

Chemoterapeutiká, antituberkulotiká, imunomodulanciá



J. Mojžiš



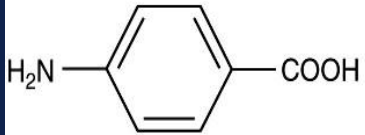
Sulfonamidy

- Baktérie potrebujú k svojmu rastu kyselinu tetrahydrolistovú
- Kyselina tetrahydrolistová je kofaktorom syntézy tymidínu, purínov a v konečnom dôsledku DNA
-
- Neschopnosť bakteriálnej bunky, na rozdiel od bunky cicavčej, prepúšťať intracelulárne kyselinu listovú, je nahradená existenciou enzymatického systému, umožňujúceho jej syntézu z kyseliny para-aminobenzoovej (PABA).

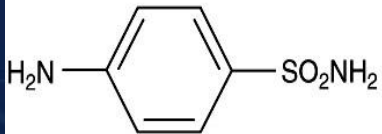
- **kompetitívna inhibícia PABA
na úrovni dihydropteroát syntázy**
- **účinkujú aditívne s *trimetoprimom* –
kompetitívny inhibítor DFR**
- **bakteriostatické**

MOA

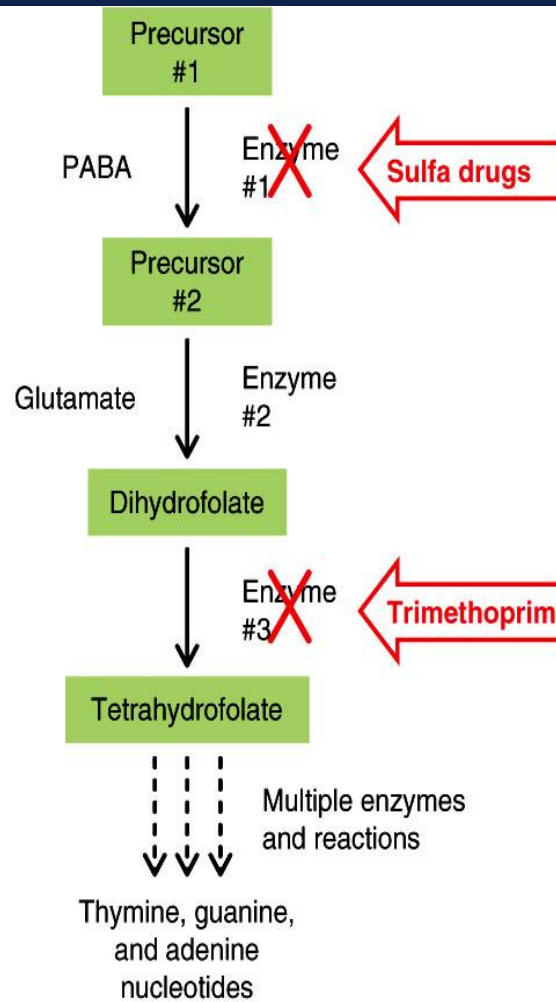
Para-aminobenzoic acid (PABA)



Sulfanilamide



(a)



(b)

dihydropteroát syntáza

dihydrofolát reduktáza

FK

- Rýchla absorpcia - **sulfisoxazol**
- Slabá absorpcia - **sulfasalazín**

- Lokálna aplikácia - **sulfacetamid, Ag sulfadiazín**
- Dlhodúčkujúce – **sulfadoxín, sulfametoxazol**
- Silná väzba na albumín (kompetícia pre bilirubín)
- metabolizácia v pečeni
- Vylučovanie obličkami (pH)

1) Dobre absorbované, p.o., krátko účinkujúce:
sulfadiazín, sulfadimidín, sulfisoxazol, sulfametoxazol

