp. u pacientov s AIDS. V takýchto podmienkach sa môže rozvinúť až do **toxoplazmovej encefalitídy**. V rámci liečby toxoplazmózy sa používa ako liek prvej voľby kombinácia

pyrimetamín-sulfadiazín (nie u tehotných pacientiek). Ďalšou možnosťou je **trimetoprim-sulfametoxazol** (kotrimoxazol) alebo kombinácia **pyrimetamínu** s **klindamycínom**, **klaritromycínom** alebo **azitromycínom**.

8.5.4 Pneumocystóza

V minulosti sa predpokladalo, že *Pneumocystis jiroveci* (v minulosti sa označoval ako *P. carinii*) patrí medzi prvoky. V súčasnosti sa ukazuje, že ide zrejme o mikroorganizmus s vlastnosťami prvokov aj húb a zaraďuje sa skôr medzi huby. Spôsobuje najmä **oportunistické infekcie** u pacientov s potlačenou imunitou. U pacientov s AIDS vyvoláva **pneumocystovú pneumóniu**, veľmi často končiacu fatálne. V liečbe závažnejších foriem pneumocystovej pneumónie sa používajú vysoké dávky **kotrimoxazolu**, prípadne parenterálne **pentamidín**. Na liečbu miernejších foriem, resp. profylakticky sa môže podávať **atovaquonom**, kombinácia **trimetoprim-dapson** alebo **klindamycín-primachín**.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké sú možnosti v rámci liečby toxoplazmózy?
- Aké sú terapeutické možnosti pneumocystózy u imunokompromitovaných pacientov s HIV infekciou?

9. Dezinficiencia a antiseptiká

Antiseptiká sú látky používané na zneškodnenie (inhibíciu rastu) mikroorganizmov v prostredí živých tkanív, t.j. na koži, slizniciach, prípadne priamo v ranách. Používajú sa v takej koncentrácii, aby nepoškodzovali živé tkanivá.

Dezinficiencia sú látky používané na usmrtenie mikroorganizmov vo vonkajšom prostredí, na neživých predmetoch a v infekčnom materiáli. Niektoré antiseptiká môžu byť vo vhodných koncentráciách použité aj ako dezinficiencia.

Antiseptiká a dezinficiencia pôsobia na rozdiel od chemoterapeutík nešpecificky, preto majú široké spektrum účinku. Zvyčajne sa delia na základe chemických hľadísk.

9.1 Alkoholy a aldehydy

Etanol spôsobuje denaturáciu bielkovín, najúčinnnejší je vo vyšších koncentráciách, približne 60 – 70 %, kedy pri teplote 30 °C pôsobí baktericídne v priebehu 1 – 2 minút. Nepôsobí však na spóry.

Podobný účinok má aj **isopropylalkohol** (najvýraznejší účinok dosahuje pri 90 %) a **propylalkohol**. Tieto látky sú pomerne často v jednotlivých prípravkoch rôzne kombinované. Ich nevýhodou je rýchle odparovanie, kvôli čomu pôsobia len počas krátkej doby. Bežné ošetrovanie kože etanolom (napríklad pred injekciou) obmedzí množstvo mikroorganizmov len čiastočne.

Formaldehyd vo forme roztoku alebo pár ničí baktérie, mikroskopické huby a niektoré vírusy. Pri dlhšom (niekoľkohodinovom) pôsobení ničí aj spóry. Dráždi pokožku a často spôsobuje alergickú senzibilizáciu. Pre jeho vysokú toxicitu je eventuálne praktické použitie formaldehydu vo veľmi nízkych koncentráciách len ako dezinficiens.

9.2 Slabé kyseliny a zásady

Slabé kyseliny a zásady spôsobujú zmenu pH alebo ovplyvňujú niektoré enzýmové reakcie.

Kyselina boritá sa zvyčajne používa v 3 % koncentrácii ako roztok alebo masť. V 2 % koncentrácii sa v dermatológii využíva tiež ako *Solutio Jarisch* na obklady. Pre toxicitu absorbovanej časti sa neodporúča na aplikáciu na poranené plochy predovšetkým u malých detí, vo vyššej koncentrácii u detí do 10 rokov. V rôznych prípravkoch, napríklad v očných kvapkách, sa používa aj ako pomocná látka.

Kyselina salicylová má mierny antiseptický, protizápalový a antihidrotický (protipotivý) účinok. Ďalej sa popisuje na koncentrácii závislý keratoplastický (zvyčajne 1 – 5 % koncentrácia) až keratolytický účinok (okolo 10 % a viac).

Zo slabých zásad sa niekedy využíva **tetraboritan sodný** a **hydrogénuhličitan sodný**.

9.3 Oxidanciá

Oxidačné liečivá sa najčastejšie využívajú ako antiseptiká. Ničia mikroorganizmy oxidáciou proteínov alebo inaktiváciou enzýmov, spôsobenou uvoľňovaním kyslíka v stave zrodu. **Peroxid vodíka** sa používa výhradne riedený, zvyčajne v 3 % koncentrácii (koncentrovaný 30 % roztok veľmi rýchlo leptá!). Vznikajúca bohatá pena pomáha mechanicky vyčistiť povrchové poranenia. Do hlbokých rán a dutín sa nehodí. Pomerne často sa aj 3 % roztok ďalej riedi (napríklad na kloktanie – jedna lyžica na pohár vody).

Do skupiny oxidancií môžeme zaradiť aj **benzoylperoxid**, ktorí sa používa predovšetkým na akné.

Manganistan draselný (niekedy označovaný ako hypermangán) ako slabo ružový vodný roztok, t.j. v koncentráciách okolo 0,05 % a nižších, sa používa výhradne povrchovo ako antiseptikum, niekedy aj ako antihidrotikum.

Kyselina peroctová sa na rozdiel od predchádzajúcich látok používa výhradne na dezinfekciu plôch alebo niektorých prístrojov. Napriek tomu sa v ojedinelých prípadoch používa v nízkej koncentrácii (0,5 ‰) aj u pacientov s pleurostómiou na dezinfekciu dutiny, a to najmä v prípadoch, kedy sa zistí infikovanie mykobaktériami rezistentnými na antituberkulotiká.

9.4 Látky obsahujúce halogény

Látky obsahujúce halogény sa niekedy radia k predchádzajúcej skupine. Sú to látky zo skupiny halogénov (jód) alebo zlúčeniny uvoľňujúce halogén (jodofóry, chloramín).

Jód má výrazný antiseptický, antifungálny a antivírusový účinok. Je veľmi zle rozpustný vo vode, slabo v glycerole, ale veľmi dobre v etanole. Jeho účinok sa niekedy považuje za referenčný (tzv. jódové číslo). V koncentrácii 1:20.000 usmrcuje baktérie do 1 minúty a spóry do 15 minút. Je relatívne málo toxický pre tkanivá, niektoré osoby sú však na jód precitlivené. Alkoholové roztoky sa využívajú lokálne na kožu. Nepoužívajú sa na väčšie alebo poranené plochy. Napriek tomu ich uplatnenie nachádzame aj v chirurgických disciplínach, kedy sa používajú napríklad na dezinfekciu operačného poľa, ktoré môže byť aj relatívne veľké. Kontraindikované sú pri precitlivenosti na jód. Opatrnosť treba zachovať pri poruchách štítnej žľazy, pri ťažších poruchách obličkových funkcií, u malých detí, v tehotnosti a počas laktácie.

Jódová tinktúra (*Solutio iodi spiritiosa*) je alkoholový, resp. vodno-alkoholový roztok obsahujúci 6,5 % jódu a 2,5 % jodidu draselného. Možno ju použiť (jednorázovo a na menšie plochy) zmiešanú s rovnakým dielom 95 % etanolu (*Solutio iodi spiritiosa diluta*). Pripravujú sa priamo v lekárňach magistraliter.

Na sliznice je možné použiť 2 % roztok jódu v glycerole, dnes sa však používajú prevažne **jodofóry**. Sú to komplexy neutrálnych polymérov s reverzibilne viazaným jódом. Uvoľňujú jód a prakticky nepoškodzujú kožu, sliznice ani tkanivá. Príkladom je **jódovaný povidon**. Používajú sa vo forme roztoku, spreja alebo masti. Má síce pomalší, ale zato veľmi dobrý antiseptický účinok.

Na dezinfekciu a hrubú antisepsu je možné použiť zlúčeniny vo vodnom prostredí pomaly uvoľňujúce kyselinu chlórnu, a tým aj chlór a kyslík v stave zrodu. Ide predovšetkým o chloramíny. Chloramíny sa používajú ako dezinficiencia. V nízkych koncentráciách sa možno vzácnne stretnúť s chloramínom pri stomatologických výplachoch.

9.5 Zlúčeniny ťažkých kovov

Tieto látky **koagulujú proteíny mikroorganizmov**. Celkovo sú látky tejto skupiny už prekonané a na ústupe. Patria sem **zlúčeniny ortuti**.

Amidochlorid ortuťnatý má baktériostatický a fungistatický účinok, nepôsobí na mykobaktérie a spóry. Používaný je ešte v magistraliter pripravovanej masti alebo kréme, skôr však ako pomocné liečivo k liečbe seboroickej dermatitídy (1 – 2 %), prípadne psoriatických prejavov vo vlasovej časti hlavy (cca 10 %). Možno ho aplikovať maximálne na štvrtinu povrchu tela. Nepoužíva sa na veľké alebo poranené plochy, pretože hrozí riziko vstrebania s možným poškodením obličiek. Aplikuje sa raz denne.

Zo **zlúčenín striebra** sa dnes už len minimálne používa dusičnan strieborný. O niečo častejšie sa využíva **targezín** (*argenti diacetylannas albuminatus*), používaný na magistraliter prípravu očných alebo ušných prípravkov. Má však celé množstvo inkompatibilit (látky obsahujúce halogény, kyseliny – vrátane kyseliny boritej a elektrolyty).

Zo zlúčenín ďalších kovov prichádza do úvahy **síran zinočnatý**, ktorý sa používa vo veľmi nízkych koncentráciách (0,25 %) v očnom lekárstve.

