

Leki stosowane w terapii schorzeń bakteryjnych, pasożytniczych, wirusowych.
Leki przeciwgrzybicze
Leki przeciwgruźlicze.

Na podstawie: Antybiotykoterapia praktyczna. Danuta Dzierżanowska

Leki stosowane w terapii schorzeń bakteryjnych, pasożytniczych, wirusowych.
Leki przeciwgrzybicze
Leki przeciwgruźlicze.

Leki chemioterapeutyczne

- są to związki chemiczne, które wprowadzone do organizmu zakażonego **nie są dla niego toksyczne** a prowadzą do zniszczenia drobnoustrojów chorobotwórczych

Podział:

- leki przeciwpierwotniakowe
- leki przeciwgruźlicze
- sulfonamidy
- sulfony
- pochodne nitrofuranu
- pochodne nitroimidazolu
- chinolony
- pochodne chinoliny
- antybiotyki

Antybiotyki to:

substancje wytwarzane przez bakterie i grzyby, które mają zdolność hamowania procesów życiowych drobnoustrojów chorobotwórczych.

Antybiotyki mogą działać **bakteriostatycznie** i **fungistatycznie** (hamować rozmnażanie bakterii grzybów) oraz **bakterio- i grzybobójczo** (zabijają bezpośrednio komórki bakterii i grzybów chorobotwórczych).

Podział w zależności od mechanizmu i punktu uchwytu działania

1. Uszkodzające **strukturę ściany** i (lub) błony komórkowej oraz zaburzające czynności w nich odbywające się (cefalosporyny, penicyliny, polimiksyne, kolistyna, wankomycyna).
2. Hamujące **syntezę białek strukturalnych i enzymatycznych** cytozolu (erytromycyna, linkosamidy, neomycyna, streptomycyna, tetracykliny).
3. Uszkodzające **materiał genetyczny** drobnoustrojów (ryfamycyna, ryfampicyna, etambutol, gryzeofulwina).

Mechanizm działania antybiotyków i chemioterapeutyków na drobnoustroje





- ### Klasyfikacja ze względu na zakres działania przeciwbakteryjnego
- O **wąskim zakresie** działania
 - a/ działające głównie na drobnoustroje **Gram-dodatnie** – penicyliny, makrolidy, nowobiocyna, linkozamidy, ryfampicyna, wankomycyna
 - b/ działające głównie na drobnoustroje **Gram-ujemne** – aminoglikozydy, polimyksyny, monobaktam
- (ważne gdy podejrzewamy gdy znamy czynnik etiologiczny)

- ### Klasyfikacja ze względu na zakres działania przeciwbakteryjnego
- O **wąskim zakresie** działania
 - c/ działające głównie na **prątki gruźlicy** (*tuberculostatica*) – cykloeryna, wiomecyna, streptomycyna
 - d/ działające głównie na **grzyby** (fungostatica) – gryzeofulwina, nystatyna, amfoterycyna B, hachimycyna
 - e/ działające **pierwotniakobójczo** – fumagilina, trychomycyna
- (ważne gdy podejrzewamy gdy znamy czynnik etiologiczny)

- ### Podział ze względu na zakres działania przeciwbakteryjnego :
- szerekim zakresie** działania (działające na względnie dużą liczbę różnych rodzajów drobnoustrojów):
- ampicylina,
 - mezlocylina, azlocylina,
 - cefalosporyny II i III generacji,
 - tetracykliny,
 - chloramfenikol,
 - karbapenemy.
- (ważne gdy podejrzewamy zakażenie mieszaną florą)

Podział antybiotyków w oparciu o spektrum przeciwbakteryjne

Bakterie Gram (+)	Penicylina G, penicylina fenoksymetylowa, glikopeptydy, linkozamidy, makrolidy, kwas fusydowy,
Bakterie Gram (-)	aztreonam
Mieszane spektrum Gram(+) i Gram(-)	Penicyliny szerokowachlarzowe, cefalosporyny, aminoglikozydy, chinolony, tetracykliny, kotrimoksazol
Bakterie beztlenowe (+/-tlenowe)	linkozamidy, metronidazol, chloramfenikol, penicyliny/inhibitory, cefoksytyna/cefotetan
Bakterie atypowe	makrolidy/ketolidy, steptograminy, tetracykliny, rifampicyna, kotrimoksazol



Efekt poantybiotyczny

- oznacza, że wzrost bakterii jest zahamowany nawet wtedy, gdy stężenie leku w ognisku zakażenia spada poniżej wartości najniższego stężenia hamującego (MIC).

Główne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków

- B-laktamy** penicyliny, penicyliny z inhibitorem, cefalosporyny/cefamycyny, monobaktamy, trójbaktamy, karbapenemy, penemy
- Aminoglikozydy** streptomycyna, neomycyna, kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna, netylmycyna, isepamycyna, amikacyna
- Tetracykliny** doksycyklina, tetracyklina, minocyklina

Główne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków

- Makrolidy/ketolidy**

stare:	erytromycyna, spiramycyna, josamycyna
nowe:	cykliczny węglan erytromycyny (Dawercin), roksytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, dirytromycyna
ketolidy:	trolitromycyna
- Linkozamidy** linkomycyna, klindamycyna
- Streptograminy** pristinamycyna, chinupristina, dalfopristina
- Oksazolidynony** linezolid
- Glikopeptydy** wankomycyna, teikoplanina

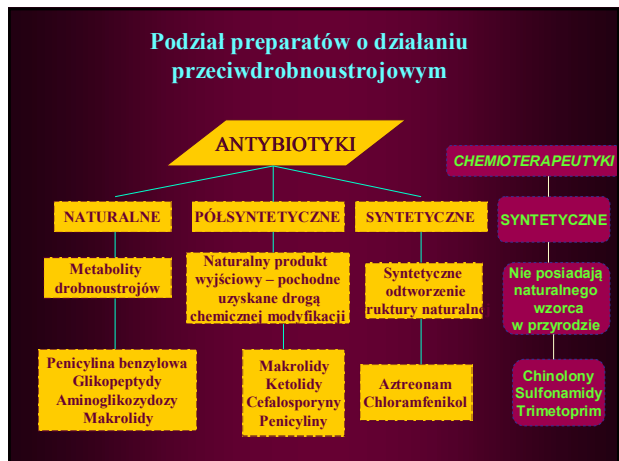
Główne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków

- Chloramfenikol** detreomycyna
- Polimiksyny** kolistyna
- Rifamycyny** rifampicyna
- Sulfonamidy** kotrimoksazol
- Nitroimidazole** metronidazol, ornidazol
- Nitrofurany** nitrofurantoina, furagin, nifuroksazyd

Główne grupy antybiotyków i chemioterapeutyków

- Chinolony** kwas pipemidynowy, norfloksacyna, pefloksacyna, ciprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna, sparfloksacyna, moksifloksacyna, gemifloksacyna
- Kwas fusydowy**
- Leki przeciwgrzybicze**

polieni:	nystatyna, amfoterycyna B
azole:	flukonazol, itraconazol, ketokonazol, ekonazol, worykonazol
antymetabolity:	5-fluorocytosyna
- Leki przeciwwirusowe** acyklowir, didanozyna, famcyklowir, gancyklowir, indinawir, lamiwudyna, nalfinawir, ritonawir, sakwinawir, stawudyna, zalcytabina, zydowudyna

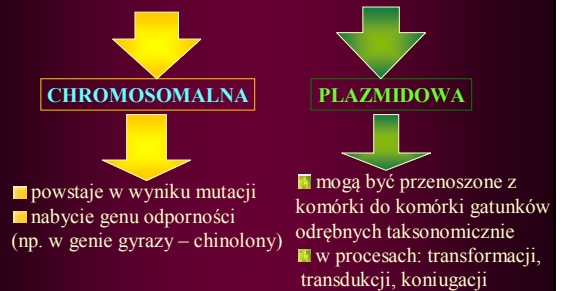


Oporność bakteryjna -podstawowy problemem antybiotykoterapii.