2) Dobre absorbované, p.o., dlho účinkujúce
sulfametopyrazín

3) Slabá absorpcia z GIT: sulfasalazín

4) Lokálna aplikácia: Ag-sulfadiazín

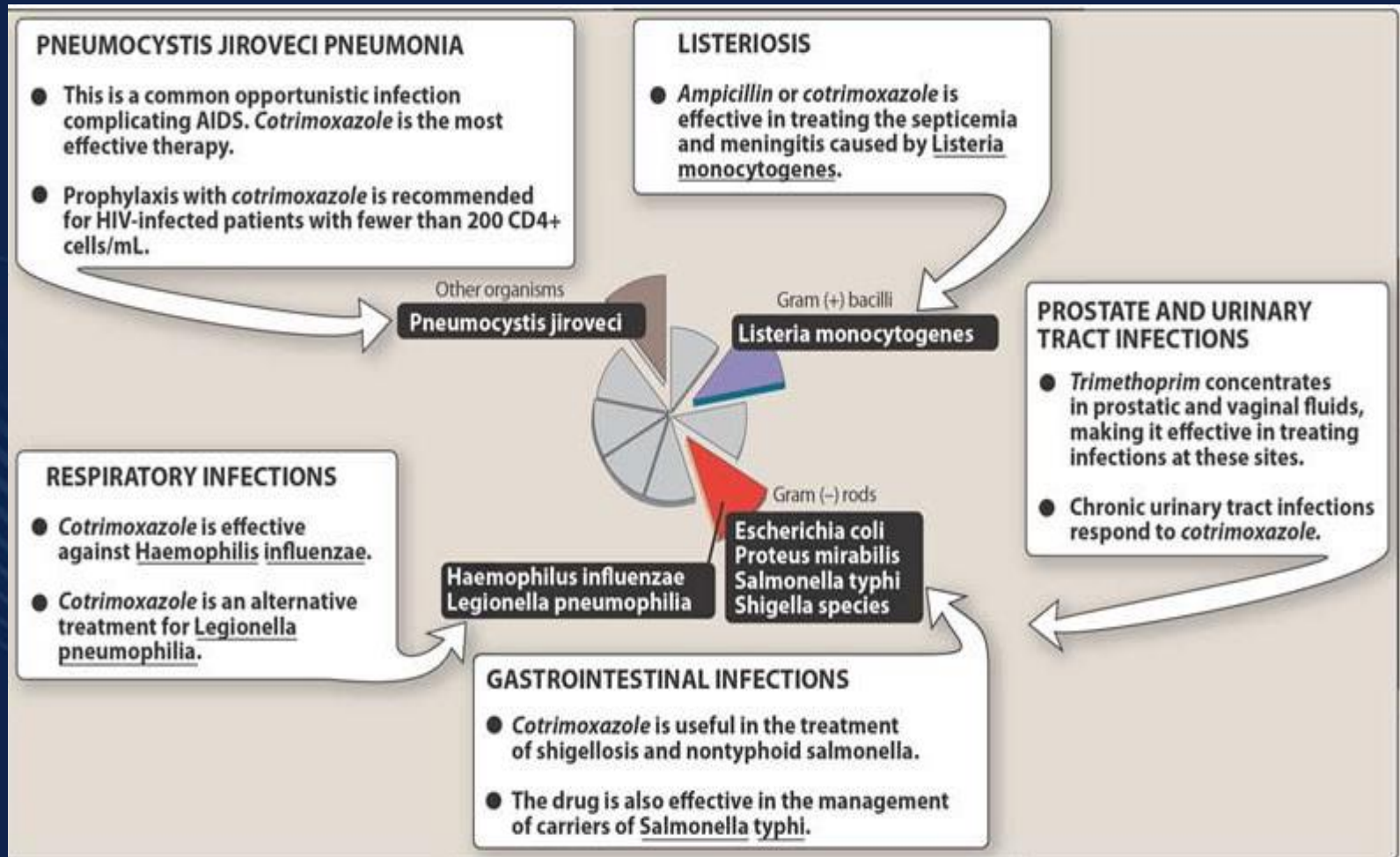
Antimikrobiálne spektrum

- širokospektrálne
- **streptokoky a listérie** ako príklady gram +
- ***E.coli, Proteus, Salmonella*** ako gram -