9.6 Fenoly a príbuzné zlúčeniny

Fenol je toxická látka **denaturujúca proteíny**. V 1 – 2 % (až 4 %) koncentracii pôsobí baktericídne a fungicídne, koncentrovanejšie roztoky leptajú kožu a sliznice. Fenol sa používa predovšetkým ako dezinficiens chirurgických nástrojov. Spolu s tetraboritanom sodným a formaldehydom je jednou zo zlúčenín prípravku *Solutio Galli-Valerio*. V dermatológii sa s ním môžeme stretnúť ako súčasť *Solutio Castellani* – ide o roztok, ktorý by sa nemal používať na rozsiahlejšie alebo poranené plochy, na sliznicu a ich okolie a u detí do 10 rokov.

Z derivátov fenolu sa v dermatológii používa **rezorcín**, **triklozan** a výnimočne **hexachlorofén** (posledné dva prakticky len pri liečbe akné).

9.7 Detergencia a chlórhexidín

Ako antiontové detergencia pôsobia **medicinálne mydlá** (sodné, draselné). Znižujú povrchové napätie, penia a emulgujú.

Dezinfekčné účinky majú z detergentií najmä **kvarterne amóniové soli**, t.j. **bromidy benzododecína** a **karbetopendecína**. Ide o kationové detergentiá, preto bežné mydlá rušia ich dezinfekčný účinok. **Bromid benzododecína** pôsobí viac na Gram-pozitívne, než na Gram-negatívne mikroorganizmy, prakticky nepôsobí na vírusy, mykobaktérie a spóry. Používa sa ako 0,5 – 1 % roztok alebo 1 % tinktúra na povrchovú dezinfekciu operačného poľa, kože a bežných drobných poranení. V koncentrácii 1 – 2 % sa môže požiť ako dezinfekčný roztok na nástroje alebo predmety. Môže vyvolať (až u 8 %) precitlivenosť (alergické kožné reakcie).

Bromid karbetopendecína je látka chemicky, účinkom, použitím i schopnosťou senzibilizácie podobná bromidu benzododecína. Obidve látky patria k najčastejšie používaným kožným dezinficienciam.

Chlórhexidín je biguanidový derivát so širokým antibakteriálnym spektrom. Používa sa podľa použitej koncentrácie ako antiseptikum i dezinficiens na kožu, na chirurgickú dezinfekciu rúk alebo na dezinfekciu nábytku, podláh a sanitárnych zariadení.

9.8 Organické farbivá

Látky patriace do skupiny organických farbív majú baktériostatický a fungistatický účinok. Sú to **akridínové farbivá rivanol** (*ethacridini lactas*) a **akriflavín** (*acriflavini chloridum*). Tieto látky účinkujú už vo veľmi nízkych koncentráciách.

Patria sem aj **trifenylmetánové farbivá**, ako je **genciánová violet'** (metylviolet', *methylrosanilini chloridum*), používaná v 0,5 – 2,0 % alkoholových, prípadne i vodných roztokoch, alebo **brilantová zeleň** (*viride nitens*).

K **azulénom**, ktoré majú nielen antiseptický, ale aj adstringentný a antiflogistický účinok, patrí **chlorofyl** a **bázický fuchsín**.

Kontrolné otázky a úlohy

- Aké mechanizmy sa uplatňujú pri antiseptickom a dezinfekčnom účinku?
- Vysvetlite rozdiel medzi pojmom antiseptikum a dezinficiens!
- Aké sú najčastejšie nežiaduce účinky po aplikácii halogénových antiseptík?

10. Zásady preskripce antimikrobiálnych látok

Pri predpisovaní antimikrobiálnych látok sa postupuje podľa základných pravidiel preskripce a recepty sa píše v zásade v latinčine. Na obrázkoch 10.1 a 10.2 sú znázornené lekárske predpisy aj s označením jednotlivých častí receptu. Podrobnejšie informácie o štruktúre jednotlivých častí je možné nájsť v špecializovaných publikáciách (Hrková et al., 1993, Linková et al., 2000). Nakoľko všetky antibiotiká sú v lekárni vydávané len na lekársky predpis, považujeme za potrebné upozorniť na niektoré špecifiká spojené s ich predpisovaním.

Inscriptio

Personalia aegroti

Praescriptio

Invocatio

Ordinatio

Subscriptio

Signatura

Datum

Nomen et sigillum medici

Lekársky predpis		Kód lekára A123456789
Miesto pre nalep. čísla	Zdravotná poisťovňa poisťenca 1 2 3 4	CH 4132450
Priezvisko a meno Jessenius Ján		Rodné číslo 690901/1969
Bydlisko Malá Hora 4A, 03601 Martin		
Dg. J 2 2	Kód	U h r a d í
Rp✓		poisťovňa pacient
		euro cent euro cent
Amoksiklav, tbl. á 625 mg		
Scat. orig. á 21 tbl. No. I (unam)		
D.S. Uži 1 tbl. každých 8 hodín		
počas 7 dní		
Dg.	Dňa: 1.6.2013	Spolu
Innominatus		Por. číslo predpisu
odtlačok pečiatky a podpis lekára		
Prijal	Pripravil	Spolupracoval
		Expedoval
Dátum		

IGAZ 229

Obr. 10.1: Lekársky predpis a jeho časti – hromadne vyrábané liečivé prípravky

Platnosť receptu na antibiotiká je obmedzená na 3 dni (bežný recept platí 7 dní, recept na omamné látky 5 dní a recept predpísaný na pohotovosti len 24 hodín). Použitie pravidiel preskripce sa mení v závislosti od toho, či lekár predpisuje prípravky vyrábané hromadne vo farmaceutických firmách (HVLP), alebo individuálne „šité na mieru“ konkrétnemu pacienta (magistraliter, IVLP), kedy chce od lekárnikovi prípravu lieku priamo v lekárni. V oboch prípadoch je základná štruktúra receptu rovnaká (Prescriptio, Subscription, Signatura), ale obsah jednotlivých častí je značne rozdielny.

10.1 Predpisovanie antimikrobiálnych látok – HVLP

Pri predpisovaní antibiotík vyrábaných vo farmaceutických spoločnostiach sa v časti **Praescriptio/Ordinatio** uvádza obchodný názov lieku, lieková forma (napr. tbl., cps., susp., inj.) a množstvo účinnej látky v jednotke liekovej formy (napr. á 100 mg). Určujeme tým

„kvalitu“ lieku, ktorý predpisujeme, t.j. aký liek má lekárnik pacientovi vydať. Podľa nových pravidiel generickej preskripcie (viď nižšie) musí byť v niektorých prípadoch uvedený nie obchodný názov, ale generický názov, a zároveň treba označiť, že ide o perorálnu formu podania.

V časti **Subscriptio** sa uvedie informácia o type a počte balení, prípadne aj o množstve jednotiek liekových foriem v jednom balení. Určujeme tým „kvantitu“ lieku, t.j. koľko škatuliek, balení, fľaštičiek, ampuliek predpisovaného lieku má lekárnik vydať pacientovi. Tento počet sa označuje rímskymi číslovkami a ak ide o viac ako jedno balenie, musí sa vypísať aj slovom.

Signatura predstavuje informáciu, ktorú má lekárnik prepísať na balenie predpisovaného lieku. Aj preto sa zväčša píše v jazyku pacienta (okrem prípadov, kedy je liek určený lekárovi, napr. injekčné antibiotiká – vtedy uvádzame *Ad manus medici*). Pre antibiotiká je typické, že podrobne uvádzame nielen jednotlivú dávku antibiotika (koľko tabliet, mililitrov), ale aj dávkovací interval v hodinách (každých 8 hodín, nie 3x denne), resp. trvanie liečby (počas 7 dní). Na jedno tlačivo sa môžu predpísať aj dva rozdielne lieky, avšak oddelené musia byť #.

Generická preskripcia

Generická preskripcia spočíva v tom, že lekár na recept predpíše namiesto firemného názvu lieku iba medzinárodne nechránený názov účinnej (liečivej) látky (tzv. INN), výber konkrétneho lieku je prenesený na lekárnika. V súčasnosti sa ako generiká predpisujú len perorálne formy liečiv s jednou účinnou látkou. V prípade, že lekár odporúča konkrétny obchodný názov špeciality, môže ho uviesť v zátvorke. Zároveň je potrebné za názvom účinnej látky uviesť spôsob podania (p.o.). V prípade liekov obsahujúcich viacero účinných látok sa tieto i naďalej predpisujú tak, že sa hneď v prvom riadku (Ordinatio) uvedie obchodný názov (viac informácií – [Manuál ku generickej preskripcii MZ SR](#)).

Príklady receptu špecialít:

- Recept na **azitromycín**, dávkovanie 500 mg raz denne počas 3 dní

Rp.

Azitromycín p.o. tbl.flm. á 500 mg
Scat. orig. á 3 tbl. No I (unam)
D.S. už 1 tabletu každých 24 hodín počas 3 dní
(Sumamed)

- Recept na **cefalexín** pre 10 kg dieťa, dávkovanie 50 mg/kg/deň rozdelené do 3 dávok

Rp.

Cefalexin p.o. gru. Por. 250 mg/5 ml
Exp. orig. á 60 ml No II (duas)
D.S. už 4 ml každých 8 hodín počas 7 dní
(Ospexin)

- Recept na kombináciu **amoxicilínu a kyseliny klavulánovej** (Augmentin), dávkovanie 625 mg rozdelených do troch dávok, počas 7 dní

Rp.

Augmentin, tbl.flm. á 625 mg

Scat. orig. á 21 tbl. No. I (unam)

D.S. uži 1 tbl každých 8 hodín počas 7 dní

- Recept na injekčné antibiotikum – 10 ampuliek **gentamicínu** po 80 mg/2ml

Rp.

Gentamicin, sol. inj. á 80 mg

Scat. orig. á 10 amp. No. I (unam)

[Amp. orig á 2 ml No X (decem)] - alternatíva

D.S. Ad manus medici

10.2 Predpisovanie antimikrobiálnych látok – IVLP

V prípade individuálne pripravovaných liečiv samotným lekárnikom (*magistraliter*) sa v rámci časti **Praescriptio/Compositio** uvádza zloženie pripravovaného lieku. Každá účinná látka sa uvádza do nového riadku, začína sa veľkým písmenom a píše sa v genitíve v latinčine. Množstvo látky sa uvádza v gramoch; vtedy sa jednotka na recept neuvádza. V prípade použitia inej jednotky sa musí uviesť (napr. UI, gtt). Poradie jednotlivých látok býva nasledovné: **Remedium cardinale** (hlavná účinná látka), **Remedium adjuvans** (pomocná účinná látka), **Remedium corrigens** (látka upravujúca chuť, konzistenciu, vôňu a pod.) a **Remedium constituens** (nosná látka, v ktorej je liečivo rozpustené – pri tekutých formách *vehiculum*, pri tuhých a polotuhých formách *basis*). Nie všetky časti musia byť zastúpené, na druhej strane každá časť môže pozostávať z viacerých látok. Vo väčšine prípadov sa skladá recept najmenej z dvoch látok – *Remedium cardinale* a *Remedium constituens*.