- **Selekcja** polega na eliminowaniu bakterii wrażliwych, pozostają przy życiu tylko bakterie odporne.
- **Adaptacja** ma różne mechanizmy:
 - 1/ zmiana metabolizmu (pominięta jest droga przemiany kontrolowana przez antybiotyk)
 - 2/ wytwarzanie enzymów rozkładających antybiotyk (np. penicylinazy). Jest to oporność chromosomalna
 - 3/ zahamowanie przenikania antybiotyku do wnętrza komórki bakteryjnej (tetracykliny)
 - 4/ przekazywana na drodze pozachromosomalnej pomiędzy osobnikami (plazmidy)

19

Rodzaje oporności bakterii na antybiotyki



Farmakokinetyka

21

Ze względu na stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego antybiotyki możemy podzielić na:

- **Nie wchłaniające się** – polimyksyny, aminoglikozydy, wiomycyna, amfoterycyna B, niektóre cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy
- **Słabo wchłaniające się** (20-40% podanej dawki) – gryzeofulwina, benzylopenicylina, cefaloglicyna, chlorotetracyklina, ampicylina, linkomycyna
- **Średnio wchłaniające się** (40-60% podanej dawki) – fenoksymetylopenicylina, nowobiocyna, oksytetracyklina, metacyklina, kloksacylina, tetracyklina
- **Dobrze wchłaniające się** (powyżej 60% podanej dawki) – doksycyklina, cykloseryna, chloramfenikol, cefaleksyna, cefadryna, cefadroksyl

Ze względu na stopień przenikania antybiotyków do tkanek antybiotyki możemy podzielić na:

- **Łatwo przenikające** np. chloramfenikol, makrolidy, tetracykliny,
- **gorzej przenikające** streptomycyna, benzylopenicylina,
- **bardzo słabo przenikają** polimyksyny i gentamycyna.
- **Szczególnie trudno przenikające** antybiotyki przez barierę krew-mózg. (jedynie cykloseryna i chloramfenikol uzyskują w mózgu stężenie zbliżone do stężenia we krwi).

W stanach zapalnych opon przenikanie antybiotyków jest na ogół większe, jednak niekiedy istnieje konieczność podawania ich do kanałowo.

Antybiotyki beta laktamowe



β-laktamy

Ich aktywność przeciwbakteryjna oraz skuteczność terapeutyczna zależą od czasu utrzymywania się antybiotyku w surowicy w stężeniu przekraczającym wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost bakterii wywołujących zakażenie.

(ważne z uwagi na skuteczność antybiotykoterapii – należy zachować równe odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami)

β-laktamy

Największą wadą β-laktamów jest wrażliwość na działanie β-laktamaz, enzymów bakteryjnych, które rozkładają cząsteczkę antybiotyku i w ten sposób ją inaktywują.

Aby temu zapobiec, niektóre preparaty łączy się z inhibitorami β-laktamaz (takimi jak np. kwas klawulanowy, tazobaktam, sulbaktam).

(ważne z uwagi na skuteczność antybiotykoterapii)

Penicyliny

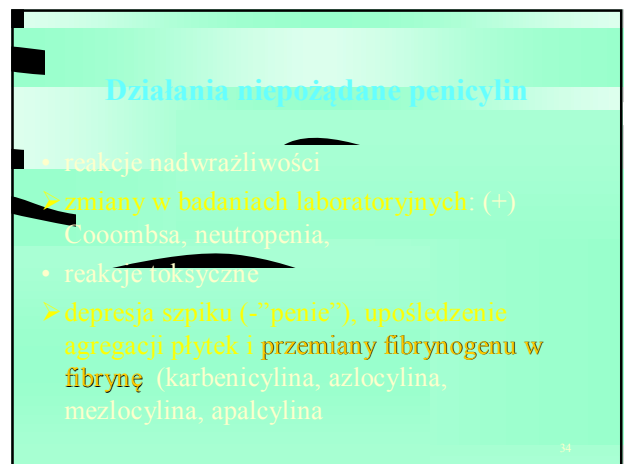
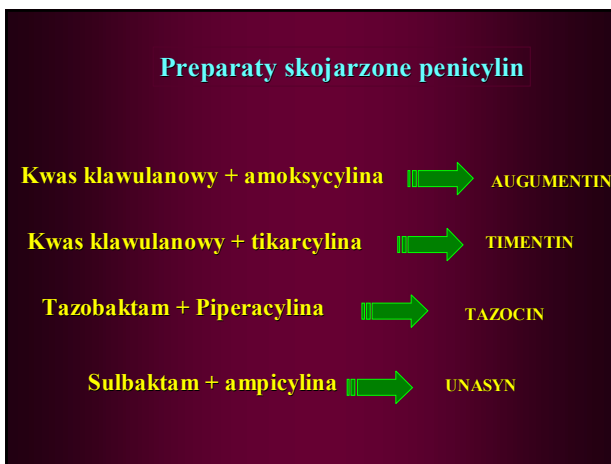
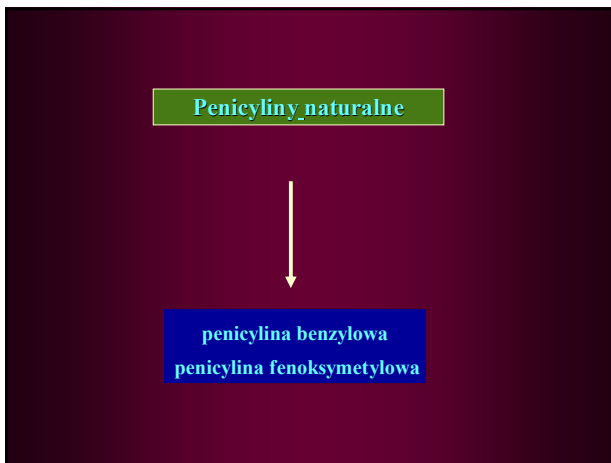
- wytwarzane przez pleśń *Penicillium notatum*
- pierwsza była benzylopenicylina
- działają silnie bakterio**ójczo** na Gram-dodatnie (paciorkowce, maczugowce błonicy) oraz na Gram-ujemne (gonokoki, meningokoki, krętki blade)
- są **mало toksyczne**, ale mogą powodować **odczyny alergiczne** (zespół Hagne, wstrząs)
- wykonuje się próby uczuleniowe (Testarpen)

Penicyliny

- Benzylopenicyliny (penicylina G)
- Fenoksypenicyliny (penicylina V, fenetycylicyna)
- Izoksazolopenicyliny (oksacylicyna, kloksacylicyna)
- Aminopenicyliny (ampicylicyna, amoksycylicyna)
- Karbamoiloacyloaminopenicyliny (azlocycylicyna, piperacylicyna)
- Amidynopenicyliny (mecylinam)
- Karboksypenicyliny (karbrnicylicyna, tikarcylicyna)
- Różne (metycylicyna)

Penicyliny- zastosowanie

- Zakażenia gronkowcowe –ropnie, czyraki, zastrzały, ropowice, posocznica
- Paciorkowcowe – ropowice, róża, ropnie, zastrzały, anginy, płonica
- Zapalenie płuc pneumokokowe
- Zapalenia opon mózgowych meningokokowe
- Rzeżączka
- Kila (duże dawki)
- Błonica, tężec, zgorzel gazowa, wąglik, promienica
- Zakażenia dróg moczowych
- Zakażenia chirurgiczne, ginekologiczne i położnicze wywołane przez **beztlenowce**
- Zakażenia wywołane przez **paleczkę ropy błękitnej** (mezlocycylicyna)



- Penicyliny- zastosowanie**
- Zakażenia:
 - **gronkowcowe** – ropnie, czyraki, zastrzały, ropowice, posocznica
 - **paciorkowcowe** – ropowice, róża, ropnie, zastrzały, anginy, płonica
 - zapalenie płuc **pneumokokowe**
 - zapalenia opon mózgowych **meningokokowe**
 - rzeżączka
 - kiła (duże dawki)
 - błonica, tężec, zgorzel gazowa, węglik, promienica
 - zakażenia dróg moczowych
 - zakażenia chirurgiczne, ginekologiczne i położnicze wywołane przez beztlenowce
 - zakażenia wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej (mezlocylina)

- Penicyliny**
- Są **mало toksyczne**. Mają właściwości antygenowe i mogą wywołać **uczulenie**, a nawet wstrząs anafilaktyczny ze zgonem włącznie.
 - Wykonuje się próby uczuleniowe (Testarpen)
- (ważne z uwagi na bezpieczeństwo antybiotykoterapii)

Cefalosporyny

- Cefalosporyny dzielą się na cztery generacje, które różnią się:
- spektrum przeciwbakteryjnym,
- wrażliwością na działanie β -laktamaz
- właściwościami farmakokinetycznymi / farmakodynamicznymi.