KO-TRIMOXAZOL

Trimetoprim + sulfamethoxazol



Terapeutické použitie

- obmedzené pre mnoho rezistentných kmeňov
- hlavne u citlivých infekcií dýchacích (pneumónie) a urologických (pyelonefritídy) ciest
- preferuje sa kombinácia **sulfametoxazol + trimetorim**
- veľmi zriedkavo (rezistencia) lokálne u očných infekcií



Nežiaduce účinky

- GI toxicita, hepatitída
- hematotoxicita: hemolytická anémia (G6PD), supresia kostnej drene
- nefrotoxicita (hydratácia, pH moču)
- hypersenzitivita
- erythema multiforme, exfoliatívna dermatitída
– UV senzitivita (Stevens-Johnsonov sy)
- jadrový ikterus



Chemoterapeutiká močových infekcií

Úvod

- **uroinfekcie - predstavujú jeden z najčastejších problémov v klinickej medicíne**
- **široké spektrum stavov od asymptomatickej bakteriúrie až k život ohrozujúcej akútnej pyelonefritíde so sepsou**
- **väčšina uroinfekcií je vyvolaná baktériami**
- **patriacimi do čeľade Enterobacteriaceae (najčastejšie *E. coli*)**

Infekcie dolných močových ciest – štípanie, pálenie pri močení, nutkavé častejšie močenie, suprapubická bolesť, nevyskytuje sa horúčka

Pyelonefritída - horúčka, triaška, zimnica; horúčka vyššia ako 38°C – infekčné postihnutie obličiek a horných močových ciest; ataky triašky svedčia pre koincidujúcu bakteriémiu. Nekonštantne môže byť nauzea, vracanie, hnačka.

Nitrofurantoin

- Nitrofurantoin – redukovaný bakteriálnymi flavoproteínmi na **reaktívny metabolit**
- ovplyvnenie proteosyntézy
- aeróbného energetického metabolizmu
- RNA a DNA syntézy
- inhibícia syntézy bunkovej steny

Nitrofurantoin – pokr.

- terapia nekomplikovaných akútnych i chronických infekcií močových ciest
- V kyslom prostredí baktericídny účinok
-
- dobre absorbovaný p.o. (užíva sa popri jedle alebo po jedle s malým množstvom tekutiny)
- účinný proti **G+** aj **G–** baktériam
- pôsobí **len v uropoetickom trakte**

Nežiaduce účinky

- časté
- nauzea, vomitus
- senzitivácia kože, periférna neuritída
- cholestatická žltáčka, hemolytická anémia

u pacientov s insuficienciou obličiek, DM – periférne polyneuropatie so symptómami parestézie - podávanie okamžite prerušiť

**Používanie významne obmedzené z dôvodu
možnej genotoxicity a kancerogenity**

Chinolóny

Mechanizmus účinku

Inhibícia replikácie bakteriálnej DNA interferenciou s **DNA gyrázou** (topoizomeráza II) a **topoizomerázy IV** pri raste a množení baktérií.

