

# Antituberkulotiká

## Antimykotiká

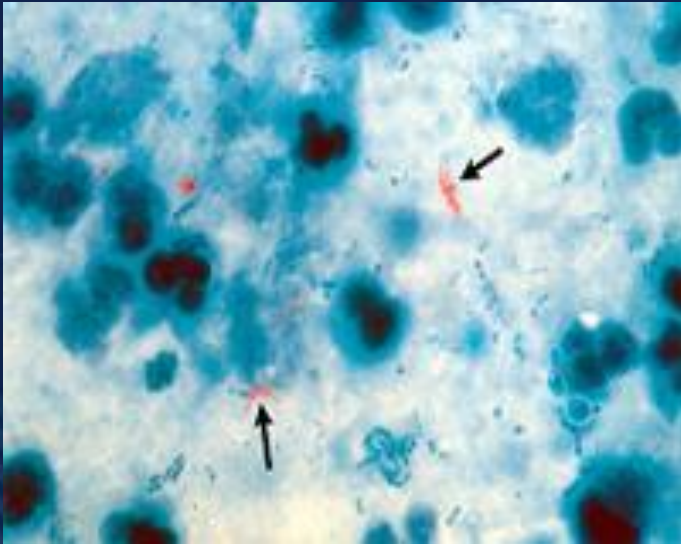
### ATB v ZL



J. Mojžiš



# Antituberkulotiká



# LIEČBA TUBERKULÓZY

*Mycobacterium tuberculosis* – závažné pľúcne infekcie, infekcie genitourinárneho traktu, kostí, meningov.

Terapeutický problém.

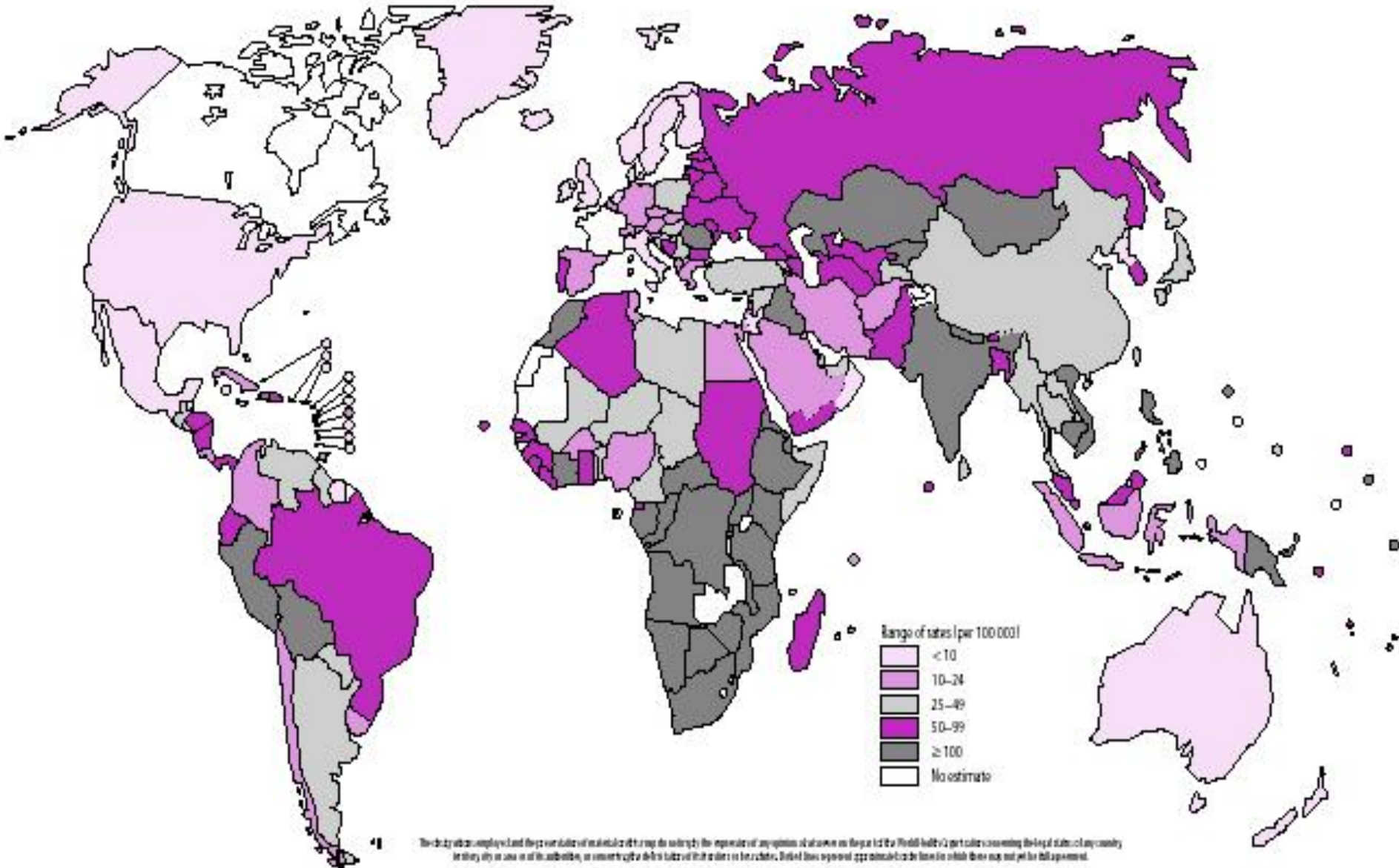
**Pomaly rast organizmu** – terapia môže byť veľmi **dlhodobá** (6 -24 mesiacov).