Cefalosporyny

- **I generacja:**
 - cefaleksyna
 - cefadroksyl
 - cefazolina
 - ceftadyna
- **II generacja:**
 - cefaklor
 - cefamandol
 - cefuroksym
 - cefoksytyna
 - cefprozil



Cefalosporyny c.d.

- **III generacja:**
 - cefotaksym
 - cefetamet
 - cefiksym
 - cefozydym
 - cefoperazon
 - cefpodoksym
 - ceftriakson
- **IV generacja:**
 - cefepim
 - cefpirom



Cefalosporyny

Bez względu na generację, cefalosporyny są

nieaktywne ! wobec :

- gronkowców opornych na metycylinę,
- szczepów *Enterococcus*,
- pałeczek *Listeria monocytogenes*
- beztlenowców (wyjątek: cefoksytyna i cefotetan).

(ważne z uwagi na skuteczność antybiotykoterapii)

Cefalosporyny

Żaden z preparatów I generacji nie penetruje do płynu mózgowo-rdzeniowego, w związku z czym nie może być stosowany w leczeniu zakażeń ośrodkowego układu nerwowego !

Cefalosporyny

- **I generacja** ma najlepszą aktywność wobec ziarenkowców **Gram(+)** i stosunkowo słabą wobec tlenowych pałeczek **Gram(-)**,
 - w kolejnych generacjach proporcje te ulegają odwróceniu – zwiększa się aktywność wobec pałeczek Gram(-) i zmniejsza – wobec ziarenkowców Gram(+).
 - cefalosporyny, obok penicylin należą do najczęściej stosowanych antybiotyków zarówno w leczeniu otwartym (zakażenia dróg oddechowych, układu moczowego i skóry), jak i zamkniętym.
- (ważne z uwagi na bezpieczeństwo antybiotykoterapii)

Spektrum działania przeciwbakteryjnego cefalosporyn

- I GENERACJA** - ziarenkowe Gram(+):
(z wyjątkiem Enterococcus oraz SPPR)
- **Staphylococcus:**
(z wyjątkiem MRSA i MRCNS)
- **paleczki Gram(-):**
Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis
- II GENERACJA** - ziarenkowe Gram(+) i(-) i beztlenowe:
Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria, Moraxella
(z wyjątkiem Enterococcus oraz SPPR, z wyjątkiem MRSA i MRCNS)
- **paleczki Gram(-):**
H.influenze, Klebsiella pneumoniae, E.coli, Proteus indolo(-) i indolo (+), beztlenowe paleczki (cefoksytyna, cefotetan)

Spektrum działania przeciwbakteryjnego cefalosporyn c.d.

- III GENERACJA** - ziarenkowe Gram(+):
Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria, Moraxella
(z wyjątkiem Enterococcus oraz SPPR, MRSA i MRCNS),
beztlenowe ziarenkowe
- **paleczki Gram(-)**
Haemophilus influenzae, w tym szczepy beta-laktamazo(+),
paleczki z rodziny Enterobacteriaceae
Pseudomonas (cefazydym, cefoperazon)
Acinetobacter
- IV GENERACJA** spektrum działania takie samo jak parenteralnych cefalosporyn III generacji, mają dobrą aktywność przeciwgronkowcową

Cefalosporyny cechy charakterystyczne

I-sza generacja

- podawane pozajelitowo i doustnie,
- ich zastosowanie w znacznym stopniu ogranicza się do profilaktyki przed czystymi zabiegami operacyjnymi (cefazolina).
- nie penetrują do OUN

II-ga generacja

- podawane pozajelitowo i doustnie,
- odporne na klasyczne beta-laktamazy typu TEM i SHW
- cefoksytyna działa na beztlenowce,

Cefalosporyny cechy charakterystyczne c.d.

III-cia generacja

- bardzo silne działanie przeciwbakteryjne,
- stosowane wyłącznie w ciężkich zakażeniach,
- z reguły u chorych hospitalizowanych.

IV-ta generacja

- antybiotyki o szczególnie dużej oporności na beta-laktamazy,
- często silnie działające na beztlenowce niezarodnikujące, jak *Bacteroides fragilis*.
- niektóre z nich znane są w jako cefamycyny.

Cefalosporyny wskazania

Cefalosporyny I generacji:

- o **Zastosowanie:** zakażenia bakteriami Gram (+), zapalenie płuc, zakażenia odporne na Penicyliny
- o **doustne:** cefaleksyna, cefradyna, cefadroksyl, parenteralne: cefazolina, cefradyna

Cefalosporyny II generacji:

- o **Zastosowanie:** zakażenia bakteriami Gram (-), zakażenia odporne na aminopenicylinę, zakażenia dróg oddechowych, moczowych, żółciowych, zapalenie wsierdza, zakażenia pooperacyjne
- o Najczęściej stosowane
- o **doustne:** cefaklor, cefuroksym aksetyl, cefprozil, parenteralne: cefamandol, cefuroksym, cefoksetyna

Cefalosporyny wskazania c.d.

Cefalosporyny III generacji:

- o **Zastosowanie:** zakażenia bakteriami Gram (-), zakażenia układu pokarmowego, oddechowego, moczowego, zapalenie opon, skóry, tkanek miękkich, zakażenia szpitalne, w posocznicy- łącznie z aminoglikozydami
- o **doustne:** cefiksym, ceftibuten, cefetamet, **pozajelitowe:** cefotaksym, ceftriakson, cefoperazon, ceftazydym

Cefalosporyny IV generacji:

- o **Zastosowanie:** w ciężkich zakażeniach
- o **Parenteralnie:** cefepim,

Działania niepożądane cefalosporyn

- Reakcje alergiczne (zmiany skórne)
- zmiany w badaniach laboratoryjnych: (+) test Coombsa, eozynofilia
- działania nefrotoksyczne
- biegunka,
- nietolerancja alkoholu
- trombocytopenia, zaburzenia agregacji płytek i krwawienia

MONOBAKTAMY

AZTREONAM, KARUMONAM, TIGEMONAM

- tylko pierścień B-laktamowy

■ spektrum: tlenowe Gram(-):

- ziarenkowe (*Neisseria*)
- pałeczki (*Enterobacteraceae*, *Haemophilus Pseudomonas*)

■ AZTREONAM – oporny na B-laktanazy, mało toksyczny

MONOBAKTAMY -wskazania

- - spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, obejmuje wyłącznie drobnoustroje Gram-ujemne,
- - **monoterapia** zakażeń układu moczowego wywołanych przez pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* i *Providencia*.
 - w połączeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi w terapii różnych zakażeń w jamie brzusznej i miednicy mniejszej, w leczeniu posocznicy wywołanej przez bakterie Gram-ujemne, zarówno u chorych z neutropenią, jak i u pacjentów bez niedoborów odporności.

Karbapenemy

- o bardzo **szerokim** spektrum aktywności obejmującym niemal wszystkie bakterie tlenowe i beztlenowe z wyjątkiem:
 - metycylinoopornych gronkowców
 - *Enterococcus faecium*
 - *Pseudomonas cepacia*
 - *Xantomonas maltophilia*
 - *Corynebacterium jeikeium*

Karbapenemy c.d.

- dobre właściwości farmakokinetyczne / farmakodynamiczne
- zastosowane w **terapii empirycznej ciężkich** zakażeń takich jak: posocznica, zapalenie płuc u pacjentów sztucznie wentylowanych, gorączka u chorych z leukopenią, pooperacyjne powikłania septyczne.
- mogą być kojarzone z **aminoglikozydami** w celu zmniejszenia ryzyka selekcji szczepów opornych (zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa*).