G- - DNA gyráza

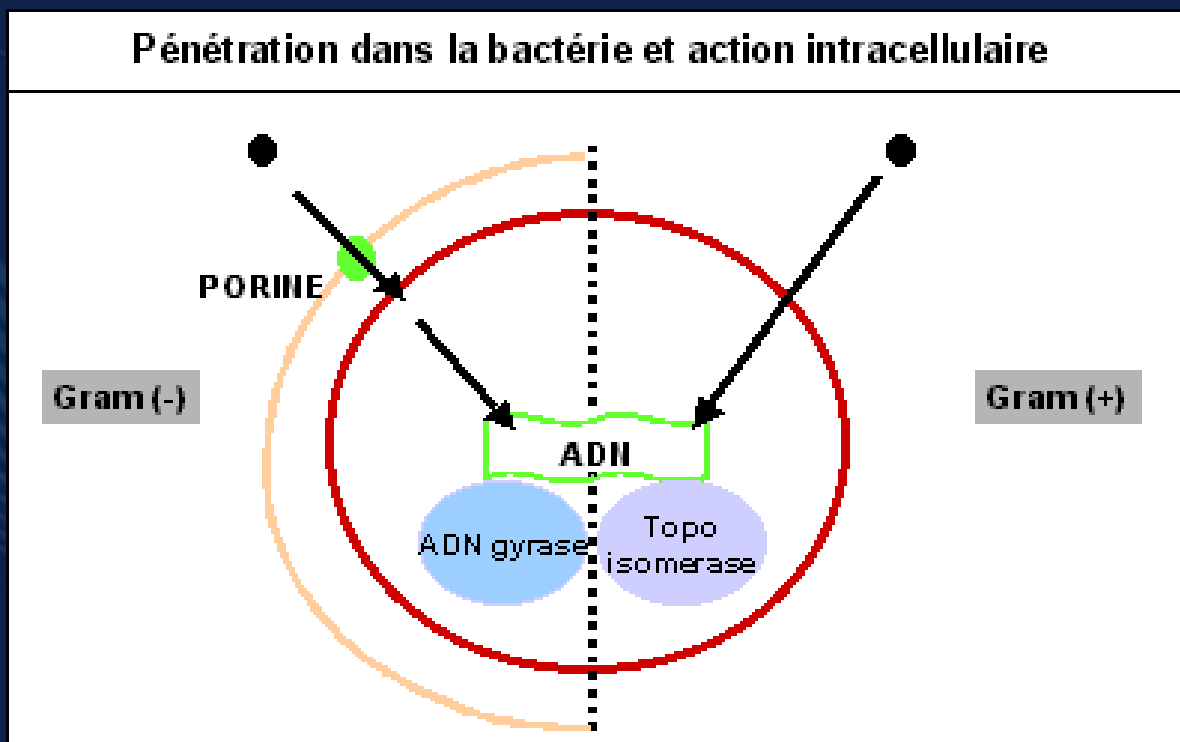
G+ - TOPO IV

Pozn: Topoizomerázy menia konfiguráciu či topológiu DNA bez zmeny jej primárnej štruktúry. **DNA gyráza nie je často cieľom účinku ATB ⇒ skrížená rezistencia je zriedkavá**

Topoizomeráza IV – potrebná pre delenie.

FK a FD chinolónov

- dobre penetrujú do Gram- baktérií
- veľké množstvo porínov
- dobrý prechod malých hydrofilných molekúl



Spektrum

Účinné proti G- (Enterobacteriaceae, Pseudomonády, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionellaceae, chlamýdie a mykobaktérie

Účinné pri terapii kvapavky, ale nie syfilisu.

Nové látky (levofloxacín, gatifloxacín, sparfloxacín, clinafloxacín, moxifloxacín) – **dobrý účinok aj proti niektorým G+** (napr. Str. pneumoniae) – nazývané aj tzv. „respiračné“ flourochinolóny

Proti niektorým anaeróbom - moxifloxacín.

I. generácia
kys. nalidixová

Fluorochinolóny

II. generácia

ciprofloxacín, norfloxacín
ofloxacín

III. generácia

levofloxacín, sparfloxacín

IV. generácia

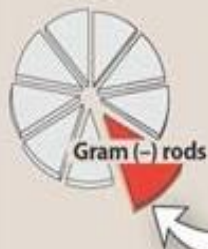
moxifloxacín

- **1. gen.** – stredne účinné proti G-. Malá koncentrácia v plazme – pre nekomplikované infekcie moč. cest. Nefluorovaný – **kys. nalidixová**
 - **2. gen.** – rozšírené pôsobenie proti G- a určitá aktivita proti G+ a atypickým (napr. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). (**Norfloxacin** – lokálne !!)
- Ciprofloxacin, levofloxacin**, – aktivita proti systémovým aeróbnym G- infekciám; významný prestup ic - chlamýdie, mykoplazma, legionela).

