

Farmakologie

MGR. JANA KRÁLOVIČOVÁ

JANA.HORINKOVA@LF1.CUNI.CZ



Farmakologie

jana.horinkova@lf1.cuni.cz

Podmínky k zápočtu:

Účast na výuce – online/prezenční semináře (max. 2 absence)

3 testy (70 %)

- Antibiotika
- Antihypertenziva + antidiabetika
- Psychofarmaka + léčiva chorob dýchacího systému

Program seminářů

19.10. – Antibiotika

26.10. – Antimykotika. Revmatologie (revmatoidní artritida, osteoartritida, dna)

2.11. – **TEST** – antibiotika. Opakování farmakokinetiky

9.11. – TDM (terapeutické monitorování léčiv) – dr. Hartinger (MS Teams: Farmakologie B00386)

16.11. – Antihypertenziva

23.11. – Neinzulinová antidiabetika

30.11. – Farmakoterapie osteoporózy

7.12. – **TEST** – antihypertenziva + antidiabetika

14.12. – Léčiva chorob dýchacího systému

4.1. – Opakování psychofarmak. Opakování receptury

11.1. – Farmakoterapie akutních stavů

18.1. – **TEST** – psychofarmaka + dýchací systém

Literatura

Švihovec, J. a kol.: Farmakologie

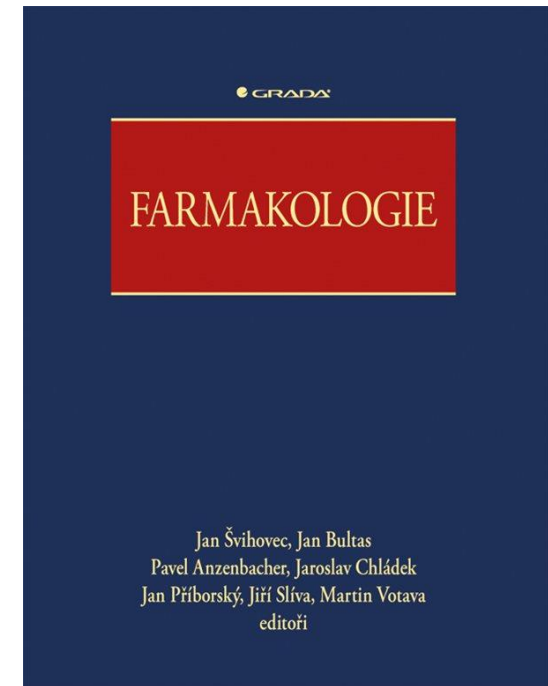
Katzung, B. G.: Základní a klinická farmakologie