KARBAPENEMY

• IMIPANEM, MONOPENEM, PANIPENEM

- grupa antybiotyków o najszerszym spektrum, działają na beztlenowe i tlenowe
- oporne na B-laktamazy
- rozkładane przez metaloenzymy
- mają powinowactwo do PBP-2

KARBAPENEMY- SPEKTRUM DZIAŁANIA

tlenowe bakterie Gram (+)

- ✓ S. aureus
- ✓ S. epidemidis
- ✓ S.pneumoniae(SPPR)

tlenowe bakterie Gram (-)

- ✓ Haemophilus influenzae
- ✓ Enterobacteriaceae
- ✓ Neisseria gonorrhoeae

beztlenowe Gram (+) i (-)

- ✓ Prevotella
- ✓ Bacteroides fragilis

Poza spektrum:

- ✓ MRSA
- ✓ Enterococcus faecium
- ✓ Chlamydia
- ✓ Corynebacterium jeikeium
- ✓ Mycoplasma pneumoniae

Karbapenemy - wskazania

- przeznaczone do stosowania ogólnego
- najszerszym zakresie aktywności przeciwbakteryjnej.
- skuteczne w leczeniu różnych poważnych zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych, w tym także zakażeń florą mieszaną.
- gorączka u chorych z neutropenią (terapia empiryczna)
- terapia zakażeń wywołanych przez tlenowe pałeczki Gram-ujemne odporne na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Karbapenemy- działania niepożądane

- Neurotoksyczność
- Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego
- Zmiany zapalne żył
- Eozynofilia, trombocytopenia (rzadko),
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

AMINOGLIKOZYDY

NATURALNE

- STREPTOMYCyna
- NEOMYCyna
- KANAMYCyna
- GENTAMYCyna
- TOBRAMYCyna

PÓLSYNTETYCZNE

- NETYLMYCyna
- AMIKACYNA
- ISEPAMYCyna
- (niezarejestrowana w Polsce)

AMINOGLIKOZYDY DZIAŁANIE

- **Bakteriobójcze**
- Wiążą się z podjednostką 30s rybosomu, co prowadzi do zaburzenia odczytu informacji genetycznej i zahamowania syntezy białek bakteryjnych

AMINOGLIKOZYDY SPEKTRUM

- **BAKTERIE Gram(-)** zwłaszcza pałeczki (z wyjątkiem Haemophilus) prątki gruźlicy gronkowce
- oddziałują synergicznie z β-laktamami, wobec paciorkowców zwiększając przepuszczalność dla antybiotyków B-laktamowych
- działania niepożądane – leki potencjalnie otolaryngologiczne i nefrotoksyczne

AMINOGLIKOZYDY - wskazania

- wykorzystywane w zakażeniach układu moczowego,
- zakażenia ran poparzeniowych,
- zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych,
- zapalenie gruczołu krokowego,
- zapalenie wsierdza.
- zakażenia beztlenowcami w skojarzeniu z metronidazolem.

Aminoglikozydy – działania niepożądane

- Ototoksyczność
- Nefrotoksyczność
- **Hipomagnezemia (długie stosowanie)**
- Blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

TETRACYKLINY

MINOCYKLINA, DOKSYCYKLINA

MECHANIZM DZIAŁANIA

- blokowanie syntezy błony na poziomie rybosomu

OPORNOŚĆ BAKTERYJNA

- bariery przepuszczalności
- aktywne usuwanie antybiotyku z komórki
- zmiana miejsca docelowego

TETRACYKLINY- SPEKTRUM DZIAŁANIA

- BAKTERIE GRAM (+) – ZIARENKOWCE
- BAKTERIE GRAM (-)
- RICKETSIA, COXIELLA
- CHLAMYDIA, MYCOPLASMA, UREOPLASMA
- TREPONAMA PALLIDUM,
- LEPTOSPIRA
- BORRELIA
- HELICOBACTER PYLORI
- TRĄDZIK
- PIERWOTNIAKI

TETRACYKLINY -wskazania

- terapia empiryczna **atypowych** zakażeń dróg oddechowych i układu moczowo-płciowego (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*, *Legionella*)
- borelioza (w postaci wczesnej),
- zakażeniach skóry (zwłaszcza w trądziku)
- choroba wrzodowa (w terapii skojarzonej z innymi lekami).
- charakteryzują się hepatotoksycznością **(ważne z uwagi na skuteczność antybiotykoterapii)**

Tetracykliny – działania niepożądane

- Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego
- Uszkodzenie wątroby
- Nadwrażliwość na światło
- Reakcje alergiczne
- Wzrost ciśnienia śródczaszkowego (długie stosowanie)

MAKROLIDY

C₁₄

Erytromycyna
Oleandomycyna
Roksytromycyna
Klarytromycyna
Diryromycyna
Davercin (cykliczny węgiel
11.12-erytromycyny)
Ketolidy:
Trolitromycyna

C₁₅

Azytromycyna
(azalid)

C₁₆

Josamycyna
Spiramycyna

Makrolidy SPEKTRUM

ZIARENKOWCE

Gram (+) i (-)

TLENOWE

Streptococcus
Staphylococcus

BEZTLENOWE

Peptococcus

PALECZKI Gram (-)

Bordetella

Prevotella

ATYPOWE:

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia
Legionella
Ureoplasma

PIERWOTNIAKI – Toxoplasma Gondii

Makrolidy MECHANIZM DZIAŁANIA

Blokowanie biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S.

Miejscem docelowym działania jest podjednostka 23S (identyczny mechanizm działania wykazują linkozamidy i streptograminy).

Nie są aktywne wobec bakterii Gram(-), które nie przepuszczają antybiotyku do wnętrza komórki.

Makrolidy OPORNOŚĆ

- enzymatyczna modyfikacja leku
- aktywne usuwanie antybiotyku z komórki
- modyfikacja miejsca docelowego działania (metylacja)
- białko 23s RNA

Fenotyp MSLb oznacza krzyżową oporność (wobec: makrolid, linkozamid, streptogramina B) niezależnie od obecności antybiotyku w środowisku

Makrolidy

- Są lekami z **wyboru** w terapii zakażeń układu oddechowego o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*
- Są antybiotykami **alternatywnymi** do tetracyklin w leczeniu zakażeń *Chlamydia sp.*
- Charakteryzują się **doskonałą penetracją** do wnętrza komórek (dotyczy to również makrofagów), dlatego też są bardzo aktywne wobec patogenów wewnątrzkomórkowych.

Makrolidy c.d.

- W terapii niektórych zakażeń (głównie dróg oddechowych) są stosowane **alternatywnie do** antybiotyków β -laktamowych (penicylin i cefalosporyn).
- Jeden z nowych makrolidów – **klarytromycyna**, jest stosowany w terapii skojarzonej choroby wrzodowej (eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*)

(ważne z uwagi na skuteczność antybiotykoterapii)

Makrolidy- działania niepożądane

- Należą do grupy najbardziej bezpiecznych antybiotyków.
- Najczęstszym objawem niepożądanym jest biegunka, występująca głównie w czasie leczenia erytromycyną.
- hamowanie aktywności izozymu cytochromu P-450 (erytromycyna, klarytromycyna)
- wydłużenie czasu protrombinowego,
- hiperbilirubinemia,
- zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych

Makrolidy obok aktywności przeciwbakteryjnej wykazują również działanie przeciwzapalne.

73

LINKOZAMIDY

- LINKOMYCyna

- KLINDAMYCyna

Różnią się chemicznie od makrolidów, jednak charakteryzują się zbliżonym spektrum przeciwbakteryjnym, mechanizmem działania przeciwbakteryjnego i właściwościami farmakokinetycznymi.

LINKOZAMIDY SPEKTRUM

- STREPTOCOCCUS z wyjątkiem *Enterococcus*
- STAPHYLOCOCCUS
- BAKTERIE BEZTLENOWE (wysoka aktywność)
 - * ziarenkowce
 - * pałeczki Gram(-)
 - * laseczki
- PIERWOTNIAKI – *TOXOPLASMA GONDI*

OPORNOŚĆ

- METYLACJA BIAŁKA 23S
- KRZYŻOWA OPORNOŚĆ Z MAKROLIDAMI

Linkozamidy

- pod względem spektrum aktywności i właściwości farmakokinetycznych / farmakodynamicznych przypominają makrolidy,
- ich największą **zaletą** jest dobra aktywność wobec bakterii beztlenowych.
- **nie penetrują** do płynu mózgowo-rdzeniowego, w związku z czym nie mogą być stosowane w leczeniu zakażeń ośrodkowego układu nerwowego.
- dość silnie **zaburzają florę fizjologiczną** przewodu pokarmowego, co może prowadzić do rzekombionatego zapalenia jelita grubego, na skutek nadmiernego rozplemu *Clostridium difficile*.

