

Terapie vulvovaginálních infekcí a dysmikrobií

Tyto podklady nejsou oficiálním studijním materiálem.

Mgr. Jana Merhautová
jmerhaut@med.muni.cz

(Vulvo)vaginální dyskomfort

- ▶ **Výtok** různé konzistence, barvy a zápachu
 - ▶ **Pálení, svědění**, zarudnutí, otok sliznice vaginy, vulvy
 - ▶ **Dyspareunie**, dysurie
- Infekční agens:**
- Bakterie
 - Kvasinky
 - Viry
 - Paraziti
- ▶ Klasifikace **infekčních vulvovaginitid**:
 - a) Trichomoniáza
 - b) Kandidóza
 - c) Bakteriální vaginóza
 - d) Laktobacilóza
 - e) Aerobní vaginitida
 - f) Atrofická vaginitida
 - g) *Herpes genitalis*
- Další příčiny:**
- Kondylomata
 - Cervikální polypy
 - Tumory
 - Alergie
 - Mechanické dráždění

Kandidóza

- ▶ *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*
- ▶ Svědění, zarudnutí, otok sliznic, bílý výtok, dyspareunie...
- ▶ Často v **graviditě**, u **diabetiček**, u **imunosuprimovaných** žen, při užívání **širokospektrých antibiotik**
- ▶ Problémem je **rekurence**:
 - ▶ Přiměřená **hygiena** běžná i sexuální
 - ▶ **Bránit** vlhké **zapářce**, pobytu v chlorované vodě
 - ▶ **Kolonizace pochvy** po ukončení léčby antimykotiky – přípravky s obsahem laktobacilií (FERMALAC VAGINAL)
 - ▶ Podpora **systémové imunity** – otužování, strava, pohyb
 - ▶ **Enzymoterapie** (WOBENZYM)
 - ▶ Menstruační tampony s obsahem laktobacilií
 - ▶ Doplněk stravy (!) Candivac – imunostimulační lyzát z kvasinek

Poševní ekosystém

- ▶ **Epitel**: fyzikální bariéra + produkce glykogenu
- ▶ **Slizniční imunitní systém**: IgA, lymfocyty, makrofágy, cytotoxické buňky → cervikovaginální sekret, H₂O₂
- ▶ **Laktobacily**:
glykogen → glukóza → **kyselina mléčná** = ↓ pH
- ▶ Dynamická **rovnováha mikroflóry**:
 - ▶ aerobní G+ i G- bakterie, anaerobi, kvasinky...
 - ▶ Individuální složení
- ▶ **Hormonální hladiny**:
 - ▶ hypoestrinní a hyperestrinní období života
 - ▶ kolísání v rámci menstruačního cyklu

Trichomoniáza

- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ Buňky epitelu vaginy, uretry, prostaty...
- ▶ Přenos pohlavním stykem
- ▶ Asymptomatická
- ▶ Bolesti břicha, výtok, dysurie, dyspareunie...
- ▶ Lék volby: nitroimidazoly – **metronidazol** p.o.
 - ▶ **MÚ**: vazba na DNA mikrobu → poškození
 - ▶ **NÚ**: GIT obtíže (nauzea, průjem, kovová pachut' v ústech)
 - ▶ **KI**: pití alkoholu – „disulfiramová“ reakce = interakce s metabolismem ethanolu → silné nevolnosti, zvracení, bolesti hlavy
 - ▶ **V graviditě**: per os II. a III. trimestr, vag. I. trimestr
- ▶ **HVLP**: ENTIZOL; KLION D (metronidazol + mikonazol)

Farmakoterapie kandidózy

- Léky volby: **azolová antimykotika**
- ▶ **MÚ**: inhibují syntézu ergosterolu, poškozují CM buněk
 - ▶ Inhibitory CYP = možnost lékových interakcí!
 - ▶ **Lokální terapie**:
 - ▶ **klotrimazol**, **ekonazol**, fentikonazol, oxikonazol, ketokonazol, **mikonazol**
 - ▶ **HVLP**: JENAMAZOL, GYNO-PEVARYL, CANESTEN...
 - ▶ V I. trimestru pouze na doporučení lékaře
 - ▶ Jinak možnost samoléčby, s výjimkou: fentikonazol (LOMEXIN) a mikonazol (KLION-D) – pouze na Rp.
 - ▶ **Systémová terapie**:
 - ▶ **flukonazol**, **itrakonazol**
 - ▶ Rozsáhlá infekce, imunosuprimované pacientky
 - ▶ Profylakticky: 1 měs., před menses, po dobu 6 měsíců
 - ▶ Pouze na Rp.