Aj **Subscriptio** je odlišné od HVLP predpisovania. Namiesto kvantity lieku sa v prípade *magistraliter* predpisovania podrobne popíše postup, akým má lekárník „spracovať“ navážené ingrediencie. Uvádza sa všetko v latinčine a najčastejšie ide o pokyny na zmiešanie, prípadne na naliatie do fľašky a pod. (*Misce fiat solutio, Da ad vitrum*).

V časti **Signatura** sa opäť uvádza informácia pre pacienta. Skratka *D.S.* znamená Vydaj a označ (*Da et signa* alebo *Dentur et signetur*). Píše sa preto v jazyku pacienta, avšak oveľa častejšie sa môžeme stretnúť aj s niektorými latinskými výrazmi. Napríklad *Cum formula* znamená, že lekárník má na štítok prepísať zloženie lieku. Ak chce lekár, aby lekárník označil vydaný liek vlastným zaužívaným menom, stačí, keď do časti *Signatura* napíše *Suo nomine*. Pri predpisovaní suspenzií a emulzií sa môže použiť skratka *PPP*, čo znamená pred použitím pretrepať. Aby tomu rozumel aj pacient, lekárník nalepí na balenie vhodný štítok. Najčastejšie sa však v rámci časti *Signatura* uvádza spôsob podania a dávkovanie lieku, pričom sa postupuje podobne ako v prípade HVLP.

Inscriptio	➔	Lekársky predpis		Kód lekára A123456789
		Miesto pre nalep. čísla Zdravotná poisťovňa poistenca 1 2 3 4	CH 4132450	
Personalia aegroti	➔	Priezvisko a meno Jessenius Ján		Rodné číslo 690901/1969
		Bydlisko Malá Hora 4A, 03601 Martin		
Invocatio	➔	Dg. L 0 1	Kód	U h r a d í
		Rp✓		poisťovňa pacient euro cent euro cent
Praescriptio Compositio	➔	R. cardinale	Chloramphenicoli	2,0
		R. adjuvans	Dexamethasoni acetatis	0,02
		R. corrigens	Propylenglycoli	10,0
		R. constituens	Cremoris neoquasorbi ad	100,0
Subscriptio	➔	M. f. unguentum		
Signatura	➔	D.S. 2% chloramfenikolový krém s dexametazónom 1x denne na prejavy mikrobiálneho ekzému		
Datum	➔	Dňa: 1.6.2013	Spolu	
Nomen et sigillum medici	➔	Innominatus odtlačok pečiatky a podpis lekára		Por. číslo predpisu
		Prijal	Pripravil	Spolupracoval
		Expedoval		Dátum

IGAZ 229

Obr. 10.2: Lekársky predpis a jeho časti – individuálne vyrábané liečivé prípravky

Príklady IVLP (podľa Růžicková Jarešová L, 2009, 2010)**Farbivá**

1% genciánová violet', brilantová zeleň, sol. Novikov, sol. Castellani: adstringentný, antimikrobiálny a antiseptický účinok. Vo vodnom roztoku je možná aplikácia aj na sliznice.

1% genciánová violet' - používa sa vo vodnom alebo alkoholovom roztoku v 1–2 % koncentrácii. V alkoholovom roztoku silno vysušuje. V intertriginózných lokalizáciách by nemala koncentrácia presiahnuť 0,1–0,3 %. Vyššie koncentrácie by mohli spôsobiť tzv. pyoktaninové nekrózy (v nemčine genciánová violet' = pyoktanin).

Rp.

Violeti gencianae 1,0

Aq. dest. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 1% vodná genciánová violet', potierať ložiská 2× denne

Rp.

Violeti gencianae 1,0

Ethanoli 60% ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 1% genciánová violet' s alkoholom, potierať ložiská 2× denne, vysušuje.

Brilantová zeleň – používa sa už len v sol. Novikov

Rp.

Brilanti viridis	0,5
Glycerini	5,0
Aq. dest.	ad 50,0

M. f. sol.
D. S. potierať na ložiská 2× denne

Sol. Novikov 50 ml (môže sa predpísať aj ako Rp. sol. Novikov 50,0)

Rp.

Viride nitens	0,5
Tannini	2,5
Ethanoli 96%	2,5
Ricini olei	0,89
Collodii	43,6

M. f. sol.
D. S. na ložisko 1× denne, neaplikovať na mokvajúce prejavy

Sol. Castellani – indikácie – dermatomykózy, gramnegatívne bakteriálne infekcie nôh, ekzém, psoriáza. Fuchsín je vyradený z liekopisu. (Môže sa predpísať ako Rp. Sol. Castellani sine fuchsino.)

Rp.

Resorcini	
Spiriti izopropylici	aa 10,0
Acetoni	5,0
Aq. phenolatae	ad 100,0

M. f. sol.
D. S. Solutio Castellani sine fuchsino. Na kúpanie a obklady.

Hyperpermangán – adstringentný, antimikrobiálny, antihidrotický, dezodoračný. Riedi sa až tesne pred použitím, inak oxiduje.

Rp.

Kalii permanganici	5,0
--------------------	-----

D. S. Na kúpeľ. Riediť prevarenou vodou do farby červeného vína.

Decht do kúpeľa - psoriatické stavy, mikrobiálne ekzémy, používa sa najmä v kúpeľoch

Rp.

Tinct. carbonis detergentis 1 000,0
D. S. Decht na kúpeľ, 1/10 fľaštičky na celú vaňu vody, kúpeľ vo vlažnej vode na 10 – 15 minút

Ichthamol – indikácie: atopický ekzém, psoriáza, ichtyóza, seboroická dermatitída, akné vulgaris, rôzne typy pityriasis rosea, vhodné aj na liečbu ľahších infikovaných poranení kože, pri preležaninách a omrzlinách. Používa sa najmä na kúpeľ (najmä v kúpeľoch) alebo ako minútová liečba.

Rp.

Ichthamoli	500,0
------------	-------

D. S. Na kúpeľ. Riediť 50 ml na 100–150 l vody

Dubová kôra – adstringens**Rp.**

Cortis Quercus 500,0

D. S. Dubová kôra. Na kúpeľ. Preliať horúcou vodou a nechať vylúhovať 30 minút.

Harmanček - antiflogistický, antiseptický a dezinfekčný účinok. (Pozor – ide o možný kontaktný alergén)**Rp.**

Flores chamomillae 100,0

D. S. Na obklady, harmanček len zapariť, nevariť!

(Môže sa predpísať aj ako Rp. Chamomilla sol. 200,0

D. S. 20 kvapiek na 200 ml vody

Rivanol – adstringentný, antimikrobiálny účinok**Rp.**

Rivanoli 1,0

(alebo Ethacridinii lactici)

Aq. destil. ad 1 000,0

M. f. sol.

D. S. Na obklady, 3× denne po 15 minút

Bórová voda - mierny antimikrobiálny účinok, vhodný najmä na tvár. Neaplikovať do očí.**Rp.**

Ac. borici 3,0

Aq. destil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. Bórová voda, na obklady, 2–3× denne na 15–20 minút

(Môže sa predpísať aj s liekopisným názvom Sol. Acidi borici 3%.)

Jarischov roztok – vhodný na obklady na tvár, ale aj na iné plochy. Má protizápalový a mierny antimikrobiálny účinok. Menej vysušuje než bórová voda. Hodí sa na vysušujúce obklady na mokvajúce eflorescencie. Glycerín znižuje nadmerné vysušovanie, je to bezfarebná, číra, hygroskopická tekutina.**Rp.**

Acidi borici 20,0

Glycerini 40,0

Aq. destil. ad 1 000,0

M. f. sol.

D. S. Na obklady. 2× denne na ložiská

(Môže sa predpísať aj ako Sol. Jarisch.)

Jarisch s alkoholom – používa sa minimálne, viac vysušuje**Rp.**

Acidi borici 20,0

Glycerini 40,0

Spirit. vini dil. 50,0

Aq. destil. ad 1 000,0

M. f. sol.

D. S. Na obklady. 2× denne na ložiská

LAAT – adstringentný, antimikrobiálny účinok

Rp.

Liquor aluminii aceticotartarici 500,0

D. S. Na kúpeľ rúk a nôh, 3 lyžice na liter vody (1 diel roztoku riediť 10–20 dielmi vody).

Tanín – adstringentný účinok

Rp.

Tannini 1,0–3,0

Aq. destil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. Na obklady

Solutio Burrowi – vhodný na mokvajúce ekzémy, nevhodný na pyodermie lebo infikované dermatózy

Rp.

Solutio Burrowi

(Liquor aluminii acetici) 100,0

D. S. Na obklady, riediť 1 diel roztoku na 20–40 dielov vody

Dezinfekčný roztok

Rp.

Zinci sulfurici 0,01

Aq. destil. ad 100,00

M. f. sol.

D. S. Na obklady

Virostatiká

Účinné látky sú najčastejšie cytostatiká. Bránia množeniu vírusov a majú leptavý účinok na kožu. Okolité tkanivo je vhodné prekryť zinkovou pastou. Vyššie koncentrácie smie aplikovať len lekár. Indikácie: akuminátne kondylómy, vulgárne veruky.

Podophyllin – na liečbu pacientom

Rp.

Podophyllini 2,5

Spirit. vini dil. ad 50,0

M. f. sol.

D. S. Tinktúra na bradavice, 1× denne na bradavice po ich zoškrabnutí

Podophyllin – na ošetrenie lekárom

Rp.