(ważne z uwagi na bezpieczeństwo antybiotykoterapii)

Linkozamidy – działania niepożądane

- zaburzenia fizjologicznej flory jelitowej (przerost *Clostridium difficile*)

77

STREPTOGRAMINY

Grupa A

Pristinamycyna IIA

Pristinamycyna II B

Grupa B

Pristinamycyna IA

Pristinamycyna S1

Pólsyntetyczne pochodne:

P II A: chinupristina

P II A: dolfopristina

DZIAŁANIE:

- bakterioostatyczne
- hamowanie biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S (grupa antybiotyków MLS)

STREPTOGRAMINY- spektrum działania

- metycylinooporne szczepy gronkowców (MRSA)
- *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę i makrolidy (SPPR)
- wankomycynooporne szczepy z gatunku *Enterococcus faecium*, (VRE) i *Staphylococcus aureus* (VISA) oraz *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium Perfringens*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

79

Trzy mechanizmy oporności na STREPTOGRAMINY

Modyfikacja miejsca docelowego

Inaktywacja leku

Czynne usuwanie leku z komórki (efflux)

OKSAZOLIDYNY

- nowa klasa związków syntetycznych
- **działanie bakteriostatyczne**
- miejscem docelowym są obydwie podjednostki rybosomu DNA
- mechanizm działania polega na zahamowaniu syntezy białek komórkowych (blokowanie pierwszego etapu – proces translokacji tRNA, przez co tworzone łańcuch peptydowy ulega skróceniu)

OKSAZOLIDYNY spektrum działania

ZIARENKOWCE GRAM (+)

- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Wielooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (SPPR), *Enterococcus* opornych na wankomycynę (VRE), *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę (MRSA)

Przedstawicielem oksazolidynonów jest **LINEZOLID**

OKSAZOLIDYNY- wskazania

- osoby dorosłe z zakażeniami *Enterococcus faecium* ze współistniejącą bakteriecią
- zapalenia płuc szpitalne o etiologii MRSA
- zakażenia skóry i tkanek podskórnej o etiologii gronkowcowej i paciorkowcowej

83

OKSAZOLIDYNY- działania niepożądane

- wysypka,
- utrata apetytu, biegunka, nudności, zaparcia i gorączka.
- u niewielkiej liczby pacjentów mogą się rozwinąć: ciężka reakcja alergiczna, szumy uszne, lub rzekomobłoniaste zapalenie tętn.
- **małopłytkowość** u pacjentów niewydolnością nerek lub, którzy otrzymywali linezolid przez 14 lub więcej dni
- **miedokrwiistości** i małopłytkowości powodowanej przez linezolid nie zmniejsza równoczesne podawanie **pirydoksyny** 125 mg dziennie

84

Antybiotyki glikopeptydowe

WANKOMYCyna ,TEIKOPLANINA

Heterocykliczne związki wielcząsteczkowe, źle penetrujące do tkanek i narządów

Działanie bakteriobójcze – zaburzają II etap syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej

Blokowanie przez antybiotyki glikopeptydowe terminalnych cząsteczek D-Ala-D-Ala pentapeptydu będącego prekursorem peptydoglikanu (UDP - dwufosforan urydyny; Mur - muranylpentapeptyd)

Antybiotyki glikopeptydowe- spektrum

Streptococcus Enterococcus

Streptococcus pneumoniae i oporne na penicylinę i paciorkowce B-hemolizujące

Staphylococcus S. Aureus i oporne na metycylinę
S. Epidermidis

Clostridium difficile (biegunka poantybiotykowa)

Corynebacterium jeikeium

ANTYBIOTYKI GLIKOPEPTYDOWE- wskazania

- poważne zakażenia wywołane przez **metycylinooporne szczepy Staphylococcus aureus**, gronkowców koagulazoujemnych i enterokoków
- poważne zakażenia wywołane przez S. aureus, enterokoki lub paciorkowce u osób nietolerujących antybiotyków b-laktamowych
- zakażenia wywołane przez **wielooporne bakterie Gram-dodatnie** (np. Corynebacterium jeikeium i oporne szczepy Streptococcus pneumoniae)
- zapalenie jelita grubego wywołane przez Clostridium difficile (doustnie) - tylko u ciężko chorych lub gdy leczenie metronidazolem było nieskuteczne
- zapobieganie bakteryjnemu zapaleniu wsierdza - w wybranych zabiegach ginekologiczno-urologicznych i gastroenterologicznych u osób uczulonych na penicylinę

ANTYBIOTYKI GLIKOPEPTYDOWE- działania niepożądane

- Nefrotoksyczność
- Ototoksyczność
- Zaczerwienienie twarzy (gwałtowne uwalnianie histaminy)

Metronidazol

Farmakokinetyka:

- Dobrze się wchłania po podaniu *p.o.*
- jest metabolizowany w ustroju, powstają 2 metabolity (ok. 10% wydalane jest z żółcią). Wydalanie przez nerki w formie aktywnej (60-80%)
- usuwany podczas hemodializy i dializy otrzewnowej.
- bardzo dobrze przenika do wszystkich tkanek i narządów, w tym do OUN.
- przenika przez łożysko oraz do krwi płodu.

Metronidazol

• Wskazania:

- choroby wywołane przez pierwotniaki,
- choroba wrzodowa (*Helicobacter*),
- rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego, a także choroby z udziałem beztlenowców: posocznica, zachyłkowe zapalenie płuc, ropień wątroby, mózgu i płuc, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, zakażenia w obrębie miednicy mniejszej
- stosowany jest także w profilaktyce: perforacja wyrostka robaczkowego, zakażenia w obrębie jamy brzusznej (jelito grube), operacje ginekologiczne. Choroby skóry: trądzik różowaty (także posteroიდowy), wyprysk łojotokowy, mieszane zakażenia skóry twarzy, okołowargowe zapalenie skóry.

Metronidazol c.d.

Działanie niepożądane:

- Brak łaknienia, metaliczny posmak w ustach,
- nudności, wymioty,
- zapalenie języka, odczyny alergiczne: pokrzywka, osutka, świąd.
- OUN: bóle i zawroty głowy, objawy padaczkopodobne,
- leukopenia, czasem obwodowe neuropatie, potencjalne działanie mutagenne (wykazane u zwierząt, u ludzi nie zostało potwierdzone).

Tynidazol

- **Działanie:** pochodna 5-nitroimidazolu o podobnym do metronidazolu działaniu i farmakokinetyce.
 - wchłania się szybko,
 - słabo się wiąże z białkami osocza,
 - dobrze przenika do płuc, wątroby, żółci, skóry, nerek oraz płynu mózgowo-rdzeniowego.
 - metabolizowany w wątrobie do 2 czynnych metabolitów.
 - wydalany z moczem (80%), częściowo z kałem. Przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego.

Tynidazol

- **Wskazania:** Zakażenia *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblija intestinalis*, zakażenia bakteriami beztlenowymi. Profilaktycznie zalecany przed zabiegami na j. grubym.
- **Działanie niepożądane:** Zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łagodna leukopenia, zawroty głowy, niezborność ruchów (natychmiast przerwać leczenie), alergia na lek.