Rezistencia.

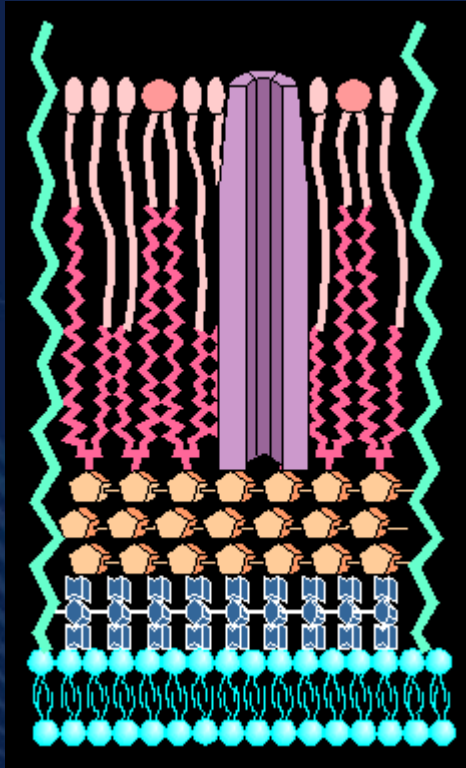
Cca 1/3 svetovej populácie infikovaná *M. tuberculosis*, cca 30 miliónov má aktívnu formu choroby.

Cca 8 miliónov nových prípadov a 2 milióny úmrtí ročne.

#### 4. Tuberculosis notification rates, 1998



# *Mycobacterium tuberculosis*



- tvorba hrubej vonkajšej steny bohatej na mykolát
- slúži ako veľmi účinná bariéra

# Antituberkulotiká prvej línie

- **izoniazid (INH)**
- **rifampicín**
- **etambutol**
- **pyrazínamid**

# Antituberkulotiká druhej línie

- **kapreomycín**
- **cykloserín**
- **streptomycín**
- **klaritromycín**
- **ciprofloxacín**

# Zásady terapie TBC

## kombinácia antituberkulotík

- prevencia vzniku rezistencie
- zníženie rizika nežiaducich účinkov
- zlepšenie terapeutického účinku



# IZONIAZID - INH

Hydrazid k. izonikotinovej - syntetický analóg pyridoxínu.  
**Najúčinnejší, ale nikdy nie samostatne** pri liečbe aktívnej TBC.