Farmakoterapie kandidózy

- Adjuvatně: **polyenová antimykotika**
- ▶ **MÚ:** vazba na ergosterol v CM buňky, změna permeability
 - ▶ Kožní a vaginální podání, masti
 - ▶ Nystatin (FUNGICIDIN) – volně prodejný
 - ▶ Natamycin (PIMAFUCIN)
 - ▶ Vhodné v graviditě a při kojení
 - ▶ **Neměly by se kombinovat s azolovými antimykotiky**
 - ▶ Kombinované přípravky:
 - nystatin+bacitracin+neomycin (POLYGYNAX)
 - ▶ Častá preskripce u smíšených infekcí:
 - ▶ POLYGYNAX 1x denně před spaním
 - ▶ FUNGICIDIN 2-3x denně do ústupu potíží, pak ještě 1x denně několik dalších dní

Tetraboritan sodný dekahydrát – vaginální globulky

Laktobacilóza

- ▶ Odlišný typ laktobacilů, vláknité „leptotrichy“
- ▶ Příznaky podobné mykóze, ale antimykotická léčba neúčinná a kultivace neprůkazná
- ▶ Léky volby: **širokospektrá antibiotika per os**
 - ▶ Aminopenicilin **amoxicilin** (AUGMENTIN, DUOMOX...)
 - ▶ Linkosamid **klindamycin** (DALACIN)
 - ▶ Bezpečná i v graviditě

Atrofická vaginitida

- ▶ **Hypoestrogenní období**, především v postmenopauze
 - = křehkost sliznice, málo glykogenu, nízká kolonizace laktobacily, vyšší pH
- ▶ Příznaky: **suchost sliznice**, pálení, dyspareunie

Farmakoterapie:

- ▶ Lokální léčba: **estriol** (OVESTIN, VAGIFEM) vag. crm., tbl., **estradiol** (OESTROGEL) kožní podání (!)
- ▶ Kombinované lokální přípravky: **estriol + laktobacily** (GYNOFLOR vag. tbl.)
- ▶ Lokální přípravky s **kyselínou hyaluronovou** (CICATRIDINA vag. supp.)

Bakteriální vaginóza

- ▶ Pomnožení anaerobních bakterií, úbytek laktobacilů
- ▶ *Gardnerella*, *Prevotella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*...
- ▶ Výtok, dyspareunie
- ▶ Léky volby: **metronidazol** (ENTIZOL)
- ▶ Kombinace: **metronidazol + mikonazol** (KLION-D)
- ▶ Adjuvatně: přípravky s **laktobacily** (FERMALAC VAGINAL)
- ▶ V graviditě:
 - ▶ Linkosamidové antibiotikum **klindamycin** (DALACIN) – p.o., vag.
- ▶ Kombinace **nystatin+nifuratel** (MACMIROR COMPLEX) – vag.
 - ▶ Nifuratel – nitrofuránové chemoterapeutikum, má antibakteriální, antimykotické, antiparazitární účinky
 - ▶ S opatrností v I. trimestru, ve II. a III. trimestru lze

Aerobní vaginitida

- ▶ Aerobní bakterie – streptokoky, stafylokoky, *E. coli*...
- ▶ Hnisavý výtok bohatý na leukocyty, nažloutlý
- ▶ Je třeba vždy vyloučit *Neisseria gonorrhoeae* a chlamydie
- ▶ Kombinované přípravky:
 - ▶ **nystatin+nifuratel** (MACMIROR COMPLEX) – vag.
 - ▶ **nystatin+bacitracin+neomycin** (POLYGYNAX) – vag.
- ▶ **Screeningové vyšetření gravidních žen** v 35.-37. TT na streptokoky skupiny B (*Streptococcus agalactiae*)
 - ▶ Možná příčina předčasného odtoku plodové vody
 - ▶ Pozitivní ženy s příznaky: **klindamycin** p.o., vag. (antepartálně)
 - ▶ Pozitivní ženy asymptomatické: **peniciliny, klindamycin** i.v. (intrapartálně, nejlépe 4 hod před 2. dobou porodní)