NITROFURANY

**-SYNTETYCZNE, HETEROCYKLICZNE
POCHODNE FURANÓW**

**-BAKTERIOBÓJCZE, HAMUJĄ MIĘDZY INNYMI
BIOSYNTEZĘ DNA**

NITROFURANY -SPEKTRUM

Bakterie tlenowe Gram (+) i (-) beztlenowce:

ZIARENKOWCE Gram(+)

STREPTOCOCCUS (ENTEROCOCCUS)
S.AUREUS
S.EPIDERMIDIS

PALECZKI Gram(-)

ENTEROBACTERIACEAE,
CAMPYLOBACTER,
HELICOBACTER

Pochodne nitrofuranu

- Działają bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz na pierwotniaki i grzyby
- Mechanizm działania nie jest znany
- Mają zastosowanie w zakażeniach bakteryjnych dróg moczowych, rzęsistkowicy i w kandydiozie pochwy, w lambliazie
- Nie wolno łącznie stosować z lekami sympatykomimetycznymi oraz probenecydem (hamują wydalanie) oraz z alkoholem
- Nie wolno ich stosować u kobiet w ciąży, niemowląt, u chorych z uszkodzeniem wątroby

CHINOLONY I FLUOROCHINOLONY

Chinolony	Fluorochinolony	Polifluorochinolony	Naftyrydynochinolony
I generacja	II generacja	III generacja	IV generacja ⁴
Kwas Nalidyksowy	Norfloksacyna	fleroksacyna	Moksifloksacyna
Kwas ciprofloksacyna	ofloksacyna		Gemifloksacyna
Pipemidynowy ¹	Sparfloksacyna ²		Klinafloksacyna
cinoksacyna	pefloksacyna		trovafloksacyna ³
	ciprofloksacyna ²		lomefloksacyna
	lewofloksacyna		gatifloksacyna
			des 6-chinolon

MECHANIZM BAKTERIOBÓJCZEGO DZIAŁANIA FLUOROCHINOLONÓW



Chinolony-systematyka

- **starej generacji:** kwas nalidyksowy, kwas pipemowy, cinoksacyna,
- **nowej generacji:** (fluorochinolony): cyprofloksacyna, ofloksacyna, norfloksacyna, pefloksacyna, enoksacyna,
- **o przedłużonym działaniu:** lomefloksacyna, sparfloksacyna, fleroksacyna, termafloksacyna

Chinolony – zakres działania przeciwbakteryjnego

- *Staphylococcus* (szczepy penicylinazo(+) i metycylinooporne), *Streptococcus* (mała aktywność wobec *Enterococcus*)
- pałeczki Gram (-) z rodziny *Enterobacteriaceae*
- *Hemophilus*, *Neiseria meningitidis*, *gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*,
- *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*, *Pseudomonas Aeruginosa*,
- *Mycobacterium tuberculosis*,

Chinolony – mechanizm działania przeciwbakteryjnego; farmakokinetyka

- bakteriobójczy,
- inhibitory gyrazy DNA,
- zaburzenie replikacji i syntezy DNA.
- **wchłanianie** z przewodu pokarmowego : bardzo dobre, zmniejszają wchłanianie: jony wapnia, aluminium, magnezu, żelaza, sok grejpfrutowy),
- **dystrybucja:** stopień wiązania z białkami 14-25%, dobre przenikanie do tkanek i narządów, zmienne do OUN,
- **metabolizm:** wątrobowy,
- **wydalenie:** z moczem (duże stężenie, także w gruczole krokowym), częściowo z kałem.

Chinolony – wskazania kliniczne

- **stara generacja:** zakażenia układu moczowego,
- **nowa generacja:**
 - zakażenia dróg moczowych, gruczołu krokowego, układu oddechowego (za wyjątkiem *S.pneumonie*),
 - zakażenia *P.aeruginosa* dróg oddechowych, ucha zewnętrznego,
 - zakażenia atypowe (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*,
 - zakażenia Gram (+) u chorych z neutropenią,
 - rzeżączka, zakażenie przewodu pokarmowego, szpiku,
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Chinolony-działania niepożądane

- nudności, wymioty biegunka,
- bóle głowy, drgawki, podniecenie, zaburzenia snu, halucynacje, reakcje psychotyczne, zaburzenia smaku i powonienia,
- reakcje alergiczne (wysypka, świąd, fotoalergia, gorączka, pokrzywka),
- zaburzenia wzrostu chrząstki stawowej
- **leukopenia, eozynofilia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, krystaluria** (duże dawki).

SULFONAMIDY I TRIMETOPRIM

-ZWIĄZKI SYNTETYCZNE, BLOKUJĄCE WCZESNY ETAP SYNTEZY KWASU FOLIOWEGO



SPEKTRUM

ZIARENKOWCE Gram (+)

- S. pneumoniae
- N. Meningitidis
- Actinomyces
- Nocardia

PAŁECZKI Gram (-)

- H.influenzae

CHLAMYDIE

PIERWOTNIAKI:

- Pneumocystis carini
- Toxoplasma
- Plasmodium

Sulfonamidy +kotrimoksazol

- preparat złożony: trimetoprim + sulfametoksazol (Biseptol, Bactrim).
- **mechanizm działania:** sulfonamid – blokowanie powstawania PABA, trimetoprim – blokowanie redukcji kwasu dwuhydrofoliowego.
- **farmakokinetyka:** łatwe wchłanianie z przewodu pokarmowego, bardzo dobra dystrybucja, metabolizm wątrobowy, wydalanie przez nerki (duże stężenia w moczu)

Sulfonamidy + kotrimoksazol- wskazania kliniczne

- zakażenia układu moczowego,
- zakażenia przewodu pokarmowego (*Salmonella*, *Shigella*),
- brucelloza,
- nokardioza,
- *Pneumocystis carini* (profilaktyka AIDS),
- zakażenia dróg oddechowych: przewlekłe zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok.

Nie stosować w zapaleniu gardła o etiologii *Streptococcus pyogenes* gr.A

Sulfonamidy + kotrimoksazol – działania niepożądane

- depresja szpiku,
- **granulocytopenia, trombocytopenia,**
- reakcje alergiczne (zespół Stevens-Johnsona)
- zaburzenia żołądkowo- jelitowe,
- **przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,**
- możliwe działanie nefrotoksyczne u chorych z niewydolnością nerek.

Leki przeciwpirotwotniakowe

- **leki przeciw czerwonce: Ameboza (pelzakowica)**
 - metronidazol (pochodna nitroimidazolu)
 - uszkadza DNA przez wytwarzanie metabolitów, działa bakteriobójczo na Gram-ujemne bakterie beztlonowe, pierwotniaki (rzęśsterek pochwy, lamblia, pelzaki)
 - jest toksyczny, wywołuje zaburzenia p.pok. o.u.n. i nerwów obwodowych, nietolerancję na alkohol,
 - przeciwwskazania: ciąża, karmienie piersią, noworodki



Leki przeciwpiętwniakowe

- diloksamid
 - syntetyczny, silnie działający, nie wchłania się z jelit (nie działa w postaci narządowej)
- pochodne chinoliny i izochinoliny
 - działają przeciwbakteryjnie, przeciwpełzakowo (klioehinol-wycofany, dijdoksyehinolina, dehydroemetyna), przeciwgrzybiczo
 - wywołują zaburzenia układu nerwowego (bóle i zawroty głowy), nawet trwale uszkodzenie nerwów
- fanehinon (pochodna fenentrolinoehinonu)
- antybiotyki – fumagilina, tetracykliny (mniej),
- erytromcyyna, paromomyeyna,
- sulfonamidy (sulfaguaniidyna)
- związki bizmutu (glikobiarsoł)



Leki przeciwpiętwniakowe

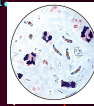
- leki przeciwgrzybiczo
- leki działające miejscowo (w postaci galek, tabletek, czopków dopochwowych)
 - leki działające miejscowo i ogólnie (galki, tabletki dopochwowe, doustnie)
 - największe znaczenie ma metronidazoł, tynidazoł, klotrimazoł
 - pochodne nitroizolu – tynitrazoł
 - pochodne ehinoliny i izohinoliny (dijdoksyehinolina, dehydroemetyna)
 - pochodne oksalidynodionu (nifuratel)
 - związki bizmutu (glikobiarsoł)



Leki przeciwpiętwniakowe c.d.