## 1. Mechanismus úč.:

**INH je prekurzor** – aktivovaný katalázou-peroxidázou (KatG) mykobakterií.

Cieľové enzýmy sú enoyl acyl kariérový protein reductáza (InhA) a p-ketoacyl-ACP syntáza (KasA).

**Aktivovaná látka sa na nich kovalentne viaže a inhibuje tieto enzýmy (nutné pre syntézu mykolovej kyseliny)**

## 2. Spektrum:

**Statický** na mikroby v **kľudovej fáze**, **–cídny** pri delení

**Účinný** proti intracelulárnym baktériám.

**Špecifický** pre liečbu *M. tuberculosis*; *M. kansasii* (cca 3 % ochorení) citlivé až na vyššie dávky.

**Pri monoterapii vzniká rýchle rezistencia**

**3. Rezistencia:** - chromozomálne mutácie  $\Rightarrow$  mutácie alebo delécia KatG (liečivo nie je aktivované), mutácia acyl kariérových proteínov atd. (neschopnosť mikroorganizmu kumulovať INH).

**Nie je skrížená rezistencia medzi INH a d'alšími anti TBC látkami.**

## **4. Kinetika:**

**Dobre po p.o. aplikácii (potrava znižuje resorbciu).**

**Prestup do všetkých tekutín, buniek a kazeózných tkanív.**

**Hladina v CSF cca ako v sére.**

**Dobře penetruje do buniek pacienta – účinok voči ic  
mikróbom**

**N-acetylovaný a hydrolyzovaný na neaktívne produkty.  
(Rýchli a pomalí acetylátori).**

**Exkrécia - glomerulárna filtrácia.**

## 5. NÚL: relatívne nízka toxicita

**Neurotoxicita: Periférna neuritída (parestézie) – relatívny nedostatok pyridoxínu (INH a pyridoxal – chemicky interagujú ⇒ derivát bez vitaminovej aktivity) - podávame pyridoxínnu (vit. B<sub>6</sub>).**

**Hepatotoxicita: hepatitída a idiosynkratická hepatotoxicita. Potenc. fatálna hepatitída – najzávažnejší NÚ. (asi tox. metabolit monoacetylhydrazín) – starší ľudia, kombinácia s rifampicínom a alkoholici – vyššie riziko.**

**- Ďalšie NÚ:** kŕče u pacientov citlivých k týmto stavom, neuritída optiku. Hypersenzitivita – vyrážky, horúčky

- **6. Interakcie:** potenciácia účinku (inhibícia metabolizmu)
- Hlavne rizikové u pomalých acetylátorov .
- Alkohol zvyšuje toxicitu INH.

# RIFAMPICÍN

Širokospektrálny, **baktericidny**, účinný proti bakteriám, chlamydiám, legionelám a **mykobakteriám**.

**Veľmi účinný**; rezistencia - v kombinácii.

**1. inhibícia mykobakteriálnej RNA-polymerázy - inhibícia RNA syntézy.**

**2. Baktericídny** pre intra- i extracelulárne mykobaktérie **M. tuberculosis**, atypické mycobactérie a *M. leprae*.

**V kombinácii aj pri ťažkých nemocničných infekciách** (endokarditidy, osteomyelitidy, legionelozy), sanace nosičů *N. meningitis*.

**3. Rezistencia:** - zmena afinity RNA polymerázy  
- pokles vstupu

## 4. FK

Dobrá absorpcia po p.o.

**Distribúovaný do všetkých orgánov aj CSF (aj bez zápalu).**

Matabolizuje sa na neaktívny metabolit

**Induktor CYP autoindukcia – (skrátene jeho  $T_{1/2}$ ).**

**Exkrécia: stolica a moč.**

**Moč, stolice a ďalšie sekréty majú oranžovo-červenú farbu - upozorniť.**

**5. NÚ: najčastejši:**

- Nauzea a vracanie, urtika, horúčka.
- ikterus (zriedka): pozor pri hepatopatiách
- - Flu-like syndrom

**6. Liekové interakcie: Indukcia CYP-450 enzýmov**

# PYRAZÍNAMID

**p.o. účinný, baktericídny** (na deliace sa); v kombinácii s INH a rifampicínom – začiatok terapie. Mechanizmus - ?

Musí byť **enzymaticky hydrolyzovaný na kys. Pyrazonovú – aktívny metabolit.**

Účinný v kyslom prostredí lyzozómov a makrofágov.