Lincová, D., Farghali, H.: Základní a aplikovaná farmakologie

Lüllmann, H.: Farmakologie a toxikologie

Lüllmann, H.: Barevný atlas farmakologie

Rang & Dale's Pharmacology

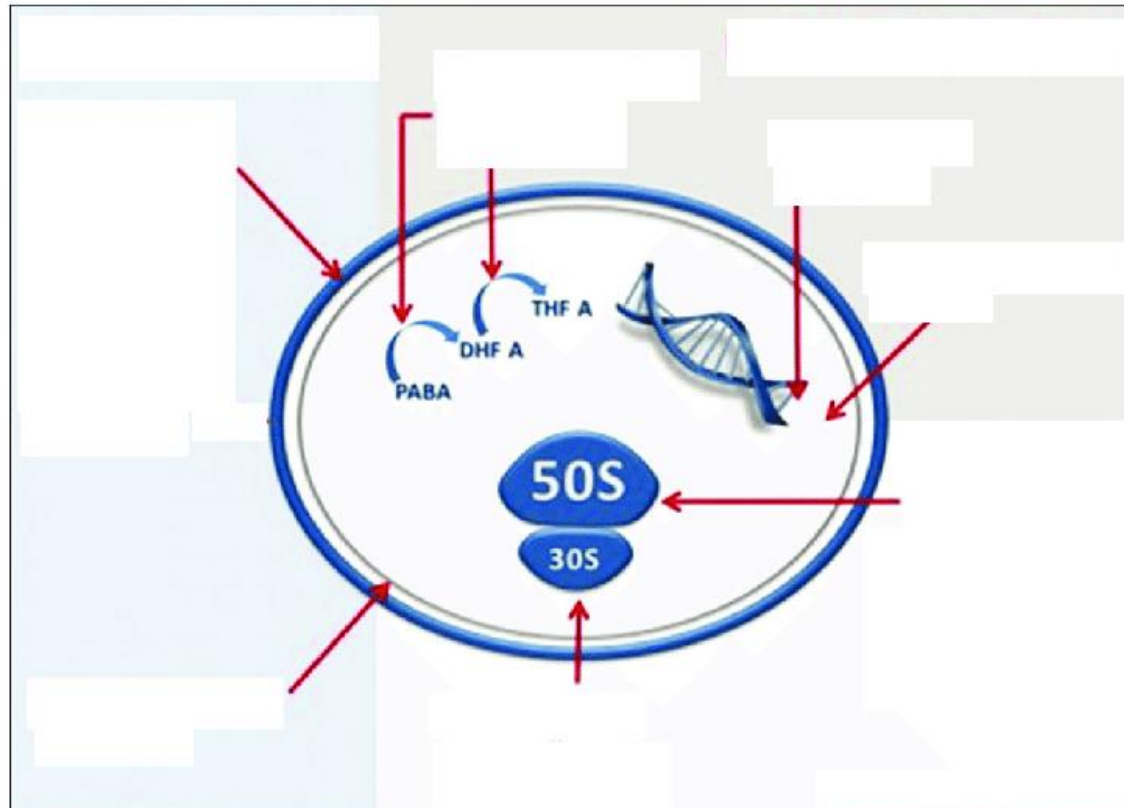




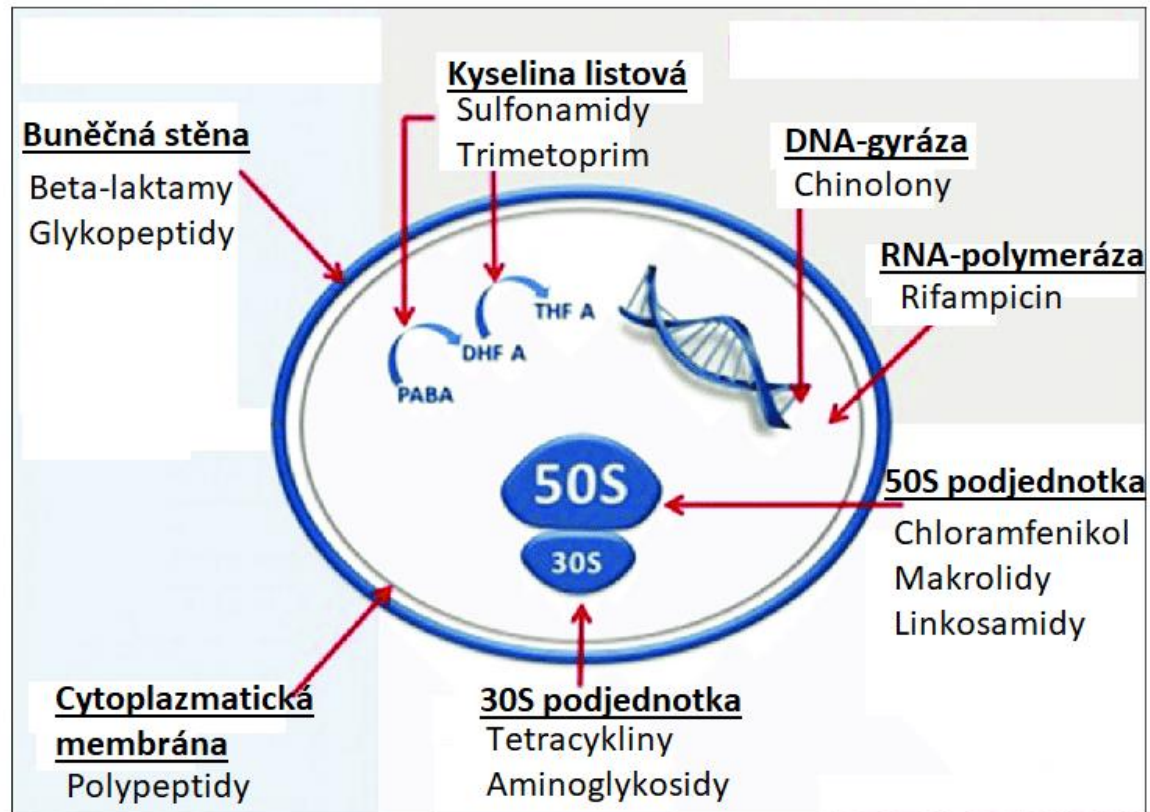
Antibiotika

Jana Královičová, Farmakologický ústav 1. LF UK

Mechanismus účinku



Mechanismus účinku



β -laktamy

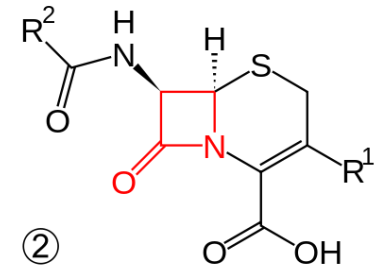
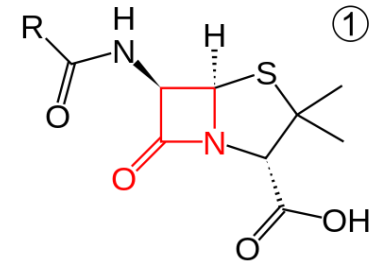
1. Peniciliny
2. Cefalosporiny
3. Karbapenemy
4. Monobaktamy

MÚ

- Vazba na PBP (penicilin binding proteins) = transpeptidázy, nezbytné k transpeptidaci (zesíťování BS)

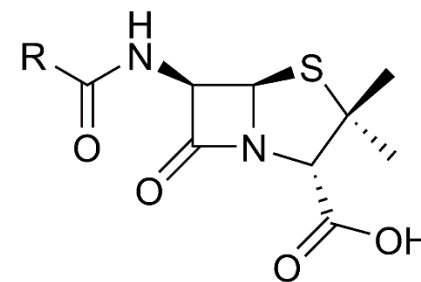
Baktericidní, nízká toxicita, dobrá snášenlivost

Často alergické reakce



Peniciliny

1. **Základní (G⁺)** - benzylpenicilin (G), fenoxymethylpenicilin (V)
2. **Stabilní vůči stafylokokové penicilináze** – oxacilin, (meticilin)
3. **Širokospektré**
 - Aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)
 - Kaboxypeniciliny (tikarcilin)
 - Ureidopeniciliny (piperacilin)



Peniciliny

NÚ: výborný bezpečnostní profil