Herpes genitalis

- ▶ Virová infekce – HSV1 a HSV2
- ▶ Typický **herpetický ekzém**, velká bolestivost, výtok, tříselná lymfadenopatie...
- ▶ Horší příznaky a delší trvání u **primoinfekce** (3 týdny)
- ▶ Virus přežívá v **latentní** fázi v nervových gangliích
- ▶ Při oslabení **rekurence** – mírnější příznaky, kratší (7 dní)
- ▶ Léky volby: **aciclovir**
 - ▶ **MÚ:** interferuje se syntézou nukleových kyselin v hostitelské buňce a inhibuje DNA-polymerázu
 - ▶ Nejlepší účinnost v **prodromální fázi** infekce
 - ▶ Přednostně **p.o.**, lze i lokálně
 - ▶ **HVLP:** HERPESIN, ZOVIRAX...
- ▶ Alternativa: **valaciclovir** – lepší kinetika po p.o. podání
 - ▶ **HVLP:** VALTREX

Samol léčba vaginálních infekcí

- ▶ Řeší především **počínající obtíže**
 - ▶ Preventivní funkce u **rekurentních infekcí**
– aplikace po styku, po pobytu v bazéně apod.
- Např.:
- ▶ ALTERMED Femisan vag. gel → **Čajovník australský:**
Antimikrobiálně působící silice
 - ▶ Tea Tree Oil vag. gel
 - ▶ Femigel vag. gel.
 - ▶ Gynocaps vag. cps. → Lyofilizované **laktobacily**
 - ▶ Gynolact vag. tbl.
 - ▶ Feminella Vagi C vag. tbl. → Snížení pH
účinnost diskutabilní
 - ▶ Rosalgin prášek pro poševní roztok (výplach) Antiseptikum
benzydamin

Shrnutí: léčba vulvovaginitid v graviditě

- ▶ Zánětlivá reakce → **produkce PGs** → reakce dělohy a plodových obalů = předčasný odtok plodové vody, nástup kontrakcí
- ▶ Obecně: I. trimestr – vše s opatrností, pouze na radu lékaře
- ▶ **Kvasinková infekce:**
 - ▶ **tetraboritanové globulky, nystatin a natamycin** – bezpečné v celé graviditě
 - ▶ **azolová antimykotika, nystatin+nifuratel** – II. a III. trimestr
- ▶ Aerobní infekce: **klindamycin** p.o., vag. v celé graviditě
- ▶ Anaerobní infekce: **metronidazol** I. trimestr vag., dále p.o.
- ▶ **Herpes: aciklovir** p.o. v celé graviditě

Přehled antimikrobních látek:

ANTIBIOTIKA
CHEMOTERAPEUTIKA
ANTIMYKOTIKA
ANTIVIROTIKA

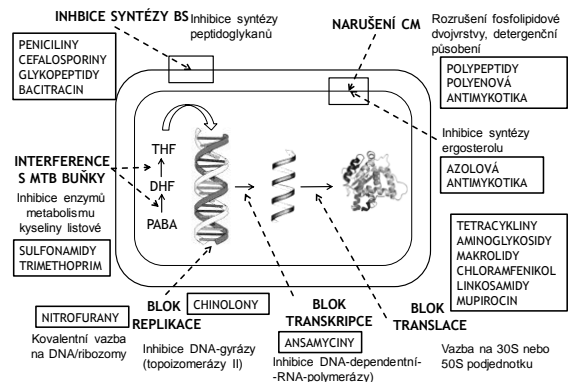
Terminologie a opakování

- ▶ G+ vs. G- bakterie
- ▶ ATB vs. chemoterapeutikum
- ▶ Bakteriostatický vs. baktericidní účinek
- ▶ Širokospektré látky vs. látky s úzkým spektrem
- ▶ Koncentračně závislý vs. časově závislý účinek
- ▶ Minimální inhibiční koncentrace (MIC)
- ▶ Postantibiotický efekt