**Distribúcia v tele široká, prestupuje do CSF.**

**Extenzívny metabolizmus; vylučovaný glomerulárno f.**

**NÚL: cca 1-5 % nemocných – hepatotoxicita.**

**Exacerbácia dny, myalgia, artralgia, porfýria, alergie, GIT**



# ETAMBUTOL

**Bakteriostatický; citlivá väčšina kmeňov *M. tuberculosis* a *M. kansasii*.**

**Inhibuje arabinosyl transferázu** – enzým dôležitý pre syntézu arabinogalaktanu steny mykobaktérie.

Rezistencia nie je závažná, ak je kombinovaný s ďalšími látkami.

**Absorbovaný po p.o. aplikáci, dobre distribuovaný, do CNS preniká terapeuticky dostatočne pri TBC meningitíde.**

Vylučovaný glomerulárnou f. tubulárnou s.

**NÚ: retrobulbárni neuritida** (poruchy videnia a strata schopnosti rozlišovať medzi červenou a zelenou farbou); môže byť ireverzibilná ⇒ **opakovane kontrolovať oftalmologicky.**

Vysadenie terapie – možnosť úpravy toxických NÚ.

Zníženie vylučovania urátov –exacerbácie dny.

# Liečiva prvej línie v terapii TBC

LIEČIVO	NIEKTORÉ TYPICKÉ NÚ
<b>Etambutol</b>	Retrobulbárni neuritída, porucha vnímania červenej-zelenej farby, rozmazané videnie
<b>Isoniazid</b>	Hepatotoxicita, hepatitída, periferne neuropatie, závrate, kŕče
<b>Pyrazínamid</b>	Hepatotoxicita, nauzea, hyperurikémia, myalgia, artralgia, kožné alergické reakcie
<b>Rifampicín</b>	GIT dyskomfort, hepatitída, urtika, „flu-like“ syndróm, významné interakcie



# Kapreomycín

## NÚ

- peptidové ATB
- aplikácia i.m.
- poškodenie obličiek
- hluchota
- ataxia



# Cykloserín

- širokospektrálne ATB
- kompetitívne inhibuje syntézu bunkovej steny
- dobrá celotelová distribúcia vrátane CNS
- väčšina látky eliminovaná nezmenená močom

## NÚ

- hlavne CNS  
(cefalgie, iritabilita, depresia, kŕče, psychotické stavy)
- použitie u TBC rezistentnej na iné liečivá



# Streptomycín

- **aminoglykozid**  
(1. antituberkulotikum)

**NÚ**

- **inhibícia  
bakteriálnej  
proteosyntézy**
- **aplikácia i.m.**

- **ototoxicita**
- **nefrototoxicita**

**FLUOROCHINOLÓNY** (moxifloxacín a levofloxacín)

– dôležité v terapii „multidrug“ – rezistentnej TBC.

Tiež niektoré atypické kmene mykobakterií sú citlivé.

**MAKROLIDY** (azitromycín, klaritromycín) – súčasť režimu, ktorý zahrňuje aj etambutol a rifabutín a používa sa pre liečbu infekcií *M. avium*. **Azitromycín** – preferovaný u HIV pacientov

# Antituberkulotiká

## Baktericídny:

- STM – extracelulárne mykobaktérie v kavitách
- INH – zabíja pomaly aj rýchlo rastúce bunky
- Rifampicín – efektívny na mykobaktérie v kazeozných ložiskách, nekrózach a makrofágoch
- Pyrazínamid – len v kyslom pH a makrofágoch  
K apreomycín, kanamycín – baktericídny pre ic a ec mykobaktérie v kavitách