- **Alergická reakce:** vyrážka, kopřivka až anafylaktický šok
 - Často zkřížená s cefalosporiny
- **Dysmikrobie** (širokospektré)
- Vzácně **Lyellův syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom**
- **Exantém** – imunokomplexová reakce (přecitlivělost IV. typu, nikoliv alergie)
 - Vznik mezi 8.-10. dnem aplikace aminopenicilinů

Peniciliny - rezistence

Produkce enzymů degradujících ATB (β -laktamázy)

→ kombinace s **inhibitory β -laktamáz**

- **Kys. klavulanová** (+ amoxicilin = co-amoxicilin, + tikarcilin = co-tikarcilin)
- **Sulbaktam** (+ ampicilin = co-ampicilin, nebo p.o. sultamicilin)
- **Tazobaktam** (+ piperacilin = co-piperacilin)

Cefalosporiny

1. generace

- P.o. – cefadroxil, (cefalexin)
- Inj. – cefalotin, cefazolin

2. generace

- P.o. – cefprozil, cefuroxim-axetil, (cefaklor)
- Inj. – cefuroxim, (cefmandol)

3. generace

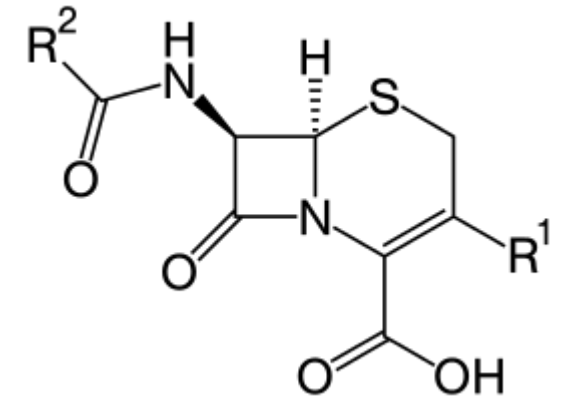
- P.o. – cefixim, (ceftibuten)
- Inj. – cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefoperazon, (cefsulodin)

4. generace

- Inj. – cefepim, (cefpirom)

