

HEMIOTERAPIJSKA SREDSTVA

OPŠTI PRINCIPI TERAPIJE

- Da bi antibiotik bio koristan treba *da deluje na neku osobinu bakterije koju nema ćelija sisara*
- Lek treba da bude liposolubiln da bi prošao krvno-moždanu barijeru kod infekcija izazvanih *npr. Haemophilus influenzae*
- Ne treba da bude liposolubiln za lečenje infekcija u GI traktu

- *Spektar dejstva leka* – uzak ili širok, zavisno od toga na koliko vrsta bakterija lek efikasno deluje
- *Bakteriostatici* treba da zaustave rast bakterija pa da imuni sistem organizma očisti organizam do kraja od m.o.
- *Baktericidi* treba da ubiju bakterije sami
- *Rezistencija bakterije na lek* može nastati usled mutacije ili adaptacije ili transfera gena

- **Neželjeni efekti antibiotika:**

alergijski,

idiosinkratski (spori acetilatori)

*promene u normalnoj bakterijskoj flori
organizma*

- *Kombinacijom antimikrobnih agenasa sa različitim mehanizmima delovanja proizvodi se sinergistički efekat!*

KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA

- Inhibitori sinteze ćelijskog zida

β-laktami

penicilini

cefalosporini

imipenem

aztreonam

polipeptidi

bacitracin

vankomicin

- **Inhibitori sinteze proteina**

- aminoglikozidi

- hloramfenikol

- klindamicin

- makrolidi (eritromicin)

- tetraciklini

- oksazolidinon

- **Antagonisti folata**

- sulfonamidi i trimetoprim

- **Hinoloni i ostali lekovi**

- hinoloni

- antiseptici urinarnog trakta

INHIBITORI SINTEZE ĆELIJSKOG ZIDA

- Deluju inhibirajući sintezu bakterijskog ćelijskog zida
- Na kraju sinteze bakterijskog zida *penicilini* i *cefalosporini* interferiraju sa enzimom koji završava sintezu i nastaje *oslabljen zid*
- *Takva bakterijska ćelija na kraju umire*
- ***β-LAKTAMI***
 - Njihov beta laktamski prsten ih čini efikasnim lekovima
 - Pojedine bakterije mogu svojim enzimom (beta laktamaza) da ga otvore i tako inaktiviraju antibiotik

- β -laktamaza : specifična za peniciline i druga vrsta specifična za cefalosporine
-
- Kako inaktivirati ovaj enzim?
 1. Istovremeno sa antibiotikom dati inhibitor enzima :
 - klavulanska kiselina
 - sulbaktam
 - tazobaktam
 2. Napraviti izmene u strukturi leka da bi bio rezistentniji na enzim

Penicilini

TIP PENICILINA	SPEKTAR DEJSTVA
<i>Prirodni</i> Penicilin G, Penicilin V Benzatin penicilin G	Uzak spekter dejstva (gram – pozitivni), osetljiv na penicilinazu
<i>Otporni na penicilinazu</i> Meticilin, kloksacilin, dikloksacilin, oksacilin	Uzak spekter dejstva (gram- pozitivni), otporni na penicilinazu
<i>Aminopenicilini</i> Amoksicilin, Ampicilin	Širok spekter, osetljivi na penicilinazu
<i>Prošireni spekter</i> Azlocilin, karbenicilin, mezlocilin, piperacilin	Aktivni protiv Pseudomonasa, relativno neefikasni protiv gram- pozitivnih organizama

- Oralna resorpcija penicilina je slaba
- Većina prolazi krvno-moždanu barijeru kada je zapaljenje prisutno
- Penicilini se izlučuju tubularnom sekrecijom, koja se može blokirati **probenecidom**, da bi se produžilo dejstvo penicilina
- **Najvažnije neželjeno dejstvo su alergijske reakcije – mogu biti i smrtne!**
- Tri tipa reakcija: neposredne (u roku 20 minuta, hipotenzija, šok, gubitak svesti, smrt), brze, odložene!

Cefalosporini

TIP CEFALOSPORINA	SPEKTAR DEJSTVA
<i>Prva generacija</i> Cefazolin, Cefaleksin	Uzak spektar, sličan penicilinima širokog spektra, osetljivi na beta-laktamaze
<i>Druga generacija</i> Cefaklor, cefamandol, cefoksitin	Povećana aktivnost prema gram-negativnim mehanizmima
<i>Treća generacija</i> Cefotaksim, ceftazidim, ceftriakson	Još širi spektar, još otporniji na beta-laktamazu
Četvrta generacija Cefepim, cefpirom	Gram-pozitivna i gram-negativna aktivnost, posebno protiv <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , uključuje i gram-negativne multirezistentne m.o.