## Bakteriostatický:

- Etambutol – len v kombinácii, schopný preniknúť do mykobaktérií situovaných ic a ec
- Cykloserín – bakteriostatický pre ic a ec mykobaktérie

# ANTIMYKOTIKÁ

- **POLYÉNOVÉ:** *AMFOTERICÍN*  
*NYSTATÍN*  
*GRIZEOFULVÍN*
- **AZOLOVÉ:** *KLOTRIMAZOL*  
*MIKONAZOL, KETOKONAZOL*  
*FLUKONAZOL, ITRAKONAZOL*
- **INÉ CELKOVÉ:** *FLUCYTOZÍN*



# POLYÉNOVÉ ANTIMYKOTIKÁ



## Mechanizmus účinku

**AMFOTERICÍN, NYSTATÍN**

väzba na steroly  
bunkových membrán

ergosterol > cholesterol

porucha syntézy  
bunkovej steny

**GRIZEOFULVÍN**

inhibícia syntézy NK

## Farmakokinetika



- absorpcia z GIT  
veľmi slabá

*nystatín* – p.o., vag., kutánne  
*amfotericín* – p.o, i.v.

- ↑ absorpcia so  
súčasným požitím  
mlieka, tuku;  
koncentrácia v koži,  
vlasoch, nechtoch  
(*grizeofulvín*)

# Indikácie

## *AMFOTERICÍN*

- **diseminované mykózy  
(kryptokokózy, kandidózy)**

## *NYSTATÍN*

- **p.o. u GI mykóz**
- **vaginálne mykózy**
- **lokálne (koža, sliznice)**

## *GRIZEOFULVÍN*

- **infekcie dermatofytmi**

# NÚ

## *AMFOTERICÍN*

- **časté: horúčka, bolesti hlavy, flebitídy, nefrotoxicita, anémia**
  - **zriedkavé: anafylaxia, hepatotoxicita, vertigo, trombocytopénia**

## *NYSTATÍN*

**p.o. a lokálne: žiadne**

## *GRIZEOFULVÍN*

**GI obtiaže, kožné erupcie**

# Interakcie

- **amfotericín + (astemizol, bepridil, erytromycín) ⇒ dysrytmie (riziko zvyšuje hypokaliémia, bradykardia)**
- **grizeofulvín + pentobarbital ⇒ zníženie antimykotického účinku**
- **grizeofulvín (induktor mikrozomálnych enýmov) znižuje účinok kontraceptív, warfarínu**

# Azolové antimykotiká

## Mechanizmus účinku

↓ syntézy ergosterolu väzbou na fungálny cyt P450

**KETOKONAZOL**  
**MIKONAZOL**



**FLUKONAZOL**  
**ITRAKONAZOL**



## Farmakokinetika

- variabilné GI vstrebávanie
  - dobrá difúzia (okrem CNS)
  - biliárna eliminácia
- 
- dobrá GI absorpcia
  - dobrá tkanivová difúzia
  - exkrécia: nezmenený močom (*flukonazol*)  
metabolity močom a žlčou (*ittrakonazol*)

# Indikácie a NÚ

**KETOKONAZOL** povrchové  
aj viscerálne mykózy  
profylaxia u pac. pred  
transplantáciou

**MIKONAZOL**  
povrchové kožné mykózy

**FLUKONAZOL**  
**ITRAKONAZOL**  
široká škála subkutánných  
a systémových mykóz

**KETOKONAZOL**  
**MIKONAZOL**  
zriedkavo GI problémy  
kožná intolerancia  
↑ dávky – steatóza pečene

**FLUKONAZOL**  
**ITRAKONAZOL**  
dobre tolerované nauzea,  
bolesti hlavy

# Itrakonazol – liekové interakcie

- **Itrakonazol sa metabolizuje - CYP3A4**  
**Induktory CYP3A4 (rifampicín, fenytoínom) – ↓ účinnosti**
- **Inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sildenafil, klaritromycín)**  
**↑ účinnosti**
- **Omeprazol - ↓ zníženie absorpcie (nutné nízke pH)**  
**Súbežné podávanie s terfenadínom, cisapridom, triazolamom – dysrytmie**  
**Itrakonazol môže potenciovat' účinok warfarínu**
- **Itrakonazol môže zvýšiť plazmatické hladiny cyklosporínu, takrolimusu**
- **Súbežné podávanie digoxínu a itrakonazolu - ↑ koncentrácie digoxínu**