5. generace

- Inj. - ceftarolin



Cefalosporiny

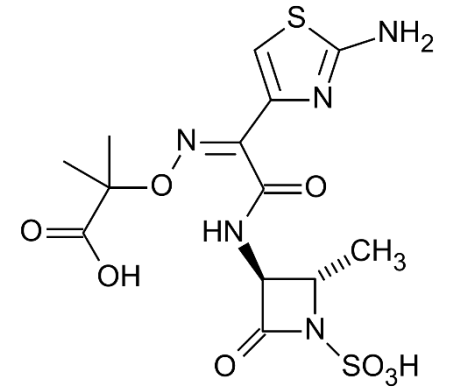
NÚ

- Alergická reakce
 - Od vyrážky po anafylaktický šok
- Dysmikrobie
- Bolestivá i.m. aplikace
- Tromboflebitida po i.v. podání
- Změny v krevním obraze

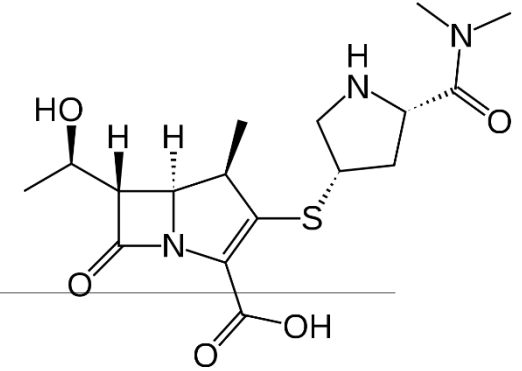
Monobaktamy

Aztreonam

- Pouze **G⁻** aerobní bakterie (vč. *Pseudomonas aeruginosa*)
- Infekce plic způsobené *P. aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou
- **Inhalační** podání, 3x denně
- NÚ: kašel, chrápot, bronchospasmus



Karbapenemy



Imipenem (+ cilastatin), meropenem

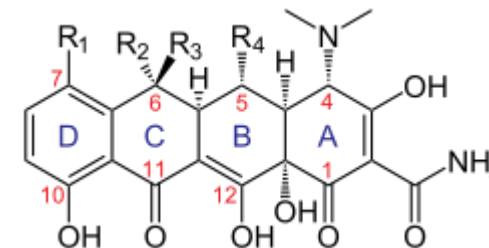
- **Cilastatin:** inhibitor dehydropeptidázy, která se tvoří v ledvinách a rozkládá imipenem
- Ostatní karbapenemy jsou vůči dehydropeptidáze stabilní

Široké spektrum: **G⁺, G⁻, aerobní i anaerobní**

Těžké infekce (vč. nozokomiálních) – nitrobřišní, dolní cesty dýchací, močové cesty, kůže, měkké tkáně, febrilní neutropenie

NÚ: alergie, GIT (dysmikrobie)

Tetracykliny



Doxycyklin, minocyklin

- Tetracyklin jako surovina do IPLP mastí

Široké spektrum (G^+ i G^- , vč. intracelulárních – rickettsie, chlamydie, franciselly, brucelly)

MÚ: Vazba na 30S podjednotku ribozomů

- Brání vazbě aminoacyl-tRNA na komplex ribozomu s mRNA → zastavení proteosyntézy

NÚ: GIT (dysmikrobie), fotosenzitivita, ukládání v kostní a zubní tkáni (zástava růstu kostí)

- KI u dětí (poruchy růstu kostí a defekt skloviny)

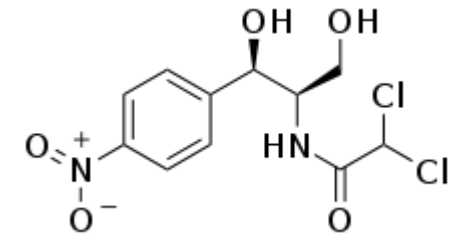
Tetracykliny

Doxycyklin

- Dobrá absorpce z GIT → p.o., po 12-24 h. ($t_{1/2}$ cca 16 h)
- Tvorba chelátů s Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}
 - → LI: mléčné výrobky
- Pneumonie, urogynekologické a nitrobřišní infekce způsobené chlamydiemi a mykoplazmaty, infekce kůže (akné), lymeská borelióza, tularemie, leptospiróza



Amfenikoly



Chloramfenikol

MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomu a inhibice proteosyntézy

Široké spektrum: G⁺ i G⁻, aerobní i anaerobní, intracelulární (rickettsie)