Podophyllini 12,5

Spirit. vini dil. ad 50,0

M. f. sol.

D. S. Na kondylómy, na jednorazové ošetrenie lekárom

Podophyllin – na krátkodobé ošetrenie lekárom**Rp.**

Podophyllini	20,0
Ethanoli 96%	ad 100,0

M. f. sol.

D. S. Na kondylómy, na jednorazové ošetrenie lekárom, 1× týždenne, po 4–6 hodinách umyť

Salicyl – mliečny koloid**Rp.**

Ac. salicylici	
Ac. lactici	aa 1,0
Collodii elastici	10,0

M. f. sol.

D. S. Salicyl – mliečny koloid. Aplikovať na bradavice 2× denne po ich zoškrabnutí

Salicylový koloid**Rp.**

Ac. salicylici	8,0
Collodii elastici	ad 20,0

M. f. sol.

D. S. Salicylový koloid. Aplikovať na bradavice 2× denne po ich zoškrabnutí

Salicylový lieh s močovinou**Rp.**

Ac. salicylici	0,4
Ureae purae	1,0
Sol. iodi spirit.	ad 20,0

M. f. sol.

D. S. Salicylový lieh s ureou, 2x denne na otlaky

*Roztoky s antimykotickým a antimikrobiálnym účinkom***Borax-glycerín – antimykotikum, vhodný najmä na kvasinkové infekcie, soor****Rp.**

Natrii tetraborici	5,0
Aq. dest.	15,0
Glycerini	15,0

M. f. sol.

D. S. 2× denne na ložiská

Alternatíva:

Rp.

Natrii tetraborici	20,0
Glyceroli	ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 2× denne na ložiská

Jódová tinktúra a Lugolov roztok - indikácie – povrchové mykózy, mikrobiálne infekcie. Kontraindikácie: precitlivenosť na jód. Pri aplikácii na rozsiahle plochy alebo do vredov dochádza k masívnemu vstrebávaniu, čo môže ovplyvniť funkciu štítnej žľazy.

Rp.

Iodi puri	3,0	
Kalii iodati	5,0	
Spirit. vini dil.		ad 100,0
M. f. sol.		

D. S. Jódová tinktúra. 2× denne na ložiská

Lugolov roztok – antimikrobiálny a antimykotický roztok, vhodný aj do ústnej dutiny

Rp.

Iodi puri	5,0	
Kalii iodati	10,0	
Aq. destil.		ad 100,0
M. f. sol.		

D. S. Lugolov roztok. Aplikovať 2× denne na ložiská

Ďalšie roztoky – vhodný na pityriasis versicolor

Rp.

Roztok č. 1

Sol. acidi tartarici 5 %	100,0
--------------------------	-------

Roztok č. 2

Sol. natrii thiosulphurici 10 %	100,0
---------------------------------	-------

D. S. 2× denne na zápalové ložiská, najskôr aplikovať roztok č. 1, potom č. 2, na seba

- antimykotický roztok, hodí sa na povrchové mykózy, kandidózy, pyodermie a na iné mikrobiálne afekcie

Rp.

Iodi puri	1,0	
Ac. salicylici		
Ac. borici	aa 2,0	
Spirit. vini dil.		ad 100,0
M. f. sol.		

D. S. Aplikovať 2× denne na ložiská

- antimykotický a antimikrobiálny účinok

Rp.

Iodi puri	2,0	
Ac. salicylici	3,0	
Ac. benzoici	3,0	
Spirit. vini diluti		ad 100,0
M. f. sol.		

D. S. Aplikovať 2× denne na ložiská

- bezfarebná liehová tekutina, účinok antimikrobiálny. Vhodný na erythrasma, kandidózy, pityriasis rosea, seboréu vlasovej časti hlavy.

Rp.

Glycerini

Ac. salicylici aa 3,0

(tinct. carbonis detergentis 10,0)

Spirit. vini dil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. Aplikovať 2x denne na ložiská

- antiseptikum, adstringens, mierne koagulans, na potieranie aftov, erózií, spodín vredov

Rp.

Argenti nitrici 2,0–5,0

Aq. destil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 1x denne na ložiská

Sackova tinktúra – indikácie: chronický a mikrobiálny ekzém, lichen planus, psoriasis vulgaris. Účinok: antimykotický, protisvrbivý. Benzén bol vyradený z liekopisu, preto sa môže predpísať ako Sol. picis lithantracis acetonica.

Rp.

Picis lithantracis 5,0

Acetoni 35,0

M. f. sol.

D. S. 1x denne na ložiská

Akné, rosacea, folikulitída a zápalové prejavy

Salicylový lieh so sírou (a s chloramfenikolom)

Rp.

Ac. salicylici

Sulph. praecipit. aa 0,2

(Chloramphenicoli 3,0)

Spirit. vini dil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 2x denne na zápalové ložiská

Salicylový lieh

Rp.

Ac. salicylici 2,0

Spirit. vini dil. ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 2x denne na zápalové ložiská

Lieh s chloramfenikolom

Rp.

Chloramphenicoli 3,0

Ethanoli 60% ad 100,0

M. f. sol.

D. S. 2x denne na zápalové ložiská

Lieh s tetracyklínom**Rp.**

Tetracyklini 2,0–4,0
 Spirit. vini dil. ad 100,0
 M. f. sol.
 D. S. 2× denne na zápalové ložiská

- vhodný na zapálenie kožu alebo pri výrazných seboroických a pustulózných formách

Rp.

Zinci oxydati 8,0
 Magnesii carbon. 4,0
 Glycerini 2,0
 Aq. destill. ad 120,0
 M. f. sol.
 D. S. 2× denne na zápalové ložiská

Borax – glycerín s alkoholom**Rp.**

Natrii tetraborici 1,0
 Glycerini 5,0
 Spirit. vini dil. 95 % 20,0
 Aq. destill. ad 100,0
 M. f. sol.
 D. S. 2× denne na zápalové ložiská

Rp.

Ichtamoli 1,0–3,0
 Zinci oxydati
 Talci aa 20,0
 (Spirit. vini dil.)
 Aq. destill. ad 100,0
 D. S. 1× denne na ložiská na noc

Periorálna dermatitída

V lekárni sa niekedy používajú drvené tablety entizolu, pomocné látky v tabletách preto môžu dráždiť pokožku. Aj preto je vhodnejšie predpisovať roztok s metronidazolom, ktorý sa môže použiť ako čistá surovina

Rp.

Entizoli 2,0
 Aq. destil. ad 100,0
 M. f. sol.
 D. S. 2× denne na ložiská

Rp.

Metronidazoli 1,0
 Aq. destil. ad 100,0
 M. f. sol.
 D. S. 2× denne na ložiská

Dezinficiencia a antiseptika – polotuhé a tuhé formy

Dezinficiencia a antiseptika sa aplikujú aj vo forme zászypov a pást. K najúčinnnejším patrí *cloroxinum* (synonymum je Endiaron), *Acidum salicylicum*, *Acidum boricum*, *Sulfur ad usum externum* (synonymom je *Sulfur praecipitatum*).

Rp.

Acidi borici 1,0
 Pastae zinci oxidi ad 30,0
 M. f. pasta
 D. S. Bórová pasta, 2× denne na ložiská

Rp.

Acidi salicylici 1,5
 Pastae zinci oxidi ad 30,0
 M. f. pasta
 D. S. Salicylová pasta, 2× denne na ložiská

Rp.

Cloroxini 1,0
 (Dexamethasoni) 0,01
 Olei parafini 10,0
 Pastae zinci oxidi ad 100,0
 M. f. pst.
 D. S. Endiaronová pasta (s dexametazónom), 1–2× denne na ložiská

Rp.

Cloroxini 5,0
 Zinci oxidi
 Talci
 Glyceroli aa 15,0
 Aquae purificatae ad 100,0
 M. f. emul.
 D. S. Tekutý púder s endiaronom, na vonkajšiu aplikáciu, 1–2× denne na ložiská

Rp.

Ac. borici 3,0–5,0
 Zinci oxidi
 Talci aa ad 50,0
 M. f. pulv.
 D. S. Zászyp 3× denne na ložiská

*Antibiotické pasty***Rp.**

Tetracyclini hydrochloridi 3,0
 Paraffini liq. 25,0
 Zinci oxidi
 Talci aa 15,0
 Synderman ad 100,0
 M. f. pst.
 D. S. 3% tetracyklínová pasta, 2× denne na ložiská

Rp.

Chloramphenicoli 3,0
 Paraffini liq. 25,0
 Zinci oxidi
 Talci aa 15,0
 Synderman ad 100,0

M. f. pst.

D. S. 3% chloramfenikolová pasta, 2× denne na ložiská

*ATB a antimikrobiálne masti a krémy***Rp.**

Cloroxini 5,0
 Dexamethasoni 0,01
 Vaselini albi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: Endiaronová masť s dexametazónom, 1× denne na ložiská

Rp.

Cloroxini 0,4
 Hydrocortisoni acetatis 0,02
 Glyceroli 85% 1,0
 Ambidermani ad 100,0

M. f. crm.

D. S.: Krém s endiaronom a hydrokortizónom. Na prejavy 1× denne

Rp.

Cloroxini 5,0
 Saloxyl ung 10,0
 Vaselini flavi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: 1–2× denne na ložiská impetiga, na odlúpenie chrást

Rp.

Tetracyclini hydrochlorici
 Paraffini liq. aa 2,0
 Vaselini albi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: 2% tetracyklínová masť, 2× denne na ložiská impetiga alebo pyodermie

Rp.

Dexamethasoni acetatis 0,02
 Chloramphenicoli 2,0
 Propylenglycoli 10,0
 Vaselini albi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: 2% chloramfenikolová masť s dexametazónom, 1× denne na prejavy mikrobiálneho alebo impetiginizovaného ekzému

Rp.

Dexamethasoni acetatis 0,02

Chloramphenicoli 2,0

Propylenglycoli 10,0

Cremoris neoquasorbi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: 2% chloramfenikolový krém s dexametazónom, 1× denne na prejavy mikrobiálneho alebo impetiginizovaného ekzému

Rp.

Metronidazoli 1,0

Erythromycini 1,0

Ambidermani ad 50,0

M. f. crm.

D. S.: Metronidazolový krém s erytromycínom, 2× denne na ložiská rozacey

*Antiparazitiká***Rp.**

Sulphuris praecipitati 20,0

Vasellini flavi ad 100,0

M. f. ung.

D. S.: 20% sírna masť, 2× denne na telo počas 3 dní (pre deti sa používa len 5 % koncentrácia)

11. Použitá literatúra

Blahová J, Babálová M, Králiková K, Krčméry V, Menkyna R, Rovný I. Niektoré problémy rezistencie mikróbov na antibiotiká. *Lek Obz* 2011; 60(1): 31 – 35.