• leki przeciwzimmicze:

- Chinina (z drzewa ehinowego-Cinchona)
- Mepakryna, prymachina
- Pirymetamina (pochodna pirydynowa, działa na postaci wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej) powoduje wysypkę skórną, owrzodzenia jamy ustnej, zaburzenia przew.pok., niedokrwistość megaloblastyczną
 - Przeciwwskazania – ciąża, zaburzenia cz. szpiku
 - Preparaty: Pyrimin, Fansidar, Maloprim
- Chlorochina: pochodna ehininy (działa wewnątrzkomórkowo)
 - Stosowana w leczeniu i zapobieganiu malarii, pełzakowicy, lambliozy
 - Powoduje wysypkę skórną, świąd, zab. przew. pok., przebarwienia paznokci, uczuła na światło; duże dawki powodują zaburzenia wzroku, wypadanie włosów, parestezie słuchowe, spadki ciśnienia, zmiany w ekg
 - Przeciwwskazania: ciąża, zaburzenia widzenia, łuszczyca, niewydolność nerek, zaburzenia hematologiczne, niedobór G-6-PD
 - Preparat: Arechin
- Chloroguanid (Proguanil) – pochodna biguanidyny – mało toksyczny
- Halofantyna (pochodna fenantrenometanolu)
- Mefloehina (pochodna ehinolinometanolu) – wyłącznie doustnie, przeciwwskazanie-ciąża



Leki stosowane w leczeniu zarobaczenia jelitowego

• Leki stosowane przeciwko robakom płaskim

- Nikłosamid (pochodna kwasu ehlorosalicylowego)
 - Uszkadza powłoki pasożytów (są trawione przez enzymy trawienne); jest skuteczny (90%) i mało toksyczny
 - Powoduje interakcje z alkoholem
- Prazykwantel (pochodna ehinoliny działająca przeciwrobaczko na przywry i tasieemce)
 - Uszkadza powłoki robaka i zaburza ich przepuszczalność (powoduje paraliż)
 - Działania niepożądane – brak łaknienia, biegunka, bóle brzucha, zawroty głowy, pokrzywka
- Oksamnichina (pochodna ehinoliny)
- Paromomyeyna (antybiotyk aminoglikozydowy), mepakryna (barwnik akrydynowy – działa przeciwpiętwniakowo)

Leki stosowane w leczeniu zarobaczenia jelitowego

• Leki stosowane przeciwko robakom ołym

- Piryntel (pochodna pirymidyny)
 - Ma silne działanie – zwłaszcza na glistę i owsiki
 - Poraża mięśnie pasożyta przez blok płytki mięśniowo-nerwowej
 - Działania niepożądane- zaburzenia przew. pok., bóle i zawroty głowy, senność, wysypki skórne
 - Nie można podawać z piperazyną (antagonizm farmakologiczny) i kobietom w ciąży
- Mebendazoł (pochodna benzoimidazolu)
 - Hamuje wchłanianie glukozy przez pasożyta
 - Jest mało toksyczny, może wywołać biegunki i bóle brzucha

Leki stosowane w leczeniu zarobaczenia jelitowego

- Albendazoł (pochodna benzoimidazolu) – mechanizm j.w.
 - Wchłania się z p.pok. i może wywoływać objawy niepożądane (bóle głowy, nudności, wzdęcia, bóle brzucha, wymioty)
- Tiabendazoł j.w.
- Lewamizol (syntetyczna pochodna tiazolowa)
 - działa immunostymulująco; poraża układ nerwowy robaków
 - Wywołuje liczne objawy niepożądane (nudności, wymioty, biegunki, wysypki, nefropatię, leukopenię)

Leki przeciworobacze stosowane w Polsce

Glista ludzka	Mebendazol Pyrantel Albendazol
Owsiki	Mebendazol Pyrantel Tiabendazol Albendazol
Włosogłówka	Mebendazol Pyrantel
Tęgoryjec dwunastnicy	Mebendazol Pyrantel
Tasiemce	Niklosamid Prazylkwantel Mepakryna Paromomycyna Dichloforen

Leki przeciwgrzybicze

Inwazyjne grzybice: Obecne możliwości leczenia

- **Amphoterycyna B**
 - „Złoty standard” skuteczności
 - Szeroki wachlarz ostrych i przewlekłych objawów ubocznych
 - w tym nefrotoksyczność, także przy postaciach lipidowych
- **Azole**
 - Starsze: Niewystarczająca skuteczność w infekcjach *Aspergillus*
 - Nowsze triazole: Kliniczna skuteczność w infekcjach *Aspergillus*
 - Wzrastająca oporność w kandydozach spowodowanych gatunkami non-*albicans*
 - Liczne interakcje lekowe związane z cytochromem P450

Mechanizmy działania współczesnych leków przeciwgrzybiczych

Amphoterycyna B -mechanizm działania:

- Łączy się z ergosterolem błony komórkowej grzybów powodując zmiany jej przepuszczalności i wypływ elementów komórkowych na zewnątrz komórki
- Komórki ssaków również zawierają sterole w błonach komórkowych
- Sugeruje się, że ten niszczący mechanizm działania nie omija komórek ludzkich

Amphoterycyna B – działania niepożądane:

Działania niepożądane:

- TOKSYCZNA
- uszkodzenie nerek – utrata możliwości zagęszczania moczu
- bóle głowy
- zapalenie zakrzepowe żył w miejscu iniekcji (można zapobiegać podając lek powoli lub z dodatkiem heparyny 500/1000 j/l)
- hipokaliemia
- hipomagnezemia
- niedokrwistość normochromiczna, leukopenia, trombocytopenia
- gorączka, dreszcze, sztywność mięśni – występują bezpośrednio po podaniu leku

Azole - Mechanizm działania

- Hamują CYP450 3A zależną C14-alfa-demetylazę powodując
 - Zmniejszenie zawartości ergosterolu
 - Nagromadzenie toksycznych steroli
 - Zniszczenie błony cytoplazmatycznej

AZOLE

POCHODNE IMIDAZOLU, W WIĘKSZOŚCI GRZYBOSTATYCZNE

HAMUJĄ SYNTEZĘ ERGOSTEROLU W BŁONACH KOMÓRKOWYCH GRZYBÓW, ZABURZAJĄ SYNTEZĘ TRÓJGLICERYDÓW

ZMIENIAJĄ AKTYWNOŚĆ OKSYDAZ I DEHYDROGENAZ, A TYM SAMYM PROWADZĄ DO NISZCZENIA ORGANELLI WEWNĄTRZ KOMÓRKOWYCH

FLUKONAZOL – SZEROKIE ZASTOSOWANIE W LECZENIU GRZYBIC NARZĄDOWYCH I UOGÓLNIONYCH

Azole- działania niepożądane

- Wynikają głównie z wpływu na aktywność cytochromu –P-450 i interakcji lekowych

Kaspofungina - mechanizm działania:

- Kaspofungina jest pierwszym lekiem nowej klasy, **inhibitorów syntezy glikanu**, zwanych również echinokandynami
- Inhibitory syntezy glikanu mają unikatowy mechanizm działania, który zapewnia skuteczność i bezpieczeństwo

Kaspofungina - mechanizm działania c.d.:

- Beta (1,3)-D-glikan jest podstawą spójności ściany komórkowej wielu grzybów, w tym *Aspergillus* i *Candida* spp.
- Kaspofungina wybiórczo hamuje syntezę beta (1-3)-D-glikanu, uszkadzając w ten sposób integralność ściany komórkowej
- W rezultacie ściana komórkowa staje się przepuszczalna i pod nieobecność czynników osmotycznych, dochodzi do lizy komórki
- Synteza Beta (1-3)-D-glikanu nie zachodzi w komórkach ludzkich

Mechanizm działania współczesnych leków i ich wpływ na skuteczność

lek	Punkt uchwytu	działanie	Implikacje kliniczne
Amphoterycyna B	Błona	Łączenie z ergosterolem – śmierć komórki	Silna aktywność o szerokim spektrum
Azole	Błona	Hamowanie enzymów CYP450 odpowiedzialnych za syntezę ergosterolu; zniszczenie błony cytoplazmatycznej	Aktywność w spektrum o różnej sile
Kaspofungina	Ściana	Hamuje syntezę glikanu, niszczy ścianę komórkową	Szerokie spektrum, potencjalne możliwości w leczeniu skojarzonym

Na podstawie: Andriole VJ. *Antimicrob Chemother* 1999;44:151–162; Stevens DA, Bennett JE. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:448–459; Graybill JR. In: *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1775–1777; Franzon SP, Casadevall A. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(C):331–336.

Mechanizmy działania współczesnych leków i ich wpływ na tolerancję

- Aktywność amfoterycyny B w stosunku do komórek grzybów i ludzi może być przyczyną poważnej toksyczności w tym nefrotoksyczności
- Słabszy efekt działania w komórkach ludzi niż grzybów powoduje dobrą tolerancję azoli i triazoli
- Wyjątkowy, wybiórczy mechanizm działania kaspofunginy odpowiada za niewielką toksyczność leku

Na podstawie Groll AH i wsp. *Adv Pharmacol* 1998;44:343-500; Sawaya BP i wsp. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154-164; Tkacz JS. In: *Emerging Targets in Antibacterial and Antifungal Chemotherapy*. New York: Routledge, Chapman & Hall, 1992:495-523; Marco F i wsp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:33-37.