Amfenikoly



NÚ

- GIT
- Poruchy krvetvorby (reverzibilní)
- Aplastická anemie (ireverzibilní, genetická predispozice)
- Grey syndrom (novorozenci, hl. nedonošení) – nezralá játra a ledviny → kumulace chloramfenikolu, kompetice s kyslíkem na hemoglobinu → cyanóza

Použití

- Pro NÚ odklon od užívání, není lék volby
- Alternativa v terapii těžkých (hl. anaerobních) infekcí, meningitidy, břišní tyfus, salmonelová sepe
- Alternativa tetracyklinů při rickettsiových infekcích

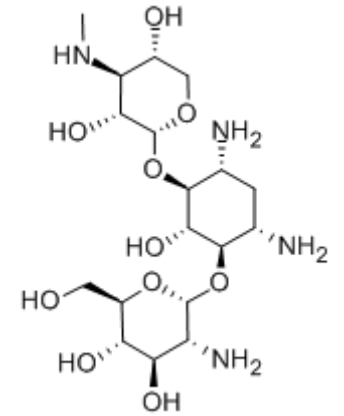
Aminoglykosidy

MÚ: vazba na 30S podjednotku ribozomu

- Blok vazby aminoacyl-tRNA na komplex mRNA-ribozom → zastavení proteosyntézy
- Velmi rychlý baktericidní účinek

Významný postantibiotický efekt na G⁻

Úzký terapeutický index → TDM (therapeutic drug monitoring)



Aminoglykosidy

NÚ

- **Ototoxicita** (akutní – po vysoké dávce / chronická – po 5-7 dnech léčby)
- **Nefrotoxita** (vyšší při delší expozici než při krátké expozici vysokým dávkám, reverzibilní)
- **Neurotoxita** (blokuje nervosvalový přenos)



Aminoglykosidy

Široké spektrum (především **G⁻**, ale i **některé G⁺**), anaerobní rezistentní

Streptomycin – antituberkulotikum

Gentamicin

- Sepse, těžké infekce dolních dýchacích a močových cest, infekce kůže a měkkých tkání (vč. popálenin), nitrobřišní infekce, endokarditida
- Kromě inf. moč. cest se preferuje v kombinaci – synergismus, rozšíření spektra (β -laktamy, ATB na anaeroby)

Amikacin: rezerva při rezistenci na gentamicin

Tobramycin: jako gentamicin

- **Inhalačně** (*P. aeruginosa* infekce dýchacích cest pacientů s cystickou fibrózou), **oční** kapky

Kanamycin: lokálně (\uparrow toxicita)



Glykopeptidy

Vankomycin, teikoplanin

MÚ: inhibice syntézy **buněčné stěny** bakterií

- Váže se na stavební jednotky BS – pentapeptidy a blokuje jejich transpeptidaci (pospojování)
- **Baktericidní**

NÚ:

- **Red-man syndrom** (uvolnění histaminu) → podávat pomalou i.v. inf.
- **Nefrotoxicita, ototoxicita**



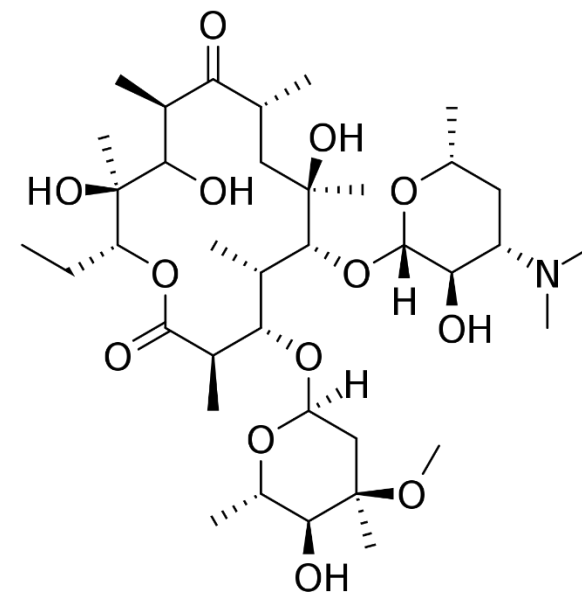
Makrolidy

14-členný laktonový kruh: erythromycin, klarithromycin, roxithromycin

16-členný laktonový kruh: spiramycin

Azalidy: azithromycin

Ketolidy: telithromycin



Makrolidy

MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomů – inhibice posunu ribozomu po mRNA – proteosyntézy