# Klotrimazol

- **azolové antimykotikum pre lokálne použitie**
- **kvasinky, plesne, bičíkovce, ale aj niektoré G+ baktérie (streptokoky, stafylokoky)**
- **NÚ: pálenie a svrbenie kože**



# Iné celkové antimykotiká

## Mechanizmus účinku

### **FLUCYTOZÍN (5-FLUOROCYTOZÍN)**

**a) narušenie syntézy bielkovín substitúciou uracilu vo fungálnej RNA**

**b) porucha biosyntézy DNA inhibíciou tymidylátsyntázy; Pre účinnosť flucytozínu je nevyhnutný jeho prienik do fungálnej bunky a následná premena na aktívny 5-fluorouracil**

## Farmakokinetika

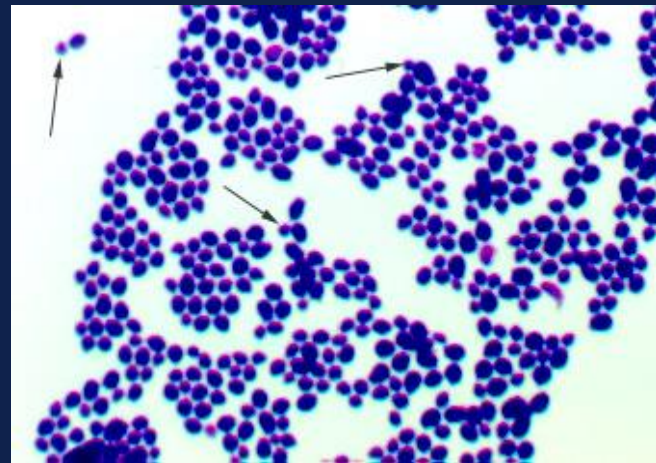
- dobrá absorpcia
- dobrý prestup do CS moku (75%)
- renálna eliminácia v nezmenenej forme



# Indikácie a NÚ

## **FLUOROCYTOZÍN**

- **systemové kandidózy**
- **difundujúce kandidózy**
  - **septikémie**
- ***Torulopsis* a *Cryptococcus***



## **NÚ**

- **GIT** (bolest', nauze, vracanie)
- **hematologické** (leukopénia)
  - **hepatálne** (ALT, AST, ALP)

# Novšie antimykotiká

## Vorikonazol - širokospektrálne azolové antimykotikum

- liečba invazívnej aspergilózy
- liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.  
liečba flukonazol–rezistentných závažných kandidóz  
liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium* sp. a *Fusarium*
- primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

## Posakonazol

- invazívna aspergilóza, kokcidioidomykóza, fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- orofaryngeálna kandidóza: ako prvostupňová liečba u pacientov so závažným ochorením alebo imunokompromitovaných, u ktorých sa očakáva slabá odpoveď na miestnu liečbu

# ATB v stomatologickej praxi

# Liečba akútnych infekcií v stomatológii

- ◆ Väčšina zubných infekcií je zmiešaná.
- ◆ Zriedkavo- zdrojom infekcií môže byť zápal v mandibulárnej oblasti.

## Postup

- Pre väčšinu dentálnych infekcií sú ordinované ATB.
- Infekčné spektrum obvykle tvoria streptokoky a anaerobné organizmy.
- Potrebné je stanoviť mikrobiálnu dg. a citlivosť na ATB.