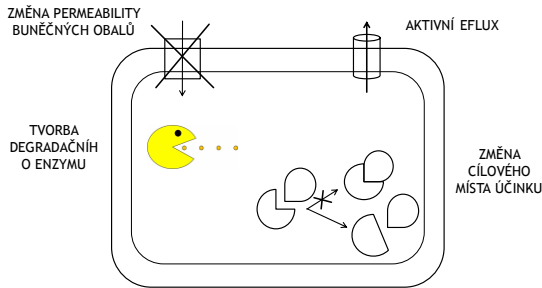
Farmakoterapie ATB

- ▶ **Léčba empirická** – typické příznaky infekce patogenem
- ▶ **Léčba kauzální** – přesná laboratorní identifikace patogena
- ▶ Běžná a rezervní ATB + preskripční a indikační omezení
- ▶ Dohlíží **ANTIBIOTICKÁ STŘEDISKA**
- ▶ **Národní antibiotický program** = součást zdravotní politiky, zásady zacházení s ATB, prevence rozšiřování rezistentních kmenů
- ▶ **Volba správného ATB** – co nejpřesnější identifikace patogena + farmakokinetika uvažovaného léčiva + osoba nemocného
 - ▶ **Biologický poločas** určuje interval podávání ATB (např. 8 hod, 12 hod...)
 - ▶ **Distribuce** determinuje použití – např. meningitidy = nutnost prostupu přes HEB, močové infekce = nutnost dosažení správné koncentrace v moči atd.
 - ▶ ATB se většinou **vyklučují ledvinami** – při nedostatečnosti, selhávání nutnost upravit dávkování

Mechanismy účinku antimikrobiálních látek



Mechanismy rezistence k antimikrob. látkám



Geny pro rezistenci jsou uloženy nejčastěji na plazmidech
Zkrácená rezistence – např. na makrolidy+linkosamidy

Peniciliny

- ▶ **MÚ:** vazba na penicillin-binding proteins (PBP), tím zásah do mtb peptidoglykanů BS + aktivace autolytazínů
- ▶ **NÚ:** alergická reakce (anafylaxe), průjmy
- ▶ Obecně jsou PNC dobře snášeny, bezpečná ATB
- ▶ **FK:** absorpci ovlivňuje potrava – podávat na lačno, dobrá distribuce do tělesných tekutin, ale málo intracelulárně, vylučovány ledvinami
- ▶ **Rezistence:** tvorba β -laktamázy, modifikace PBP...

Klasifikace antimikrobiálních látek

1. Antibiotika

A. β -laktamová antibiotika:

- a) Peniciliny
- b) Cefalosporiny
- c) Monobaktamy
- d) Karbapenemy

B. Non- β -laktamová antibiotika:

- a) Tetracykliny
- b) Makrolidy
- c) Aminoglykosidy
- d) Linkosamidy
- e) Polypeptidy
- f) Glykopeptidy

2. Chemoterapeutika

- a) Sulfonamidy a pyrimidiny
- b) Chinolony
- c) Nitrofurany, nitroimidazoly

3. Antimykotika

- a) Polyenová
- b) Azolová
- c) Ostatní

4. Antivirotika

- a) Antiherpetika
- b) Léčiva chřipky
- c) Antiretrovirotika
- d) Ostatní

Úzkospektré PNC: **G+**

- ▶ PENICILIN G – nestabilní při \downarrow pH, parenterální pod.
- ▶ BENZATHIN-PNC – depotní (i.m., HVLP Pendepon)
- ▶ PENICILIN V – p.o., podání po 6-8 hod

Úzkospektré PNC odolné proti β -laktamáze a \downarrow pH:

- ▶ OXACILIN, KLOXACILIN, DIKLOXACILIN

Širokospektré PNC: **G+ i G-**

- ▶ AMPICILIN, AMOXICILIN
- ▶ PIPERACILIN, TIKARCILIN, AZLOCILIN i proti P. ae.

Inhibitory β -laktamáz:

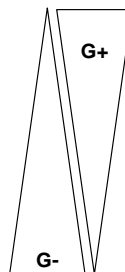
- ▶ KLAVULANÁT, SULBAKTAM – samostatně minimální ATB účinek, do kombinace s amoxicilinem, ampicilinem atd. = potencionané PNC

Cefalosporiny

- ▶ Strukturně příbuzné penicilinům, ale stabilní při \downarrow pH, odolné vůči β -laktamáze
- ▶ **MÚ:** stejný jako PNC
- ▶ **FK** parametry jako PNC (tekutiny, ne intracelulárně, vyluč. močí), dobrý bezpečnostní profil
- ▶ **NÚ:** jako PNC (alergie, průjmy)
- ▶ **Rezistence:** cefalosporinázy, eflux...
- ▶ 1. generace: G+ a některé G- (*E. coli*, *Klebsiella*...)
- ▶ 2. generace: G- i G+
- ▶ 3. generace: G- \rightarrow G+, *Pseudomonas*
- ▶ 4. generace: G+ i G- (rezervní, vysoce účinné)