Blahová J, Babálová M, Králiková K, Krčméry V, Menkyna R, Rovný I. Nové typy prenosnej rezistencie na antibiotiká. *Lek Obz* 2011; 60(2): 76 – 79.

Božeková L, Kriška M, Wawruch M. Farmakológia a klinická farmakológia antiinfekčných liečiv. Bratislava, Asklepios, 2005: s.124.

Dale MM, Haylett DG. Rang and Dale`s Pharmacology: Flashcards. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

du Toit LC, Pillay V, Danckwerts MP. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. *Respiratory Research* 2006, 7:118

Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX, Harvey RA, Champe PC ed. Lippincott`s illustrated reviews: Pharmacology. Lippincott Williams and Wilkins, 4th ed., international edition, 2009, p. 564.

Hrková V, Kyselovič J, Kriška M. Receptúrna propedeutika. Osveta, 1993.

Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Praha, Mladá fronta, 2012, 1. vyd., 631 s.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. McGraw Hill Lange, 11th ed., international edition, 2009, p. 1218.

Kriška M et al. Memorix klinickej farmakológie a liekov. Slovak Academic Press, 2006, 610 s.

Kuželová M. Farmakológia antiinfekčných liečiv. Osveta, 2010, 184 s.

Lincová D, Farghali H et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, Praha, 2. vyd., 2007, s. 672.

Linková A. Receptúrna propedeutika. UPJŠ, 2000, 44 S.

Magulová L, Božeková L et al. Interakcie liečiv v klinickej praxi. Slovak Academic Press, 2004, 333 s.

Manuál ku generickej preskripcii. Ministerstvo zdravotníctva SR, 1.12.2011. 127 s. <http://www.health.gov.sk/Zdroje/?/Sources/kategorizacia/preskripcia/Manual-ku-generickej-preskripcii.pdf>

McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW ed. 2012 Current medical diagnosis and treatment. McGraw Hill Medical, 51st ed., international edition, 2012, p. 1867.

Mikrobiológia a imunológia online. <http://pathmicro.med.sc.edu/Slovak/bact-slovak.htm>

Mirossay L, Mojžiš J et al. Základná farmakológia a farmakoterapia. Equilibria, 2009, 533 s.

Mokrý J. Možnosti použitia cefalosporínov pri infekciách dýchacích ciest u detí a dospelých. *Revue medicíny v praxi* 2013; 11(2): 27-29.

Mokrý J. Probiotiká a antiinfekčná liečba. *Revue medicíny v praxi* 2012; 10(6): 29-31.

Nováková E, Porubská A, Kompaníková J, Hubočan P, Neuschlová M. [Lekárska mikrobiológia](http://www.jfmed.uniba.sk/index.php?id=2655). JLF UK Martin, 2000. 106 s. Dostupné na <http://www.jfmed.uniba.sk/index.php?id=2655>.

Perlík F. Základy klinické farmakologie. Galén, 2008, 192 s.

Plevková J, Antošová M. Manažment ochorení dolných dýchacích ciest. *Revue medicíny v praxi* 2013; 11(1): 26-28.

Plevková J, Mokrý J. Použitie cefalosporínov pri liečbe infekcií horných dýchacích ciest. *Revue medicíny v praxi* 2010; 8(1): 15, 21-22.

Plevková J, Mokrý J. Použitie klaritromycínu pri ochoreniach horných a dolných dýchacích ciest. *Revue medicíny v praxi* 2008; 6 (6): 25-27.

Porvazník I, Mokrý J, Solovič I. Aktuálny stav rezistencie na antituberkulotiká v Slovenskej republike. *Novinky v experimentálnej a klinickej medicíne*. Martin, JLFUK, 2012: 152-159

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. Elsevier, Churchill Livingstone, 7th ed., international edition, 2012, p. 777.

Růžicková Jarešová L. Dermatologická externa polotuhé konzistence. *Dermatol. praxi* 2010; 4(1): 59–61.

Růžicková Jarešová L. Dermatologická externa tekutá. *Dermatol. praxi* 2009; 3(2): 93–97.

Růžicková Jarešová L. Dermatologická externa tuhá a polotuhá. *Dermatol. praxi* 2009; 3(4): 210–213.

Štatút ústrednej komisie pre antibiotickú liečbu a antibiotickú politiku. Ministerstvo zdravotníctva SR, www.health.gov.sk

Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung and Trevor's pharmacology: Examination and board review. McGraw Hill Lange, 9th ed., international edition, 2010, p. 644.

Váňa J, Mokrý J. Antibiotická liečba periapendikulárneho zápalového infiltrátu - subakútnej apendicitídy. *Nové trendy vo farmakoterapii II*. Martin, JLF UK, 2011: 65-70.

Wawruch M, Božeková L, Hudec R, Kriška M. Antibiotiká v ambulantnej praxi na Slovensku v rokoch 1999-2001. *Česká a slovenská farmacie* 2003; 52(4): 166-170.

Wawruch M, Božeková L, Krčméry S. Nežiadúce účinky a interakcie antibakteriálnych liečiv. *Súčasná klinická prax - Current Clinical Practice* 2008; 1: 9-13.

Wawruch M, Božeková L, Kriška M, Krčméry S. Risks of antibiotic treatment. *Bratislavské lekárske listy* 2002; 103(7-8): 270-275.

Wawruch M, Božeková L, Mgulová L, Dostálová D, Sládeková J, Kriška M. Interakcie antimykotík v dermatológii. *Česko-slovenská dermatologie* 2004; 79(1): 8-13.

Príloha č. 1 – Zoznam antimikrobiálnych liekov a liekových foriem zaradených v kategorizácii liekov v SR

(stav k 1.6.2013 - zdroj: <http://www.health.gov.sk>)

Doxycyklín	p.o. 100 mg (10 ks)
DOXYHEXAL TABS	tbl 10x100 mg
Doxybene 100 mg	tbl 10x100 mg
DEOXYMYKOIN	tbl 10x100 mg
Doxycyklín	p.o. 100 mg (20 ks)
DOXYHEXAL TABS	tbl 20x100 mg
Doxycyklín	p.o. 200 mg (10 ks)
DOXYHEXAL 200 TABS	tbl 10x200 mg
Doxycyklín	p.o. 200 mg (20 ks)
DOXYHEXAL 200 TABS	tbl 20x200 mg
Amoxicilín	p.o. 1000 mg (14 ks)
Ospamox 1000 mg filmom obalené tablety	tbl flm 14x1000 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
Amoxicilín	p.o. 250 mg (20 ks)
DUOMOX 250	tbl dsp 20x250 mg
Amoxicilín	p.o. 50 mg/ml (60 ml)
Ospamox 250 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu	plu por 60 ml + odmerná lyžička
Amoxicilín	p.o. dsp. 375 mg (20 ks)
DUOMOX 375	tbl dsp 20x375 mg
Amoxicilín	p.o. 500 mg (14 ks)
Ospamox 500 mg filmom obalené tablety	tbl flm 14x500 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
Amoxicilín	p.o. dsp. 500 mg (20 ks)
DUOMOX 500	tbl dsp 20x500 mg
Amoxicilín	p.o. 750 mg (14 ks)
Ospamox 750 mg filmom obalené tablety	tbl flm 14x750 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
Amoxicilín	p.o. dsp. 750 mg (20 ks)
DUOMOX 750	tbl dsp 20x750 mg
Amoxicilín	p.o. dsp. 1000 mg (12-14 ks)
DUOMOX 1000	tbl dsp 14x1000mg
Amoxicilín	p.o. dsp. 1000 mg (20 ks)
DUOMOX 1000	tbl dsp 20x1000 mg
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 329 mg (30 ks)
OSPEN 500	tbl flm 30x500 KU
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 250 mg (20 ks)
V PNC 250 filmom obalené tablety	tbl flm 20x250 mg
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 250 mg (30 ks)
V PNC 250 filmom obalené tablety	tbl flm 30x250 mg
V-PENICILIN 250MG SLOVAKOFARMA	tbl 30x250 mg (blis.)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 261 mg (30 ks)

V-PENICILIN 0,4MEGA BIOTIKA	tbl 30x400 ku (3x10)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 329 mg (12 ks)
OSPEN 500	tbl flm 12x500 KU
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 500 mg (20 ks)
V PNC 500 filmom obalené tablety	tbl flm 20x500 mg
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 500 mg (30 ks)
V PNC 500 filmom obalené tablety	tbl flm 30x500 mg
V-PENICILIN 500MG SLOVAKOFARMA	tbl 30x500 mg (blis.)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 523 mg (30 ks)
V-PENICILIN 0,8MEGA BIOTIKA	tbl 30x800 ku (3x10)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 658 mg (12 ks)
OSPEN 1000	tbl flm 12x1000 KU
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 658 mg (30 ks)
OSPEN 1000	tbl flm 30x1000 KU
PENBENE 1 IU	tbl flm 30
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 750 mg (20 ks)
V PNC 750 filmom obalené tablety	tbl flm 20x750 mg
V-PENICILIN 750MG SLOVAKOFARMA	tbl 20x750 mg (blis.)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 750 mg (30 ks)
V PNC 750 filmom obalené tablety	tbl flm 30x750 mg
V-PENICILIN 750MG SLOVAKOFARMA	tbl 30x750 mg (blis.)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 784 mg (30 ks)
V-PENICILIN 1,2MEGA BIOTIKA	tbl 30x1,2mu (5x6)
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 987 mg (12 ks)
OSPEN 1500	tbl flm 12x1500 KU
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 987 mg (30 ks)
OSPEN 1500	tbl flm 30x1500 KU
PENBENE 1,5 MU	tbl flm 30
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 1000 mg (20 ks)
V PNC 1000 filmom obalené tablety	tbl flm 20x1000 mg
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 1000 mg (30 ks)
V PNC 1000 filmom obalené tablety	tbl flm 30x1000 mg
Fenoxymetylpenicilín	p.o. 47,2 mg/ml tekuté
OSPEN 400	sir 1x150 ml
PENBENE 400000 IU/5 ml	gra sir 94 g/150 ml
PENBENE 400000 IU/5 ml	gra sir 37,6 g/60 ml
Kombinácie	parent. Pendepon com.
PENDEPON COMPOSITUM (LIEKOV.)	plv inu 10x1,5mu
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. 375 mg (20-21 ks)
MEDOCLAV 375 mg	tbl flm 21x375 mg
AMOKSIKLAV	tbl obd 21x375 mg
AUGMENTIN	tbl obd 21x375 mg
MEGAMOX 375	tbl 21x375 mg

Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. 625 mg (21 ks)
MEDOCLAV 625 mg	tbl flm 21x625 mg
Tevaklav 625 mg	tbl flm 21x625 mg (blis.Al/PE)
AUGMENTIN	tbl obd 21x625 mg
MEGAMOX 625 FORTE	tbl 21x625 mg
AMOKSIKLAV	tbl obd 21x625 mg
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. 1 g (14 ks)
MEGAMOX BID 1 G	tbl ent 14x1 g
Tevaklav 1g	tbl flm 14x875 mg/125 mg (blister Al/Al))
Medoclav 1g	tbl flm 14x1 g
AMOKSIKLAV 2x1000 mg	tbl flm 14x1 g
AUGMENTIN 1G	tbl flm 14x1 g
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. predĺžené uvoľňovanie 1 g (28 ks)
Augmentin SR	tbl plg 28x1 g (Al blis.)
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. tekuté LF
Megamox Duo	plu por 1x13,51 g (plv)/70 ml
AMOKSIKLAV 2x457 mg/5 ml	plu por 1x70 ml
AUGMENTIN DUO	plv sir 1x70 ml
AMOKSIKLAV	plu por 1x100 ml
AMOKSIKLAV FORTE	plu por 1x100 ml
AMOKSIKLAV 2x457 mg/5 ml	plu por 1x35 ml
MEDOCLAV FORTE 312,5 mg	plv sus 1x100 ml
Megamox Duo	plu por 1x6,755 g (plv)/35 ml
MEDOCLAV 156,25 mg	plv sus 1x100 ml
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. tekuté LF 875/125 mg (12-14 ks)
Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu	gru por 14(875 mg+125 mg)
Amoxicilín a inhibítor betalaktamázy	p.o. ES tekuté LF
Augmentin ES	plu por 1x100 ml
Sultamicilín	p.o. 375 mg (12 ks)
Bitammon 375	tbl obd12x375 mg
UNASYN	tbl obd 12x375 mg
Sultamicilín	p.o. 50 mg/ml tekuté
UNASYN P.O.S. 250 mg/5 ml	plu por 1x60 ml (fl'a HDPE)
Bitammon	plv sus 250 mg/5 ml
Sultamicilín	parent.
Ampisulcillin 1,5g	plv ino 10x1,5 g
Piperacilin/tazobactam	parent.
Piperacilin/Tazobactam Mylan 4g/0,5g	plo jof 1x4g/0,5g
Piperacilin/Tazobactam PharmaSwiss 4g/0,5g prášok	plo ijf 10x4g/0,5 g (liek.sk1.)
Piperacilin/Tazobactam Actavis 4g/0,5 g	plo jof 1x4g/0,5 g
Cefalexín	p.o. 500 mg (12 ks)
OSPEXIN 500 mg	tbl flm 12x500 mg
Cefalexín	p.o. 1000 mg (12 ks)
OSPEXIN 1000 mg	tbl flm 12x1000 mg
Cefalexín	p.o. 50 mg/ml tekuté
OSPEXIN 250 mg/5 ml	gru por 5 ml/250mg

Cefadroxil	p.o. 500 mg (12 ks)
CEDROX	cps 12x500 mg
Cefadroxil	p.o. 1000 mg (12 ks)
CEDROX	tbl 12x1000 mg
Cefadroxil	p.o. 50 mg/ml tekuté
CEDROX (250 mg/5 ml)	gru por 60 ml
Cefuroxim	p.o. 125 mg (10 ks)
CEFURIM 125	tbl obd 10x125 mg
Xorimax 125 mg	tbl obd 10x125 mg
ZINNAT 125 mg	tbl flm 10x125 mg
Cefuroxim	p.o. 250 mg (10 ks)
CEROXIM 250 mg	tbl 10x250 mg
Xelacef 250 mg	tbl flm 10x250 mg (blis. PVC/Aclar)
CEFURIM 250	tbl obd 10x250 mg
Xorimax 250 mg	tbl obd 10x250 mg
ZINNAT 250 mg	tbl flm 10x250 mg
Cefuroxim	p.o. 500 mg (10 ks)
Xelacef 500 mg	tbl flm 10x500 mg (blis. PVC/Aclar)
Xorimax 500 mg	tbl obd 10x500 mg
ZINNAT 500 mg	tbl flm 10x500 mg
CEROXIM 500 mg	tbl 10x500 mg
CEFURIM 500	tbl obd 10x500 mg
Cefuroxim	p.o. 25 mg/ml tekuté
ZINNAT 125 MG	gru por 100 ml
Cefuroxim	p.o. 50 mg/ml tekuté
ZINNAT 250 MG	gru por 50 ml
Cefprozil	p.o. 250 mg (10 ks)
CEFZIL 250 mg	tbl flm 10x250 mg
Cefprozil	p.o. 500 mg (10 ks)
CEFZIL 500 mg	tbl flm 10x500 mg
Cefprozil	p.o. 50 mg/ml tekuté
CEFZIL 250MG/5 ML	plv sus 1x60 ml
Cefotaxim	parent. 1 g
ABRICEF	plo ijf 10x1 g
Cefotaxim Eberth 1 g	plo jof 10x1g (liek.sklenená)
Cefotaxim Eberth 1 g	plo jof 1x1g (liek.sklenená)
Cefotaxim	parent. 2 g
Cefotaxim Eberth 2 g	plo jof 10x2g (liek.sklenená)
Cefotaxim Eberth 2 g	plo jof 1x2g (liek.sklenená)
Ceftazidim	parent. 1 g
Ceftazidim Mylan 1g	plo ijf 5x1g
Ceftazidim Actavis 1g	plv ino 5x1 g
FORTUM	plv ino 1x1 g
Ceftazidim	parent. 2 g
Ceftazidim Mylan 2g	plo ijf 5x2g

Ceftazidim Actavis 2g	plv ino 10x2 g
FORTUM	plv ino 1x2 g
Ceftriaxon	parent. 1 g
Ceftriaxon Sandoz 1 g prášok na injekčný a infúzny roztok	plo ijf 5x1x1,0 g, zbal. (15 ml liek.)
Ceftriaxon	parent. 2 g
Ceftriaxon Sandoz 2 g prášok na injekčný a infúzny roztok	plo ijf 5x1x2,0 g, zbal. (50 ml liek.)
Ceftriaxon	parent. i.v.
Tercef 1g	plo ijf 5x1g
Cefixim	p.o. 20 mg/ml tekuté
SUPRAX (100 mg/5 ml)	plv sus 1x50 ml/1 g
Cefixim	p.o. 200 mg (10 ks)
SUPRAX	tbl flm 10x200 mg
Cefixim	p.o. 400 mg (7 ks)
SUPRAX 400 mg dispergovateľné tablety	tbl dsp 7x400 mg
Ceftibutén	p.o. 400 mg (5 ks)
CEDAX	cps 5x400 mg
Cefepim	parent. inj. 1 g
MAXIPIME 1 g	plv ino 1x1 g
Cefepim	parent. inj. 2 g
MAXIPIME 2 g	plv ino 1x2 g
Meropeném	parent.
Meropenem Hospira 500 mg	plo jof 10x500 mg (liek.inj.skl.)
Trimetoprim	p.o. 100 mg (10 ks)
TRIPRIM 100MG	tbl 10x100 mg
Trimetoprim	p.o. 200 mg (10 ks)
TRIPRIM 200MG	tbl 10x200 mg
Trimetoprim	p.o. 200 mg (20 ks)
TRIPRIM 200MG	tbl 20x200 mg
Sulfametoxazol a trimetoprim	p.o. 100/20 mg (20 ks)
BISEPTOL 120	tbl 20x120 mg
Sulfametoxazol a trimetoprim	p.o. 400/80 mg (20 ks)
BISEPTOL 480	tbl 20x480 mg 400/80 mg
Sulfametoxazol a trimetoprim	parent.
BISEPTOL 480	con inf 10x5 ml
Spiramycín	p.o. 1500 KU (16 ks)
ROVAMYCINE 1,5 mu	tbl flm 16x1500 ku
Spiramycín	p.o. 3000 KU (10 ks)
ROVAMYCINE 3 mu	tbl flm 10x3000 ku
Roxitromycín	p.o. 150 mg (10 ks)
ROXITHROMYCIN-RATIOPHARM 150 mg	tbl flm 10x150 mg
ROXITHROMYCIN-BIOTIKA 150 mg	tbl flm 10x150 mg

Roxitromycín	p.o. 150 mg (14 ks)
ROXITHROMYCIN-RATIOPHARM 150 mg	tbl flm 14x150 mg
Roxitromycín	p.o. 300 mg (10 ks)
ROXITHROMYCIN-RATIOPHARM 300 mg	tbl flm 10x300 mg
ROXITHROMYCIN-BIOTIKA 300 mg	tbl flm 10x300 mg
Klaritromycín	p.o. 250 mg (14 ks)
KLABAX 250MG	tbl flm 14x250 mg
KLERIMED 250 mg	tbl flm 14x250 mg
FROMILID 250	tbl flm 14x250 mg
Klaritromycín	p.o. 500 mg (14 ks)
Clarithromycin-Teva 500 mg	tbl flm 14x500 mg
KLERIMED 500 mg	tbl flm 14x500 mg
FROMILID 500	tbl flm 14x500 mg
Klaritromycin Mylan 500 mg	tbl flm 14x500 mg
KLABAX 500MG	tbl flm 14x500 mg
Klaritromycín	p.o. predĺžené uvoľňovanie 500 mg (7 ks)
FROMILID UNO	tbl mod 7x500 mg
Lekoklar XL 500 mg filmom obalené tbl s riadeným uvoľňovaním	tbl fmo 7x500 mg
Klaritromycin Retard Mylan 500mg	tbl mod 7x500 mg
KLACID SR	tbl mod 7x500 mg
Klaritromycín	p.o.25 mg/ml
Lekoklar 125 mg/5 ml granulát na perorálnu suspenziu	gru por 100 ml (68,3 g gran./59,0 ml vody)
FROMILID 125 mg/5 ml	gru por 1x60 ml
KLACID (125 mg/5 ml)	gru por 1x100 ml
KLACID (125mg/5ml)	gru por 1x60 ml
Klaritromycín	p.o. 50 mg/ml
Lekoklar 250 mg/5 ml granulát na perorálnu suspenziu	gru por 100 ml (68,3 g gran./57,0 ml vody)
KLACID 250 mg/5 ml	gru por 1x100 ml
KLACID 250 mg/5 ml	gru por 1x60 ml
Azitromycín	p.o. 125 mg (6 ks)
SUMAMED	tbl flm 6x125 mg
Azitromycín	p.o. 250 mg (6 ks)
Azatri1250 mg	cps 6x250 mg
AZITHROMYCIN SANDOZ 250 mg	tbl flm 6x250 mg
Zitrocin 250 MG	cps dur 6x250 mg
AZITROX 250	tbl flm 6X250 mg
SUMAMED	cps 6x250 mg
Azitromycín	p.o. 250 mg (8 ks)
Azatri1250mg	cps 8x250 mg
Azitromycín	p.o. 500 mg (3 ks)
Azithromycin Actavis 500 mg	tbl flm 3x500 mg (blis.OPA/PVC/Al/Al)
AZITHROMYCIN SANDOZ 500 mg	tbl flm 3x500 mg
Azitromycin Mylan 500mg	tbl flm 3x500 mg
Zigilex 500mg	tbl flm 3x500 mg
Zitrocin 500 MG	tbl flm 3x500 mg
AZIBIOT	tbl flm 3x500 mg
AZITROX 500	tbl flm 3X500MG