- Cefalosporini **treće generacije prodiru u CNS** i mogu se koristiti za lečenje meningitisa
- Treća generacija cefalosporina se koristi u profilaksi i lečenju hospitalizovanih pacijenata
- Lekovi **četvrte generacije usmereni na multirezistentne organizme**

- 1. Postoji ukrštena alergija sa penicilinima
- 2. Neki cefalosporini deluju suprotno vitaminu K
- 3. Neki izazivaju disulfiramsku reakciju

- **Karbapenemi**

- Primenuju se intravenski
- IMIPENEM sa CILASTATINOM – primenuju se zajedno jer cilastatin inhibira enzim koji razlaže imipenem u bubregu do toksičnog metabolita

- **Monobaktami (aztreonam)**

- Aztreonam lek za aerobne gram-negativne bakterije, uključujući Pseudomonas
- Veoma otporan na dejstvo beta-laktamaza
- Neefikasan protiv gram-pozitivnih bakterija

Drugi inhibitori sinteze ćelijskog zida

- Nemaju beta-laktamsku strukturu
- **Vankomicin**
 - Jedino efikasan protiv gram-pozitivnih m.o.
 - **Može dovesti do dozno-zavisne ototoksičnosti** (nagluvost, zujanje u ušima, moguća gluvoća)!
- **Bacitracin**
 - **Koristi se lokalno, jer izaziva ozbiljnu nefrotoksičnost!**
- Fosfomicin (urinarne infekcije), daptomicin (sličan vankomicinu)

Inhibitori sinteze proteina

- Ovi lekovi treba da ispolje dejstvo unutar ćelije vezujući se za subjedinicu ribozoma na kom se dešava sinteza proteina
- Rezistencija se razvija u smeru blokiranja ulaska lekova u ćeliju
- **AMINOGLIKOZIDI**
- GENTAMICIN, TOBRAMICIN
- Amikacin, kanamicin, neomicin
- Streptomycin, netilmicin

- Širok spektar dejstva, ali su anaerobne bakterije rezistentne na njih!
- Jako su polarizovana jedinjenja
- Slabo se resorbuju iz GI trakta, pa se primenjuju parenteralno – **sinergistički deluju sa penicilinima** jer oni oslabe ćelijski zid i tako omogućće aminoglikozidima da uđu u ćeliju
- **Toksičnost:**
- **Ototoksičnost (ireverzibilna)**, nefrotoksičnost (reverzibilna), neuromuskularnu toksičnost!
- Terapijska širina leka izuzetno mala!

Tetraciklini

- TETRACIKLIN,
- hlortetraciklin, demeklociklin, doksiciklin, minociklin, oksitetraciklin
- *Antibiotici širokog spektra: gram-pozitivne i gram-negativne bakterije kao i anaerobni organizmi*
- *Indikacije:*
- *Rikecijama izazvane infekcije, hlamidijalne infekcije, kolera, ulajmska bolest, mikoplazmatska pneumonija*

- Hrana smanjuje resorpciju tetraciklina, mlečni proizvodi i hrana sa Ca, Mg, i drugim metalima
- Neželjeni efekti:
- Prebojenost zuba, usporavanje rasta kostiju, fotosenzitivnost
- Ne propisuju se deci i trudnicama!

Makrolidi

- ERITROMICIN,
- Azitromicin, klaritromicin, diritromicin, troleandomicin
- Dobra resorpcija posle oralne upotrebe
- Posebno značajni u lečenju infekcija izazvanih Mycoplasmčom - pneumonija, legionarska bolest, Infekcije hlamidijom, difterijom, pertusisom
- Najčešći neželjeni efekat poremećaj GI trakt, flore i motiliteta

- **Floramfenikol**

- Širok spektar dejstva protiv većine aerobnih i anaerobnih bakterija

- **Može izazvati depresiju kostne srži i aplastičnu anemiju koja je obično smrtonosna!**

- Apsorbuje se oralno, prodire u CNS

- **Klindamicin**

- Lek izbora za anaerobne infekcije, dobro prodire u tkiva

- Neželjeni efekat pseudomembranozni kolitis

Antagonisti folata

- Bakterije folnu kiselinu ne mogu apsorbovati, već je moraju sintetisati
- Za ljude folna kiselina je vitamin koji ne mogu sintetisati već ga apsorbuju
- SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM inhibiraju sintezu folne kiseline na dva različita mesta
- Sulfonamid i trimetoprim deluju sinergistički
- Ovo su lekovi širokog spektra
- Indikacije, najčešće, infekcije urinarnog trakta

Hinoloni i antiseptici urinarnog trakta

- **Hinoloni** blokiraju bakterijski enzim koji učestvuje u sintezi DNK
- Ovi su lekovi jedina grupa antibakterijskih lekova koji deluju na sintezu DNK!
- Antimikrobni lekovi širokog spektra
- Indikacije: infekcije GU trakta, GI trakta, respiratorne infekcije izazvane gram-negativnim bakterijama
- Primarno su korišćeni kao uroantiseptici:
nalidiksinska kiselina sterilize urin
- Ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, enoksacin