- Bakteriostatický účinek

NÚ

- GIT dyskomfort – průjem
- Cholestáza, poškození jater
- Ototoxicita (reverzibilní)

Makrolidy

Metabolizace v játrech CYP 3A4

- LI: klarithromycin a erythromycin významný inhibitor CYP 3A4
- Azithromycin, roxithromycin a spiramycin méně



Makrolidy



Středně široké spektrum (G^+ i G^- , spirochety – *Borrelia burgdorferi*, chlamydie, mykoplazmata)

- Hlavně v **ambulantní praxi**, u infekcí způsobených **intracelulárními** patogeny
- Na streptokokové a stafylokokové infekce jen při přecitlivělosti na β -laktamy
- Mykoplazmatické a legionelové pneumonie, záškrť, černý kašel, konjunktivitida novorozenců (chlamydie)
- Alternativa penicilinu při infekcích dýchacích cest, TTC u lymeské nemoci a urogenitálních infekcí způsobených chlamydiemi a mykoplazmaty

Erythromycin: V ČR registrovány pouze **kožní formy** na akné

Spiramycin (po 8-12 h): lék volby u **kongenitální toxoplazmózy** (5x vyšší koncentrace v placentě než v séru)

- Nevykazuje LI (užití u pacientů s polypragmazií)

Klarithromycin (po 12 h): lék volby do kombinace **eradikace *H. pylori*** (+ PPI + další ATB)

Roxithromycin (po 12 h): lepší absorpce a tolerance, nevykazuje LI

Azithromycin (po 24 h): nejlepší průnik do tkání, nevykazuje LI

Linkosamidy

Klindamycin (linkomycin - veterinární)

MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomu, inhibice proteosyntézy

Bakteriostatický účinek

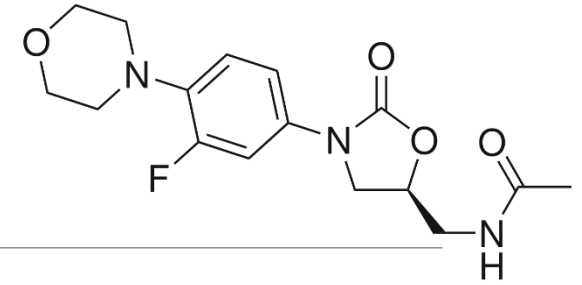
NÚ: GIT, změny jaterních testů, kožní reakce

Spektrum: **G⁺**, anaerobní

- P.o., i.v., kožní roztok
- Infekce dýchacích cest, kostí, dentální, gynekologické a nitrobřišní inf., inf. kůže a měkkých tkání



Linezolid



Oxazolidindionové ATB

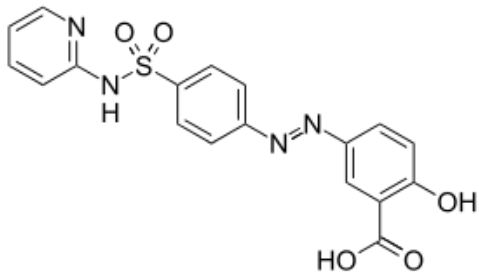
MÚ: vazba na 50S podjednotku ribozomu, inhibice proteosyntézy

Bakteriostatický, spektrum G⁺

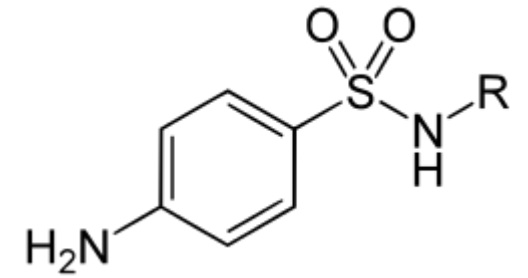
NÚ: GIT (dysmikrobie)

Použití

- Rezerva při rezistencí na peniciliny a glykopeptidy
- Sepse, infekce dolních cest dýchacích, měkkých tkání a kůže, katetrová infekce



Sulfonamidy



V praxi: pouze **sulfamethoxazol** v kombinaci s **trimetoprimem** (= co-trimoxazol)