Cefalosporiny

Zástupci pro p.o. podání
Zástupci pro i.v. podání



- ▶ **1. generace:** G+ a některé G- (*E. coli*, *Klebsiella*, *Neisseria*)
CEFAZOLIN, CEFADROXIL, CEFALEXIN
- ▶ **2. generace:** G- (*H. influenzae*, *Proteus*, *Enterobacter*), G+, p.o. po 12 hod
CEFUROXIM, CEFAKLOR
- ▶ **3. generace:** G-, také *Pseudomonas*, slaběji účinné na G+
CEFTRIAxon, CEFTAZIDIM, CEFOTAXIM
- ▶ **4. generace:** G+ i G- (rezervní, vysoce účinné)
CEFEPIM, CEFPIROM (parenterální podání)

Monobaktamy a karbapenemy

- ▶ **MÚ:** vazba na specifické proteiny, ale rovněž zásah do mtb peptidoglykanů BS

Monobaktamy

AZTERONAM

- ▶ Především G-, *Pseudomonas*, nepůsobí na G+ a anaeroby
- ▶ Pouze parenterální podání, inhalační přípravky

Karbapenemy

IMIPENEM, MEROPENEM, ERTAPENEM

- ▶ Nejširší spektrum (G+, G-, anaerobi), parenterálně
- ▶ Rozklad ledvinnými dehydropeptidázami (CILASTATIN)
- ▶ Rezervní léčivo těžkých a multirezistentních infekcí

Polypeptidy

- ▶ **MÚ:** povrchově aktivní látky, porušují integritu CM
- ▶ Typická je lokální aplikace, při parenterálním podání jsou velmi toxické (neuro-, nefro-)

BACITRACIN

- ▶ G+, nosní kapky, masti, zásypy
- ▶ Framykoin ung., Pamycon nas. gtt.

POLYMYXIN B

- ▶ G-, lokální použití, vaginální infekce

KOLISTIN

- ▶ Z GIT se nevstřebává – působí zde lokálně
- ▶ Infekce G- bakteriemi

Glykopeptidy

- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy BS

VANKOMYCIN

- ▶ G+ bakterie, rezervován pro těžší infekce, MRSA
- ▶ Dobře proniká do tkání, tekutin i abscesů
- ▶ (p.o.), parenterálně
- ▶ **NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita, Red-man syndrome (uvolnění HIS z mastocytů → vazodilatace)

TEIKOPLANIN

- ▶ Pouze parenterálně
- ▶ Dlouhý biolog. poločas

Tetracykliny

- ▶ **MÚ:** vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- ▶ Bakteriostatické působení
- ▶ G+ i G- bakterie, anaerobi, průnik i intracelulárně
- ▶ **FK:** při p.o. podání možnost tvorby nevstřebatelných komplexů s Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Al³⁺ apod.!
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, depozice TTC v kostech a zubech, fototoxická reakce, dysmikrobie – průjmy, vaginální superinfekce
- ▶ **KI** v graviditě a u dětí do asi 8 let
TETRACYKLIN – externě, dermatologika
DOXYCYKLIN, MINOCYKLIN – p.o.

Chloramfenikol (Amfenikoly)

- ▶ **MÚ:** vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
- ▶ Bakteriostatický účinek G+ i G-, intracelulární
- ▶ Především lokální externí použití (roztoky, masti)
- ▶ Výjimečně parenterálně – meningitidy, tyfus
- ▶ **NÚ:** hematotoxicita – nevratná aplastická anémie myelosuprese – vratná
gray syndrom dětí – porucha fce. jater a ledvin
neurotoxicita
- ▶ Chloramfenikolový líh – terapie např. akné

Aminoglykosidy

- ▶ **MÚ:** vazba na 30S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy (baktericidní působení)
- ▶ Hlavně G-, méně G+, ne na intracelulární, anaerobi
- ▶ Pouze parenterální nebo externí podání (dermatologie, oftalmologie)
- ▶ Výrazný postantibiotický efekt
- ▶ Koncentračně-dependentní killing
- ▶ Rychlý účinek, pomalá tvorba rezistence
- ▶ **NÚ:** nefro-, neuro- a ototoxicita
- ▶ STREPTOMYCIN – antituberkulotikum
- ▶ NEOMYCIN – lokálně s bacitracinem (Framykoin ung.)
- ▶ AMIKACIN, GENTAMICIN, TOBRAMYCIN, KANAMYCIN