SUMAMED	tbl flm 3x500 mg
Azitromycín	p.o. predĺžené uvoľňovanie 2 g
Zmax 2g	gra psp 1x2 g
Azitromycín	p.o. 20 mg/ml
Azithromycin Sandoz 100 mg/5 ml	plu por 1x20 ml/400 mg
Azitromycin Mylan 100mg/5ml	plu por 1 x 400 mg (fľ. HDPE)
SUMAMED 100MG/5ML	plv sir 20 ml
Azitromycín	p.o. 40 mg/ml
Azitromycin Mylan 200mg/5ml	plu por 1 x 600 mg (fľ. HDPE)
Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml	plu por 1x20 ml/800 mg
Sumamed forte	plv sir 30 ml
SUMAMED FORTE	plv sir 37,5 ml
SUMAMED FORTE	plv sir 15 ml
Klindamycín	p.o. 150 mg (16 ks)
DALACIN C 150 mg	cps dur 16x150 mg (blis.PVC/Al)
Klindamycín	p.o. 300 mg (16 ks)
DALACIN C 300 mg	cps dur 16x300 mg (blis.PVC/Al)
Klindamycín	parent.
KLIMICIN I.V. A I.M.	sol ijf 10x4 ml/600 mg
KLIMICIN I.V. A I.M.	sol ijf 10x2 ml/300 mg
Tobramycín	inhal. prášok
TOBI Podhaler 28 mg	plv iced 224x28 mg
Tobramycín	inhal.
TOBI 300 MG/5 ML	sol neb 56x5ML/300MG
BRAMITOB	sol neb 56x4 ml/300 mg (obal PE)
Gentamicín	parent.
GENTAMICIN 80MG LEK	sol inj 10x2 ml/80 mg
Gentamicin B. Braun 3mg/ml infúzny roztok	sol inf 20x120 ml/360 mg (fľ. LDPE)
Gentamicin B. Braun 3mg/ml infúzny roztok	sol inf 20x80 ml/240 mg (fľ. LDPE)
Gentamicin B. Braun 1mg/ml infúzny roztok	sol inf 20x80 ml/80 mg (fľ. LDPE)
Amikacín	parent. 5 mg/ml (10 ks)
Amikacin B.Braun 5 mg/ml	sol inf 10x100 ml/500 mg (fľ.LDPE)
Amikacín	parent. 10 mg/ml (10 ks)
Amikacin B.Braun 10 mg/ml	sol inf 10x100 ml/1000 mg (fľ.LDPE)
Ofloxacín	p.o. 200 mg (10 ks)
Zanocin 200 MG	tbl flm 10x200 mg
MEDOFLOXINE 200 mg	tbl flm 10x200 mg
TAROFLOX	tbl flm 10x200 mg
OFLOXIN 200	tbl flm 10x200 mg
Ofloxacín	p.o. 200 mg (20 ks)
MEDOFLOXINE 200 mg	tbl flm 20x200 mg
Ofloxacín	p.o. 400 mg (10 ks)
TAROFLOX	tbl flm 10x400 mg
Ciprofloxacín	p.o. 250 mg (10 ks)
Ciprofloxacin-Teva 250 mg filmom obalené tablety	tbl flm 10x250 mg

MEDOCIPRIN 250 mg	tbl flm 10x250 mg
CIPRINOL 250	tbl flm 10x250 mg
CIPHIN 250	tbl flm 10x250 mg
CIPLOX-250	tbl flm 10x250 mg
CIFLOXINAL	tbl flm 10x250 mg
Ciprofloxacín	p.o. 250 mg (20 ks)
CIFLOXINAL	tbl flm 20x250 mg
Ciprofloxacín	p.o. 500 mg (10 ks)
Ciprofloxacín-Teva 500 mg filmom obalené tablety	tbl flm 10x500 mg
CIPROLON 500	tbl flm 10x500 mg blister PVC/Alu
MEDOCIPRIN 500 mg	tbl flm 10x500 mg
CIPRINOL 500	tbl flm 10x500 mg
Ciprofloxacín Sandoz 500 mg	tbl flm 10x500 mg
CIPHIN 500	tbl flm 10x500 mg
CIPLOX-500	tbl flm 10x500 mg
Ciprofloxacín	p.o. 500 mg (20 ks)
Ciprofloxacín Sandoz 500 mg	tbl flm 20x500 mg
Ciprofloxacín	parent. 200 mg
CIPHIN PRO INFUSIONE 200MG/100	sol inf 100 ml/200 mg
Pefloxacín	p.o. 400 mg (10 ks)
ABAKTAL	tbl obd 10x400 mg
Norfloxacín	p.o. 400 mg (14 ks)
GYRABLOCK	tbl flm 14x400 mg
Norfloxacín	p.o. 400 mg (20 ks)
NOLICIN	tbl obd 20x400 mg
Norfloxacín	p.o. 400 mg (30 ks)
GYRABLOCK	tbl flm 30x400 mg
Levofloxacín	p.o. 250 mg (10 ks)
OROFLOCINA 250 mg filmom obalené tablety	tbl flm 10x250 mg
Levofloxacín	p.o. 500 mg (10 ks)
OROFLOCINA 500 mg filmom obalené tablety	tbl flm 10x500 mg
TAVANIC 500MG	tbl flm 10x500 mg
Moxifloxacín	p.o. 400 mg (7 ks)
AVELOX 400 mg	tbl flm 7x400 mg (blis. PP/Al)
Prulifloxacín	p.o. 600 mg (1 ks)
Prixina	tbl flm 1x600mg (blis.PA/Al/PVC)
Vankomycín	parent. 500 mg (1 ks)
Vancomycin Mylan 500mg	plv ifo 1 x 500 mg
Vancomycin Actavis 0,5 g	plc ifo 1x0,5 g (liek.inj.skl.)
Vankomycín	parent. 500 mg (10 ks)
Vancomycin PharmaSwiss 500 mg	plv ifo 10x500 mg (liek. Inj.skl.)
Vankomycín	parent. 1000 mg (1 ks)
Vancomycin Mylan 1g	plv ifo 1 x 1 g
Vancomycin Actavis 1 g	plc ifo 1x1 g (liek.inj.skl.)

Vankomycín	parent. 1000 mg (10 ks)
Vancomycin PharmaSwiss 1000 mg	plv ifo 10x1000 mg (liek. Inj.sk1.)
Kolistín	parent.
COLIMYCINE	plv ino 50x1 MU
Fosfomycín	p.o. 3 g (1 ks)
MONURAL 3G	gro por 1 vrecko
Linezolid	p.o. 600 mg (10 ks)
Zyvoxid 600 mg (blis.)	tbl flm 10x600 mg
Ketokonazol	p.o. 200 mg (10 ks)
NIZORAL	tbl 10x200 mg
Flukonazol	p.o. 50 mg (7-8 ks)
Fluco Sandoz 50 mg	cps dur 7x50 mg
Fungolon 50 mg	cps 8x50 mg (blis.Al/PVC)
MEDOFLUCON 50mg	cps 7x50 mg
DIFLUCAN	cps 7x50 mg
Flukonazol	p.o. 50 mg (100 ks)
MEDOFLUCON 50mg	cps 100x50 mg
Flukonazol	p.o. 100 mg (7-8 ks)
Fungolon 100 mg	cps 8x100 mg (blis.Al/PVC)
MYCOMAX 100	cps 7x100 mg
Flukonazol	p.o. 100 mg (28 ks)
Fluco Sandoz 100 mg	cps dur 28x100 mg
MYCOMAX 100	cps 28x100 mg
Flukonazol	p.o. 150 mg (1 ks)
Fluco Sandoz 150 mg	cps dur 1x150 mg
Femgin 150 mg	cps dur 1x150 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
MEDOFLUCON 150mg	cps 1x150 mg
DIFLUCAN	cps 1x150 mg
MYCOSYST 150 mg	cps 1x150 mg
Flukonazol	p.o. 150 mg (2 ks)
Fluco Sandoz 150 mg	cps dur 2x150 mg
MYCOSYST 150 mg	cps 2x150 mg
Flukonazol	p.o. 150 mg (3 ks)
MYCOMAX 150	cps 3x150 mg
Flukonazol	p.o. 150 mg (4 ks)
Fluco Sandoz 150 mg	cps dur 4x150 mg
Femgin 150 mg	cps dur 4x150 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
MYCOSYST 150 mg	cps 4x150 mg
Flukonazol	p.o. 150 mg (10 ks)
MEDOFLUCON 150mg	cps 10x150 mg
Flukonazol	p.o. 5 mg/ml
MYCOMAX SIR	sir 1x100 ml/500 mg
Flukonazol	p.o. 10 mg/ml
DIFLUCAN P.O.S.50 mg/5 ml	plv sus 35 ml/350 mg