- **3. gen.** – rozšírená aktivita proti G- zostáva a zvýšená proti atypickým organizmom a špecifickým G+ baktériám. **Sparfloxacín** - ↑ aktivita proti G+ bakteriám a atypickým org.
- **4. gen.** – ↑ aktivita proti G+, zostáva úč. proti G- a tiež proti anaeróbom. **Moxifloxacín** – účinný proti početným anaeróbom a G+.
- **Nové fluorochinolóny sa zvyčajne nepoužívajú ako 1. línia**

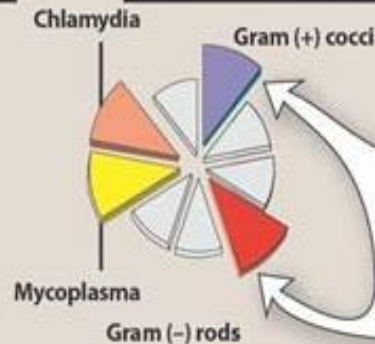
Antimikrobiálne spektrum

First Generation



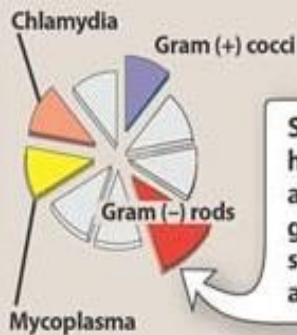
First-generation quinolones, which are used less often today, have moderate gram-negative activity. They achieve minimal serum concentrations and are restricted to the treatment of uncomplicated urinary tract infections.

Third Generation



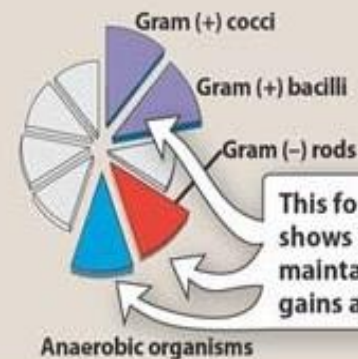
Third-generation fluoroquinolones retain expanded gram-negative activity and show improved activity against atypical organisms and specific gram-positive bacteria.

Second Generation



Second-generation fluoroquinolones have expanded gram-negative activity and also have some activity against gram-positive and atypical organisms, such as Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae.

Fourth Generation



This fourth-generation fluoroquinolone shows improved gram-positive coverage, maintains gram-negative activity, and gains anaerobic coverage.

Ciprofloxacin

RESISTANT RESPIRATORY INFECTIONS

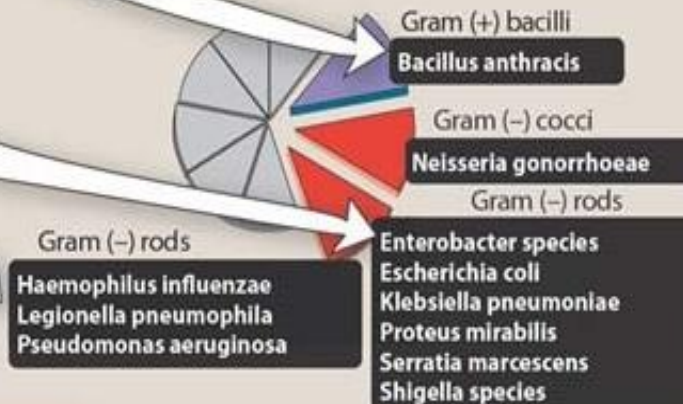
- *Ciprofloxacin* is often effective in treating infections unresponsive to β -lactam antibiotics, such as *ampicillin*.
- *Ciprofloxacin* is not the drug of first choice for pneumonia or sinusitis, because the fluoroquinolones have only weak activity against *Streptococcus pneumoniae*, a common causative agent.

ANTHRAX

- *Ciprofloxacin* is the drug of choice for postexposure prophylaxis and for treatment of anthrax. Alternate agents include *doxycycline*.

GONORRHEA

- *Ciprofloxacin* is equally active in infections due to penicillinase-producing and non-penicillinase producing strains.