parenterálně

lokálně

Makrolidy

- ▶ **MÚ:** vazba na 50S podjednotku ribozomu = blok proteosyntézy
 - ▶ Velmi široké spektrum: G+ i G-, anaerobi, intracelulární; *Helicobacter*, *Toxoplasma*, *Borrelia*...
 - ▶ Velmi oblíbené mezi pacienty i lékaři – REZISTENCE!!!
 - ▶ **NÚ:** Nezávažné GIT obtíže
 - ▶ Inhibitory CYP450 – interakční potenciál (klarithromycin!)
- ERYTHROMYCIN – pouze externě
 KLARITHROMYCIN – součást eradikace *H. pylori*
 AZITHROMYCIN – „třídenní“, dobrá tkáňová distribuce
 ROXITHROMYCIN
 ROVAMYCIN

Linkosamidy

- ▶ **MÚ:** inhibice tvorby peptidické vazby = blok proteosyntézy
- ▶ G+ a anaerobi
- ▶ Nejčastěji ve stomatologii, gynekologii
- ▶ Vhodný i pro těhotné

KLINDAMYCIN

LINKOMYCIN

CHEMOTERAPEUTIKA

Sulfonamidy a pyrimidiny

- ▶ **MÚ:** interference s mtb kyseliny listové
 - ▶ SA = kompetice s PABA o dihydropteroátsyntázu
 - ▶ PY = inhibice dihydrofolátreduktázy
 - ▶ Širokospektrální, také protozoa
 - ▶ Samostatně bakteriostatické, kombinace baktericidní
 - ▶ Vylučují se aktivní tubulární sekrecí v ledvinách
 - ▶ **KI** v graviditě
 - ▶ **NÚ:** GIT obtíže, kožní projevy, možnost nefrotoxicity (krystalurie, hematurie), poruchy krvetvorby
 - ▶ Terapie respiračních a urogenitálních infekcí
- SULFAMETHOXAZOL + TRIMETHOPRIM (kotrimoxazol)
 SULFATHIAZOL – vaginální globule

Chinolony

- ▶ **MÚ:** inhibice DNA-gyrázy (topoizomerázy II) = inhibice replikace DNA
- ▶ Především na G- bakterie
- ▶ Účinek je baktericidní
- ▶ Koncentračně-dependentní killing
- ▶ Postantibiotický efekt
- ▶ **FK:** možnost tvorby chelátů s dvojmocnými ionty kovů
- ▶ Dobrá distribuce (i do kostí, žluče), koncentrují se v moči
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, fototoxická, alergie, bolesti hlavy
poškození šlach – při dlouhodobém podávání
- ▶ Dobře snášeny

Chinolony

- 1. generace:** G- bez *Pseudomonas*
 - ▶ NALIDIXOVÁ, OXOLINOVÁ KYSELINA
 - ▶ Uroinfekce (močové cesty, prostatitida)
-
- 2. generace:** G-, *Pseudomonas*, některé G+
 - ▶ Fluorované chinolony
 - ▶ Uroinfekce, infekce GIT, oka
 - ▶ CIPROFLOXACIN, OFLOXACIN, NORFLOXACIN
 - 3. generace:** G-, G+, *Mycobacterium*
 - ▶ SPARFLOXACIN
 - 4. generace:** G-, G+, anaerobi
 - ▶ Rezervní chemoterapeutikum, závažné infekce
 - ▶ TROVAFLOXACIN

F
L
U
O
R
O
C
H
I
N
O
L
O
N
Y

Nitrofurany

- ▶ **MÚ:** tvorba kovalentní vazby s DNA nebo ribozomy = blok replikace nebo proteosyntézy
- ▶ Širokospektrální (G+, G-, anaerobi, protozoa)
- ▶ Účinná koncentrace se tvoří pouze v ledvinách, moči
- ▶ **NÚ:** GIT dráždění, neuropatie, hepatotoxicita
- ▶ Infekce močových cest, vaginální a kožní infekce

NITROFURANTOIN – uroinfekce

NIFUROXAZID – střevní dezinficiens, antiprotozoikum

NIFURATEL – antimykotikum

ANTIMYKOTIKA

Azolová antimykotika

- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy ergosterolu → porucha fce. BS inhibice fungálních CYP450
- ▶ Širší spektrum, také na některá protozoa a G+ bakterie
- ▶ Riziko lékových interakcí při systémové aplikaci
 - ▶ Inhibitory CYP3A4 a dalších enzymů!
- ▶ Aplikované na kůži nebo sliznici – nevstřebávají se
- ▶ **NÚ:** reakce v místě aplikace (lokální podání), GIT nesnášenlivost a mírná hepatotoxicita (systémové podání)