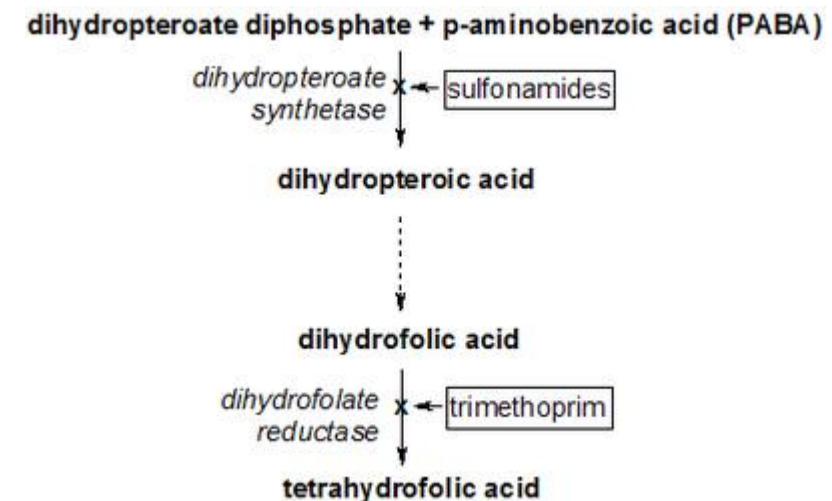
- (**Sulfasalazin**: působí lokálně v GIT, štěpí se na **sulfapyridin** a **mesalazin** – zánětlivá onemocnění střev)

MÚ: analoga kys. p-aminobenzoové → **inh. dihydropteroátsyntetázy**

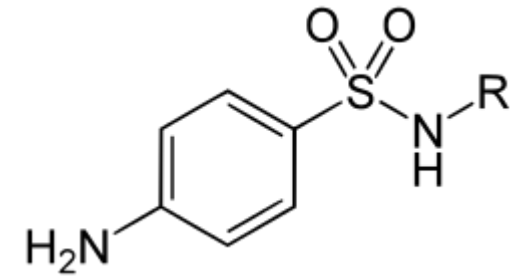
- → inhibice syntézy **kys. listové** (potřebná pro syntézu nukleových bází)
- **Trimetoprim**: inh. dihydrofolátreduktázy → inh. redukce kys. dihydrolistové na tetrahydrolistovou

Samostatně **bakteriostatické**, v kombinaci **baktericidní**

Široké spektrum **G+** a **G-**



Sulfonamidy



NÚ

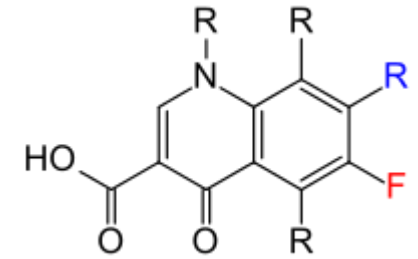
- Alergie (kožní projevy) a fototoxicita
- Poruchy krvetvorby
- Poškození ledvin: krystalizace v moči
 - Vliv pH moči – vhodné pití alkalických minerálek

Použití

- Nekomplikované infekce močových cest (po 12 h, profylaxe po 24 h)
- Infekce dýchacích cest, lék volby při infekci *Pneumocystis jirovecii* (po 6 h)
- Shigelové a salmonelové infekce GIT (po 12 h)



Chinolony



Dělení dle struktury

- **Nefluorované** (obsoletní)
 - Výhradně na **G⁻ močové infekce** (účinné koncentrace pouze v močových cestách)
 - Kyselina nalidixová, kyselina oxolinová
- **Fluorované** (fluorochinolony)
 - Postupné **rozšiřování spektra**, zlepšení farmakokinetiky (distribuce)
 - Norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, moxifloxacin

Dělení do generací

- **1.gen.** – kys. nalidixová, kys. oxolinová
- **2. gen.** – norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin
- **3. gen.** – sparfloxacin
- **4. gen.** – moxifloxacin

Chinolony

MÚ: inh. topoizomerázy II (neboli **gyrázy**) a IV → inh. **syntézy DNA**

Baktericidní, postantibiotický efekt

NÚ: obvykle dobře snášeny

- GIT
- **Neurologické** (záněty, závratě, zmatenost, insomnie, vzácně křeče – opatrnost u epileptiku)
- **Fotosenzitivita**
- Riziko **poškození šlach** (hlavně Achillovy) → vyloučení fyzické námahy

KI u **děti v období růstu** (kromě cystické fibrózy)



Chinolony



LI

- Tvorba **chelátů** v GIT s kationty Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$ (suplementace železa, mléčné výrobky)
- **Inhibice CYP 1A2** (\uparrow hladiny teofylinu, warfarinu...) – hl. ciprofloxacin
- Prodloužení **QT intervalu** (v kombinaci s dalšími LČ prodlužující QT interval riziko torsade de pointes) – hl. moxifloxacin