URINARY TRACT INFECTIONS

- *Ciprofloxacin* and *norfloxacin* are effective in treating uncomplicated and complicated urinary tract infections.
- The clinical and bacteriologic response is similar to that of *sulfamethoxazole-trimethoprim*.

GASTROINTESTINAL TRACT INFECTIONS

- *Ciprofloxacin* is highly efficacious in treating acute diarrheal illnesses due to enteric pathogens.
- Clinical resolution occurs in over 90 percent of patients.

Rezistencia

Nájdene rezistentné MRSA, pseudomonády, stafylokoky a enterokoky - počet rastie

Skrížená rezistencia medzi chinolónmi

Mechanizmy:

-Zmena cieľovej štruktúry: DNA gyráza so ↓ afinity k fluorochinolónom.

Rezistencia často spojené s mutáciami gyrázy ako aj TOPO IV.

- Pokles koncentrácie v baktériách - pokles počtu porínov, - aktívny eflux

Kinetika

p.o. 85 - 95 % absorbcia (norfloxacín iba 35-70 %)
ciprofloxacín, levofloxacín, gatifloxacín, ofloxacín – aj **i.v.**
Antacida (s **Al** alebo **Mg**), prípravky s **Zn a Fe** – **zhoršenie**
vstrebávania.

Väzba na albumíny 10 – 40 %. Dobrá distribúcia do
tkanív a tekutín.

Vysoké hladiny v kostiach, moči, obličkách a prostate
Prestup do CSF je nízky (okrem ofloxacínu).

Hromadí sa v makrofágoch a PMNL – účinné voči
intracelulárnym organizmom (napr. *Leg. pneumophila*).

Exkrécia močom; Norfloxacín a ciprofloxacín čiastočne
vylučované do žlče.

Nalidixová kys. do mlieka - kojenci !!!

NÚ

Dobre tolerované

- 1. GIT:** najčastejšie - nauzea, vracanie, hnačky (3 – 6 % pacientov).
 - 2. CNS:** bolesti hlavy, závrate. Pozor u pacientov s epilepsiou
 - 3. Fototoxicita:** ukončiť terapiu pri prvých známkach fototoxicity.
 - 4. Hepatotoxicita:** zriedkavo aj fatálna
 - 5. Spojivové tkanivo: erózia chrupaviek** (kontraindikované počas gravidity, kojenia a do veku 18 rokov)
- Dospelí pacienti** - vzácne ruptúra šliach.
- 6. Sparfloxacín a moxifloxacín predĺžujú QT interval, myasthenia gravis**

Ciprofloxacín - interakcie

Mechanizmus	Liečivo
inhibícia CYP1A2	kofeín, klozapín, mexiletín, olanzapín, warfarín, ropinirol, ropivakaín, teofylín, zolmitriptan
inhibícia CYP3A4	cyklofosfamid, sildenafil, glyburid, cyklosporín

Ciprofloxacín – inhibítor CYP

Terapeutické použitie

- infekcie urogenitálneho a respiračného traktu
- infekcie ORL, hepatobiliárne a abdominálne
- infekcie kostí, kĺbov, kože a mäkkých tkanív
- závažné systémové infekcie
- liečba bacilonosičov *S. typhi*, infekčné hnačky
- respiračné infekcie (*P. aeruginosa*) u pacientov s cystickou fibrózou
- bakteriálna prostatitída (norfloxacín)
- cervicitída (ofloxacín)
- anthrax

Ostatné

- **Ko-trimoxazol** - liečba bakteriálnej cystitídy
- **Ampicilín/amoxycilín** (+inhibítory beta-laktamáz)
- lieky prvej voľby predovšetkým u detí, tehotných a kojacich matiek, a v prípade uroinfekcií vyvolaných G+ kokmi
- orálne **cefalosporíny** II. a vyššej generácie - dobre účinné v liečbe akútnej cystitídy
- **fosfomycín – trometamol** - mimoriadne účinné chemoterapeutikum pre jednorazovú liečbu akútnej cystitídy - jednorazové podanie 3 g p. o.

Ďakujem za pozornosť