Nitroimidazoly

- ▶ **MÚ:** blok replikace DNA
- ▶ Antiprotozoikum (trichomonády), působí i proti anaerobním bakteriím (klostridie, prevotely...)
- ▶ **FK:** výborný průnik do tkání a tekutin, také do žluče, kostí, likvoru; dlouhý biologický poločas
- ▶ **NÚ:** kovová pachuť v ústech, GIT obtíže, kožní projev „Disulfiramová“ reakce
- ▶ Infekce pochvy, prostaty, močových cest a GIT

METRONIDAZOL

ORNIDAZOL, TINIDAZOL

Polyenová antimykotika

- ▶ **MÚ:** vazba na ergosterol → tvorba pórů v BS
- AMFOTERICIN B
- ▶ Parenterální podání, neúčinnější antimykotikum
 - ▶ Invazivní systémové infekce, život ohrožující stavy, imunosuprimovaní pacienti (aspergilózy)
 - ▶ **NÚ:** indukce PGE₂, TNF, IL-1 = horečka, třes, průjem, nefrotoxicita = konstrikce renálních cév, nekrózy
- NYSTATIN, NATAMYCIN
- ▶ Hlavně na r. *Candida*
 - ▶ Lokálně (kůže, vagina...) – z místa aplikace se nevstřebávají
 - ▶ Vhodné v graviditě

Azolová antimykotika

Pro systémové podání:

FLUKONAZOL, ITRAKONAZOL, VORIKONAZOL

- ▶ Invazivní systémové infekce, rekurentní lokální infekce
- ▶ Mykózy při terapii cytostatiky
- ▶ KI v těhotenství, při kojení

Pro lokální podání:

KETOKONAZOL, EKONAZOL, KLOTRIMAZOL, MIKONAZOL

- ▶ Lokální aplikace, koncentrují se v kůži
- ▶ Často volně prodejné přípravky různých lék. forem
- ▶ Nutnost aplikace min. 10 dní u recidivujících infekcí
- ▶ Na radu lékaře v I. trimestru, ve II. a III. rel. bezpečně

Ostatní antimykotika

KASPOFUNGIN

- ▶ Zástupce echinokandinů (peptidické látky)
- ▶ **MÚ:** inhibice syntézy β -glukanů BS
- ▶ Parenterální podání, alternativa amfotericinu B

GRISEOFULVIN

- ▶ **MÚ:** denaturace mikrotubulů = zástava množení
- ▶ Nepůsobí na r. *Candida*, pouze na dermatofyty
- ▶ Riziko lékových interakcí: induktor CYP450

TERBINAFIN

- ▶ **MÚ:** inhibice tvorby ergosterolu BS
- ▶ Lokální i systémové podání, keratofilní
- ▶ Volně prodejné masti k terapii onychomykóz

ANTIVIROTIKA

Antivirotika

- ▶ Viry mají odlišnou stavbu a biologii
- ▶ Množení viru vyžaduje průnik do hostitelské buňky
- ▶ Viry využívají enzymový aparát hostitelské buňky
 - ▶ Prudkým namnožením nových virů buňka praská NEBO
 - ▶ Napadená buňka postupně uvolňuje nové virové částice
- ▶ Antivirotika působí v různých fázích infekce:
 - a) Inhibice průniku viru do buňky
 - b) Inhibice odpláštění v buňce
 - c) Inhibice specifických virových enzymů
 - d) Inhibice uvolňování nových virionů z buňky

Antivirotika – MÚ

- a) Analoga nukleotidů, nukleosidů
- ▶ při replikaci virové NK se snaží zabudovat do nově vznikajícího řetězce, nezapadají však přesně do aktivních míst enzymů a dochází tak ke zpomalení nebo bloku replikace, zvyšuje se četnost mutací
- b) Nenukleo(t)sidové inhibitory replikace virové NK
- c) Inhibitory specifických virových enzymů (reverzní transkriptázy, HIV-proteázy, neuraminidázy...)