- **Anaeróby - 75%**

<b>Aerobic</b>	<b>25%</b>
Gram-positive cocci	85%
<i>Streptococcus spp.</i>	90%
<i>Streptococcus (group D) spp.</i>	2%
<i>Staphylococcus spp.</i>	6%
<i>Eikenella spp.</i>	2%
Gram-negative cocci ( <i>Neisseria spp.</i> )	2%
Gram-positive rods ( <i>Corynebacterium spp.</i> )	3%
Gram-negative rods ( <i>Haemophilus spp.</i> )	6%
Miscellaneous and undifferentiated	4%

# Najčastejšie používané ATB v zubnom lekárstve

<b>Penicilíny</b>	<b>Tetracyklíny</b>	<b>Cefalosporíny</b>	<b>Makrolidy</b>	<b>Iné</b>
Penicilín V Amoxicilín Ampicilín	Tetracyklín Doxycyklín Minocyklín	Cefalexín Cefaklor	Erytromycín Azitromycín Klaritromycín	<b>Linkozamidy:</b> Klindamycín  <b>Metronidazol</b>

# 1. PNC

- Liek voľby pri ontogénnych infekciách
- G+ koky a tyčinky, spirochéty, anaeróby
- 0.7~10% hypersensitivity => PST
- Nature: PNC G (IV), PNC V (PO)
  
- Penicilinázo rezistentné: oxacilín, dikloxacilín
- Rozšírené spektrum: ampicilín, amoxicilín



## 2. Cefalosporíny

- Rezistentnejšie voči penicilinázam
- G+ koky a početné G- tyčinky
- III. generácia: *Pseudomonas aeruginosa*

### 3. Klindamycín

- **G+ koky**
- **Druha línia – môže byť použitý v prípade anaeróbných infekcií rezistentných na iné ATB**

## 4. AMG

- G- aeróby, niektoré G+ aeróby- *S. aureus*
- parenterálne
- Opatrne pri nefropatiach
- Kombinácia s PNC alebo CFS

## 5. Vancomycin

- **G+, väčšina anaeróbov, niektoré G-koky (Neisseria)**
- **Opatrne pri nefropatiach**

## 6. Erytromycín

- **G+ koky, orálne anaeróby**
- **Druhá línia u ontogénnych infekcií**
- **Rezsistencia: 50% *S. aureus*, *Strep. viridans*,**

## 7. TTC

- **Voči anaeróbo**
- **KI – gravidita, deti – 8 rokov**
- **Limitovaný účinok u orofaciálnych infekcií**
- **Superinfekcia**



## 8. Metronidazol

- **Metronidazol je aktivovaný enzýmami v parazitoch a anaerobných baktériách a vzniká produkt, ktorý poškodzuje DNA**
- **Používa sa proti *Helicobacter pylori*, ako antiprotozoálna látka (améby), anaerobné baktérie**
- **Kontraindikované počas tehotenstva**
- **Nekombinovať s etanolom- disulfiram like effect .**

- ◆ **Penicilín V je liekom prvej línie.**
- ◆ **Makrolidy sa používajú ako alternatíva pre penicilín-  
alergických pacientov.**
- ◆ **Cefalosporíny sa používajú pri účasti stafylokokových  
infekcií.**
- ◆ **TTC pri infekcii periodoncia a ako alternatíva pre  
penicilín V pri liečbe aktinomykózy.**
- ◆ **Klindamycín pri anaerobných infekciách.**
- ◆ **Metronidazol (anaerobné spektrum) pre vybrané  
periodontálne infekcie.**



- **Empirické antibiotiká pri orálnych alebo maxilofaciálnych infekciách**

- **1. línia**

- Penicilín 3MU IV q6h -> Cefazolín 1000mg q6h**
  - Gentamycín 60-80mg IV q8h-q12h**

- **2. línia**

- Amoxicilín + kys. klavulánová 1200mg q8h + amikacín 375mg q12h + metronidazol**

- ***mierne infekcie***

- Amoxicilín 250mg PO q8h**

- Klindamycín 300mg PO q6h**

**Ďakujem za pozornosť**