Flukonazol	p.o. 40 mg/ml
DIFLUCAN P.O.S.200 mg/5 ml	plu por 35 ml/1,4 g
Flukonazol	parent. 2 mg/ml
Fluconazole B. Braun 2mg/ml infúzný roztok	sol inf 20x100 ml
MYCOMAX INF	sol inf 1x100 ml
DIFLUCAN I.V.	sol inf 100 ml 2 mg/ ml
Itrakonazol	p.o. 100 mg (4 ks)
SPORANOX (1 BLIS.)	cps 4x100 mg
Itrakonazol	p.o. 100 mg (14 -15 ks)
Itrakonazol Sandoz 100 mg	cps dur 15x100 mg
Itrakonazol Sandoz 100 mg tvrdé kapsuly	cps dur 15x100 mg (blis.PVC/Al)
SPORANOX (3 BLIS.)	cps 15x100 mg
Vorikonazol	p.o. 40 mg/ml
VFEND 40 mg/ ml	plu por 1x45 g (40 mg/ ml) (skl.fľa.)
Vorikonazol	p.o. 200 mg (14 ks)
VFEND 200 mg (bl.)	tbl flm 14x200 mg
Posakonazol	p.o. 40 mg/ml
Noxafil 40 mg/ml perorálna suspenzia	sus por 1x105 ml (fl'a.jant.skl.)
Rifampicin	p.o. 150 mg (100 ks)
BENEMICIN 150 mg	cps 100x150 mg
Rifampicin	p.o. 300 mg (100 ks)
BENEMICIN 300 mg	cps 100x300 mg
Izoniazid	p.o. 100 mg (250 ks)
NIDRAZID	tbl 250x100 mg
Etambutol	p.o. 400 mg (100 ks)
SURAL 400MG	tbl 100x400 mg
Dapson	p.o. 100 mg (100 ks)
DISULONE 100 AU PROTOX.DE FER	tbl 100x100 mg
Aciklovir	p.o. 40 mg/ml tekuté
ZOVIRAX (200 mg/5 ml)	sus por 125 ml
Aciklovir	p.o. 200 mg (25-30 ks)
HERPESIN 200	tbl 25x200 mg
TELVIRAN 200 MG	tbl 25x200 mg
Aciklovir	p.o. 400 mg (25 ks)
HERPESIN 400	tbl 25x400 mg
Aciklovir	p.o. 400 mg (35 ks)
TELVIRAN 400 MG	tbl 35x400 mg
Ribavirin	p.o. 200 mg (168 ks)
Rebetol 200 mg tvrdé kapsuly	cps dur 168x200 mg (bli.PVC/PE/PVDC)
COPEGUS 200 mg	tbl flm 168x200 mg
Famciklovir	p.o. 250 mg (15 ks)
Famciclovir-Teva 250 mg	tbl flm 15x250 mg

Famciklovir	p.o. 500 mg (14 ks)
Famciclovir-Teva 500 mg	tbl flm 14x500 mg
Valaciklovir	p.o. 500 mg (10 ks)
VALTREX	tbl flm 10x500 mg
Valaciklovir	p.o. 500 mg (42 ks)
VALTREX	tbl flm 42x500 mg
Valganciklovir	p.o. 450 mg (60 ks)
VALCYTE 450 mg	tbl flm 60x450 mg
Brivudin	p.o. 125 mg (7 ks)
Zovudex 125 mg	tbl 7x125 mg
Boceprevir	p.o. 200 mg (336 ks)
VICTRELIS	cps dur 336(4x84)x200 mg
Indinavír	p.o. 200 mg (360 ks)
CRIXIVAN 200MG	cps 360x200 mg
Indinavír	p.o. 400 mg (180 ks)
CRIXIVAN 400MG	cps 180x400 mg
Ritonavir	p.o. 100 mg (30 ks)
Norvir 100 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x100 mg (fla.HDPE)
Lopinavir	p.o. 200/50 mg (120 ks)
Kaletra 200 mg/50 mg filmom obalené tablety	tbl flm 120x200 mg/50 mg (ff.HDPE)
Lopinavir	parent.
Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml perorálny roztok	sol por 5x60 ml+5x5 ml striek. (ff.PET)
Fosamprenavir	p.o. 700 mg (60 ks)
TELZIR	tbl flm 60x700 mg (ff. HDPE)
Atazanavir	p.o. 150 mg (60 ks)
REYATAZ 150 mg	cps dur 60x150 mg
Darunavir	p.o. 400 mg (60 ks)
Prezista	tbl flm 60x400 mg
Darunavir	p.o. 600 mg (60 ks)
Prezista	tbl flm 60x600 mg
Telaprevir	p.o. 375 mg (168 ks)
Incivo 375 mg. filmom obalene tablety	tbl. flm. 168 (4x42)x375mg (ff. HDPE)
Zidovudin	p.o. 250 mg (40 ks)
RETROVIR	cps 40x250 mg
Didanozín	p.o. 400 mg (30 ks)
VIDEX EC 400 mg	cps ent 30x400 mg
Stavudin	p.o. 40 mg (56 ks)
ZERIT 40 mg	cps 56x40 mg
Lamivudin	p.o. 100 mg (28 ks)
ZEFFIX 100MG	tbl flm 28x100 mg

Lamivudín	p.o. 100 mg (84 ks)
ZEFFIX 100MG	tbl flm 84x100 mg
Lamivudín	p.o. 150 mg (60 ks)
EPIVIR	tbl flm 60x150 mg
Abakavir	p.o. 300 mg (60 ks)
ZIAGEN 300 mg	tbl flm 60x300 mg
Tenofovir	p.o. 145 mg (30 ks)
VIREAD	tbl flm 30x245 mg
Adefovir	p.o. 10 mg (30 ks)
HEPSERA	tbl 30x10 mg
Entekavir	p.o. 0,5 mg (30 ks)
BARACLUDE	tbl flm 30x0,5 mg
Entekavir	p.o. 1 mg (30 ks)
BARACLUDE	tbl flm 30x1 mg
Telvivudín	p.o. 600 mg (28 ks)
SEBIVO 600 MG	tbl flm 28x600 mg
Nevirapin	p.o. 200 mg (60 ks)
VIRAMUNE 200 mg	tbl flm 60x200 mg
Etravirin	p.o. 200 mg (60 ks)
Intelence 200 mg tablety	tbl 60x 200 mg (fl. HDPE)
Rilpivirín	p.o. 25 mg (30 ks)
EDURANT 25 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x25 mg (fl. HDPE)
Zanamivir	inhal.
RELENZA	plv inh 1x5 blist.+ inh.
Lamivudín, zidovudín	p.o. 150/300 mg (60 ks)
COMBIVIR	tbl flm 60 blist.
Lamivudín, abakavir	p.o. 300/600 mg (30 ks)
KIVEXA	tbl flm 30 (blis.)
Tenofovir disoproxil a emtricitabin	p.o. 245 mg/200 mg
Truvada	tbl flm 30
Inozín pranobex	p.o. 500 mg (50 ks)
ISOPRINOSINE	tbl 50x500 mg
Inozín pranobex	p.o. 500 mg (100 ks)
Isoprinosine	tbl 100x500 mg
Inozín pranobex	p.o. tekuté LF
Isoprinosine sirup	sir 1x150 ml (fl.skł. hnedá)
Raltegravír	p.o. 400 mg (60 ks)
ISENTRESS 400mg	tbl flm 60x400 mg
Gentamycín	loc.3 mg/ml
GENTAMICIN 0,3% WZF POLFA	int opo 1x5 ml

Tobramycín	loc. 3 mg/ml depot
TOBRAVISC 0,3% (3 mg/ml)	int opo 1x5 ml/15 mg
Tobramycín	loc. 3 mg/g
TOBREX	ung oph 1x3,5 g 0,3%
Tobramycín	loc. 3 mg/ml
TOBREX	int opo 1x5 ml
Antibiotiká v kombinácii s inými liečivami	loc. neomyc./bacitracin/hydrok. ung.
OPHTHALMO-FRAMYKOID COMPOSITUM	ung oph 1x5 g
Kanamycín	loc. 5 mg/g
KANAMYCIN-POS	ung oph 1x2,5 g
Kanamycín	loc. 5 mg/ml
KANAMYCIN-POS	int opo 1x5 ml
Azitromycín	loc. 15 mg/g
AZYTER	int osd 6x0,25 g
Kombinácie rôznych antibiotík	loc. neomycin/bacitracin ung.
OPHTHALMO-FRAMYKOID	ung oph 5 g
Sulfacetamid	loc.100 mg/ml.
SULPHACETAMID 10% Polpharma	int opo 12x0,5 ml
Acyklovir	loc. 30 mg/g
VIROLEX	ung oph 4,5 g 3%
Ofloxacin	loc. 3 mg/ml
UNIFLOX 0,3 %	int oph/oto 1x10ml (PE)
Ciprofloxacin	loc. 3,5 mg/ml
Ciplox 3,33 mg	int opt 1x5 ml (liek.PE)
CILOXAN	int opt 1x5 ml
Levofloxacin	loc. 5 mg/ml
OFTAQUIX 5 mg/ml	int opo 1x5 ml/25 mg (fľaša LDPE)
Moxifloxacin	loc. 5 mg/ml
Vigamox	int opo 1x5 ml/25 mg
Kortikosteroidy kombinované s antiinfektívami	loc. chloramfen./dexametazón gtt./sus.
Spersadex comp.	int opo 1x5 ml (fľaša LDPE)
Dexametazón a antiinfektíva	loc. gentamicín
Dexa-Gentamicin	int opo 1x5 ml
Dexametazón a antiinfektíva	loc. gentamicín mast'
DEXA-GENTAMICIN	ung oph 2,5 g
Dexametazón a antiinfektíva	loc. tobramicín
TOBRADEX	int opo 1x5 ml
Dexametazón a antiinfektíva	loc. tobramicín mast'
TOBRADEX	ung oph 3,5 g

Metronidazol	p.o. 250 mg (20 ks)
ENTIZOL	tbl 20x250 mg
Hydroxychlorochin	p.o. 200 mg (60 ks)
PLAQUENIL 200MG (BLIS.)	tbl flm 60x200 mg
Atovakvon/progvaniium chlorid	p.o. 250/100 mg (12 ks)
Malarone	tbl flm 12
Meflochin	p.o. 250 mg (8 ks)
LARIAM 250 mg	tbl 8x250 mg (blis.)
Mebendazol	p.o. 100 mg (6 ks)
VERMOX	tbl 6x100 mg
Albendazol	p.o. 20 mg/ml
ZENTEL	sus por 20 ml/400 mg
Permethrin	loc. 5%
Infectoscab 5% krém	crm 1x30 g