Klinické rozdělení antivirotik:

1. ANTIHERPETIKA
2. LÉČIVA CHŘIPKY
3. ANTIRETROVIROTIKA
4. LÉČIVA VIROVÝCH HEPATITID A DALŠÍ LÁTKY

Antiherpetika

- ▶ Herpes simplex 1 a 2, *herpes labialis*, *herpes genitalis*, *herpes zoster*, CMV, EBV
- ACIKLOVIR, GANCIKLOVIR, PENCIKLOVIR, VALACIKLOVIR
- ▶ Lokální i systémové podání
- ▶ Aciklovir vhodný systémově také v graviditě
- ▶ **NÚ:** GIT obtíže, nefrotoxicita, mírná hepatotoxicita
- TROMANTADIN } Volně prodejné masti – *herpes labialis*
- DOKOSANOL }

TRIFLURIDIN, IDOXURIDIN

- ▶ Lokální použití (oftalmologie)

BRIVUDIN

- ▶ Systémové podání u *herpes zoster*

GANCIKLOVIR, CIDOFOVIR

- ▶ Terapie CMV retinitidy (častá u nemocných AIDS)

Léčiva chřipky

- ▶ Orthomyxoviry

AMANTADIN, RIMANTADIN

- ▶ **MÚ:** inhibitory iontového kanálu M_2 (blokují odpláštění virionu, fúze membrán)
- ▶ p.o. podání, dobrá absorpce
- ▶ Profylaktické podání, terapeuticky v prvních dnech
- ▶ **NÚ:** teratogen, vyšší dávky zp. arytmie
- OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR
- ▶ **MÚ:** antagonistá neuraminidázy = nové virové částice se z napadené buňky neuvolňují
- ▶ Terapeutické podání v prvních dnech onemocnění
- ▶ Možnost profylaktického podávání
- ▶ Lze užívat také v těhotenství

Antiretrovirotika

- ▶ HIV – infekce T-lymfocytů = imunokompromitace
- ▶ AIDS – syndrom získané imunitní deficience
- ▶ Zvýšené riziko infekcí a některých malignit
- ▶ Přenos z matky na plod, při kojení, stykem s krví...
- ▶ HIV často mutuje – rychlá rezistence na podávaná léčiva
- ▶ Antivirotika v kombinacích, doživotně

1.) Inhibitory HIV proteáz

- ▶ Zabraňují šíření viru v organismu
- ▶ **NÚ**: průjemy, dekompenzace diabetu, redistribuce tuku, pankreatitida
- ▶ Lékové interakce – inhibitory CYP!
- ▶ RITONAVIR, DARUNAVIR, INDINAVIR...

Farmakoterapie HIV v graviditě

- ▶ Podává se **ZIDOVUDIN** v celém průběhu těhotenství
- ▶ Ve II. A III. trimestru je možné přidat další antivirotikum
- ▶ Většinou je plánována sekce
- ▶ Spontánní porod – výplach porodních cest **jodopovidonem** (BETADINE)
- ▶ HIV matky by neměly kojit
- ▶ Dítěti je do 6 týdnů věku podáván **zidovudin** (sirup)

Antiretrovirotika

2.) Inhibitory reverzní transkriptázy

- ▶ Spektrum **NÚ** je široké:
- ▶ Nukleosidové inhibitory – myelosuprese (anémie, leukopenie), redistribuce tuku v organismu, zvýšení krevních lipoproteinů, laktátová acidóza, hepatotoxicita;
- ▶ Nenukleosidové inhibitory – neuropsychiatrické poruchy (deprese, suicidium, bludy) a kožní vyrážky
- ▶ nukleosidové inhibitory: **ZIDOVUDIN**, STAVUDIN, EMTRICITABIN, TENOFOVIR
- ▶ nenukleosidové inhibitory: EFAVIRENZ, NEVIRAPIN – nevhodné v graviditě (teratogenní)

Virové hepatitidy

- ▶ Akutní fáze infekce – klid na lůžku, dieta, B-komplex, hepatoprotektiva (silymarin, esenciální fosfolipidy)
- ▶ Chronická fáze infekce:
 - ▶ HBV – adefovir, lamivudin, imunoglobuliny, interferon α
 - ▶ HCV – ribavirin, interferon α
- ▶ Interferony se aplikují s.c., dlouhodobě (až 12 měs.)
- ▶ U gravidních žen vyvolat abortus!
- ▶ **NÚ** interferonů: flu-like syndrom (horečka, třes, bolest hlavy a kloubů, nechutenství...), myelosuprese