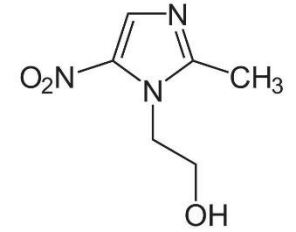
Spektrum: **G⁻**

- 3. a 4. gen. (tzv. **respirační fluoroquinolony**) i na některé **G⁺** (hl. pneumokoky, streptokoky)
- **Intracelulární** patogeny (Legionella, chlamydie, mykoplazmata)

Použití

- Norfloxacin – lehké **G⁻** infekce močových cest, prostatitida
- 2. gen. – **G⁻** infekce močových cest, DC, kůže, měkkých tkání, intraabdominální infekce, kapavka
- 3. a 4. gen. – **G⁺** i **G⁻** závažné infekce DC, příp. kůže, měkkých tkání, při rezistenci první volby

Metronidazol



Nitroimidazolové ATB

MÚ: nitroskupina se redukuje za vzniku metabolitu reagujícího s DNA → fragmentace DNA

Baktericidní

NÚ: kovová pachuť, GIT, neurologické (bolest, závratě, poruchy spánku)

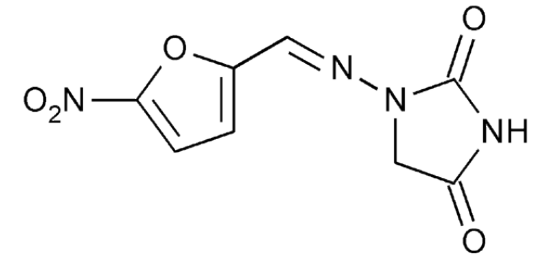
KI: alkohol

Použití: i.v., p.o., vaginálně

- Anaerobní infekce, profylaxe při nitrobřišních a gynekologických chirurgických výkonech
- Alternativa vankomycinu při pseudomembranózní kolitidě
- Lokální terapie *Trichomonas vaginalis*, bakteriální vaginózy



Nitrofurantoin



Nitrofurantoinové ATB

MÚ: interference s bakteriální DNA

Účinné na některé **G⁺** (stafylokoky, enterokoky) i **G⁻** (E. coli, klebsiely)

Rychle se vylučuje ledvinami, **účinné koncentrace pouze v močových cestách**

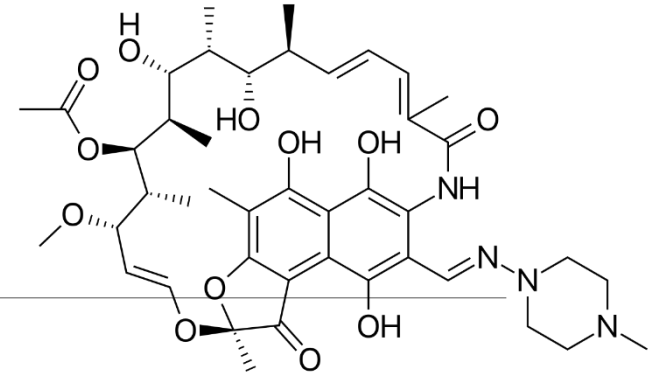
NÚ

- GIT intolerance
- Hypersenzitivní reakce s postižením jater, plic, poruchami krve tvorby

Použití: nekomplikované **infekce dolních močových cest**



Ansamyciny



MÚ: inh. RNA polymerázy bakterií

Rifampicin – antituberkulotikum

Rifaximin – p.o., nevstřebává se → lokální terapie infekčních průjmů, jaterní encefalopatie

Polypeptidy (polymyxiny)

MÚ: vazba na vnější **membránu** (G^-) a její destabilizace → únik intracelulárních komponent

Baktericidní

Polymyxin B – lokální ATB terapie (oční kapky, vaginální tobolky)

Polymyxin E (kolistin) – i.v. (po 8 až 6 h), inhalačně

- **G^-** (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, ...)
- Infekční komplikace popálenin, cystické fibrózy, imunosuprimovaných pac., nozokomiální infekce
- Alternativa při rezistenci k jiným ATB (cefalosporiny 3. gen., aminoglykosidy, karbapenemy)
- **NÚ:** **nefrotoxicita**, **neuromuskulární** blok