CHEMIOTERAPEUTYKI PRZECIWWIRUSOWE

Klasyfikacja leków przeciwwirusowych

- Ze względu na **działanie** możemy podzielić na:
 - inhibitory polimerazy DNA: acyklowir, gancyklowir, tribawirin, foskarnet
 - inhibitory odwrotnej transkryptazy: zidowudyna, didanozyna, zalcytabina
 - inhibitory proteazy: sakwinawir, ritonawir, indinawir, nelfinawir

Klasyfikacja leków przeciwwirusowych c.d.

1. **Aminy cykliczne**: amantadyna, rimantadyna, tromantadyna.
2. **Inhibitory proteazy**: amprenawir, indinawir, nelfinawir, ritonawir, sakwinawir.
3. **Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy**: delawirdina, efawirenz, newirapin.
4. **Analogi nukleozydów i nukleotydów**: acyklowir, cidofovir, famciklowir, ganciklowir, idoksyurydyna, penciklowir, ribawiryna, walacyklowir, widarabina.

Klasyfikacja leków przeciwwirusowych c.d.

5. **Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy**: abakawir, defowir, didanozyna, lamiwudyna, stawudyna, zalcytabina, zydowudyna.
6. **Pochodne kwasu fosfoniowego**: foskarnetan sodu
7. **Inne leki przeciwwirusowe**: denotiwir, eperwudyna, fomiwirsen, ibacytabina, lizozym, moroksydyna, oseltamiwir, paliwizumab, soriwudyna, triflurydyna, zanamiwir, związki inozynowe.

Zasady leczenia gruźlicy

- dwie fazy:
 - faza początkowa – ma na celu szybkie ograniczenie liczby prątków i wyeliminowanie opornych mutantów (trzy leki podstawowe)
 - faza stabilizacyjna – utrwała proces zdrowienia (9dwa leki)
- Dąży się do skrócenia czasu leczenia stosując skojarzenie leków

Pierwsza faza leczenia

- powinna trwać 2 miesiące (8 tyg.)
- powinny być spełnione warunki:
 - występująca na danym obszarze oporność MYC, tuberc. na INH nie dotyczy więcej niż 4% szczepów (jeżeli tak to należy leczyć 4 lekami – INH, rifampicyna, pyrazinamid i streptomycyna lub etambutol)
 - nie występuje oporność wielolekowa (na co najmniej 2 leki) – stosuje się 5 lub 6 leków
 - zakażenie nie dotyczy osób z upośledzoną opornością, zwłaszcza AIDS

Druga faza leczenia

- 2 leki przez 4 miesiące (16 tyg.)
- zazwyczaj stosuje się INH i rifampicynę
- stosuje się naprzemienne podawanie leków (3 lub 3 razy w tygodniu pod nadzorem)
- leczenie gruźlicy w niepowikłanej ciąży powinno trwać dłużej (przez cały okres ciąży) –nawet do 1 mies.

Leki tuberkulostatyczne

- podstawowe
 - rifampicyna, streptomycyna, izoniazyd, etambutol, pyrazinamid
- zastępcze
 - kanamycyna, wiomycyna, kapreomycyna, cykloseryna, tioamidy (etionamid, protionamid), kwas p-aminosalicylowy (PAS)
- W leczeniu gruźlicy jest stosowana metoda terapii przerywanej, polegająca na podawaniu leków przeciwgruźliczych przez 8-12 tygodni, następnie samej streptomycyny lub izoniazidu albo ryfampicyny z etambutolem 2 razy w tygodniu

Leki przeciwgruźlicze (tuberkulostatyki)

I) ANTYBIOTYKI

- A) Ansamycynowe
- B) Aminoglikozydowe
- C) Polipeptydowe

II) Pochodne hydroksyaminokwasów

- kwas para-aminosalicylowy (PAS)

III) SYNTETYCZNE

- A) Heterocykliczne
 - 1) Hydrazydy (izoniazyd, reazyd)
 - 2) Amidy (atyonamid, pirazynamid, morfazydamid)
 - 3) tiosemikarbazony (tioacetazon, solwoteben)
 - 4) Tiokarbaniłidy (tiokarlid)
- B) Inne

ANTYBIOTYKI Ansamycynowe

- **Ryfampicyna -**
 - leki z wyboru w leczeniu gruźlicy, dział p/wirus (łączy się z podjednostką β polimerazy RNA)
 - stosowany w leczeniu skojarzonym, w zakażeniach gronkowcowych
 - mało toksyczna; powoduje zaburzenia pokarmowe, skórne reakcje alergiczne.

ANTYBIOTYKI Ansamycynowe

- **Ryfampicyna (RMP)**– półsyntetyczny antybiotyk
 - działa na Gram+ i gram-, na prątki,
 - 3-[(4-metylo-1-piperazylo)-imino]-metylo-ryfampicyna SV
 - dobrze wchłania się z p. pok., przenika do płynów org. (nie pł. mózg-rdź)
 - jest silnym induktorem (wzmaga metabolizm innych leków – leki antykoncepcyjne)
 - jest mało toksyczna; wywołuje zaburzenia pokarmowe, reakcje skórne, bóle i zawroty głowy, senność, zmęczenie, zaburzenia widzenia
- **RIFAMAZYD** – preparat złożony – ryfampicyna + izoniazyd

ANTYBIOTYKI c.d.

Aminoglikozydowe wiążą się odwracalnie z rybosomem przez co ingerują w syntezę białka

- streptomycyna (G-), amikacyna,

Polipeptydowe

- kapreomycyna (Capastat)
 - 2-4x słabsze działanie od streptomycyny,
 - stosuje się w leczeniu skojarzonym (KM + INH, KM + PAS, KM + THb.
 - toksyczny (VIII nerw czaszkowy - głuchota oto- i nefrotoksyczny), lek II-go rzutu w leczeniu gruźlicy

Leki przeciwgruźlicze -syntetyczne

A) Heterocykliczne

1) Hydrazydy

- izoniazyd (INH)
 - Hydrazyd kwasu izonikotynowego
 - Podstawowy środek p.-gruźliczy, poziom tuberkulostat. 6-24h, zależy to od genetycznego uwarunkowania zdolności acetylowania tego leku w wątrobie (powst. kwas izonikotynowy)
 - wywołuje szybką poprawę (uderzającą)
 - stosuje się we wszystkich postaciach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (zwłaszcza ostrych)
 - jest mało toksyczny; wywołuje zaparcie, suchość w ustach, niepokój, drżenie, nieźorność ruchów, szum w uszach, nieznacznie uszkadza wątrobę i szpik kostny

Leki przeciwgruźlicze –syntetyczne c.d

2) Amidy

- Pyrazinamid (PZA)
 - Amid kwasu 2-pirazyńokarboksyłowego
 - Krótkoterminowy lek p/gruż (odprątkowanie przez 2-3 miesiące,-skutki leczenia i pozwalają na skrócenie czasu leczenia,
 - jest hepatotoksyczny !; może powodować gorączkę, skórne reakcje alergiczne, nadwrażliwość skóry na światło, bóle stawowe (zwiększa stężenie kwasu moczowego we krwi)
 - przenika przez barierę krew-mózg

Leki przeciwgruźlicze –syntetyczne c.d

– Etionamid (TH)

- Tioamid kwasu 2-etyloizonikotynowego
- działa silnie tuberkulostatycznie
- stosowany w różnych postaciach gruźlicy
- średnio toksyczny; wywołuje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, skórne reakcje uczuleniowe, zaburzenia neurologiczne
- wadą jest łatwość powstawania oporności

Leki przeciwgruźlicze – inne

- **etambutol**
 - DiHCl (+)N,N'-bis-(1-hydroksymetylopropylo)-etylenodiaminy
 - trwały i łatwo się wchłania, hamuje syntezę DNA bakterii
 - stosowany wyłącznie z innymi lekami
 - dość toksyczny: wywołuje zaburzenia pokarmowe, bóle głowy, uszkodzenie nerwu wzrokowego.
 - nie wolno prowadzić pojazdów (zaburzenia rozpoznawania barw)