

PREGLED PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN 1

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POMEMBNO!!!

- ▶ Samo kratek pregled
 - ▶ Najpomembnejše farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti
 - ▶ Najpomembnejši stranski učinki
 - ▶ Najpogostejša uporaba

 - ▶ Podrobnejše informacije
 - ▶ SMPC posameznega zdravila
 - ▶ [Centralna baza zdravil 2 - Iskanje \(cbz.si\)](#)
 - ▶ www.drugs.com
 - ▶ [Mediately](#)
-



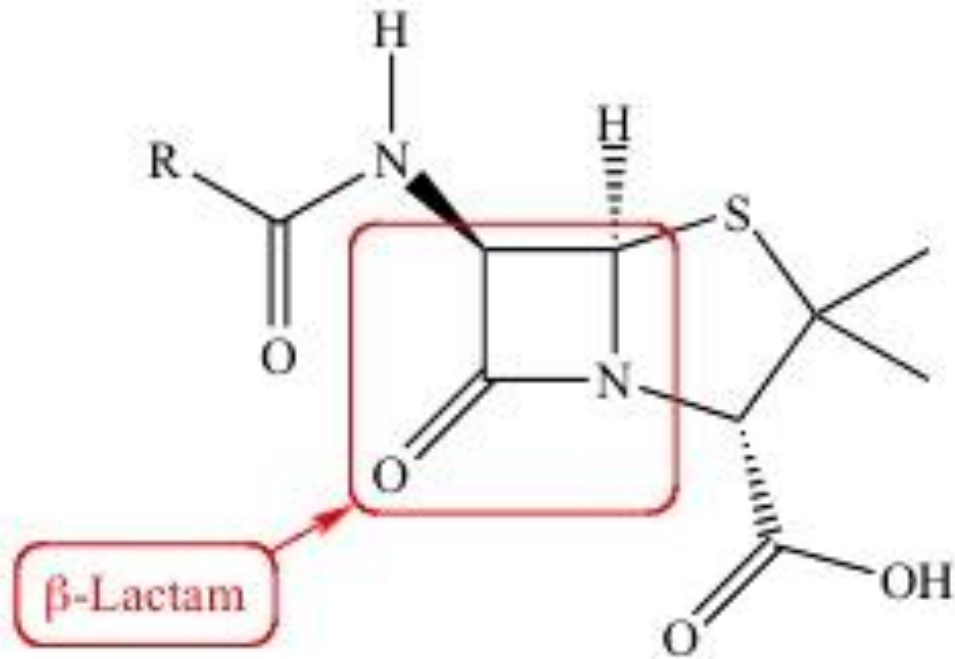
PREGLED

- ▶ **Betalaktamski antibiotiki**
- ▶ **Aminoglikozidi**



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

- ▶ Četverokoten betalaktamski obroč



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

- ▶ Penicilini – tiazolidni obroč
- ▶ Karbapenemi - tiazolidni obroč
- ▶ Cefalosporini – dihidrotiazidni obroč
- ▶ Monobaktami – samo betalaktamski obroč, drugi obroč vezan na stransko verigo



BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

- ▶ Učinkovitost odvisna od čas > MIK
- ▶ Mehanizem delovanja:
 - ▶ Ireveribilna vezava na PBP (transpeptidaze) ⇒ ni prečnega povezovanja peptidoglikanov ⇒ motena sinteza bakterijske celične stene ⇒ avtoliza ⇒ propad bakterij
- ▶ Razvoj odpornosti
 - ▶ betalaktamaze ⇒ razgradijo betalaktame
 - ▶ Povečana tvorba PBP
 - ▶ PBP z manjšo afiniteto
 - ▶ sprememba vezavnega mesta na PBP ⇒ ne prepoznajo betalaktamov
 - ▶ Izčrpalne črpalke



PENICILINI

- ▶ Naravni
- ▶ Pólsintetični



Naravni penicilini

- ▶ Kratek razpolovni čas: 0,5 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ večina organov
 - ▶ ob vnetju tudi v abscese, plevralno, peritonealno tekočino, OŽ, oko
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ Izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid in etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Naravni penicilini

▶ Spekter delovanja:

- ▶ po Gramu pozitivni koki
 - ▶ streptokoki
 - V zadnjih letih slabšo občutljivost pri *Streptococcus pneumoniae*
 - ▶ stafilokoki
 - Samo okrog 10% *Staphylococcus aureus* še občutljivih
 - ▶ enterokoki
 - predvsem *Enterococcus faecalis*
- ▶ po Gramu pozitivni bacili
 - ▶ *Corynebacterium diphtheriae*
 - ▶ *Bacillus anthracis*
- ▶ po Gramu negativni bacili
 - ▶ *Neisseria meningitidis*
 - ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

▶ Spekter delovanja:

- ▶ **spirohete**
 - ▶ *Leptospira* spp.
 - ▶ *Treponema pallidum*
 - ▶ *Borrelia burgdorferi*
- ▶ ostalo
 - ▶ ustni anaerobi in fakultativni anaerobi
 - ▶ aktinomicete
 - ▶ fuzobakterije
 - ▶ *Capnocytophaga canimursus*
 - ▶ *Eikenella corrodens*



Naravni penicilini

▶ **Benzilpenicilin – penicilin G**

(Penicillin G[®], Pan peni G[®], Penicillin G natrium Sandoz[®], Penilevel[®], Penicillin Grunenthal[®])

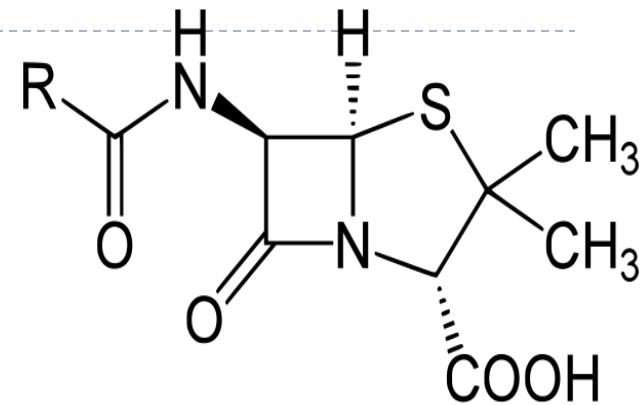
▶ parenteralno

▶ **Benzatin benzilpenicilin (Retarpen[®], Benzetacil[®])**

▶ intramuskularna uporaba

▶ **Fenoksimetilpenicilin – penicilin V (Ospen[®])**

▶ peroralno



Občutljivost slovenskih izolatov za penicilin

	S (%)	I(%)	R(%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i>				
Penicilin i.v.	84,8	/	15,2	1648
Penicilin p.o.	84,8	/	15,2	1648
<i>S. pyogenes</i>	100	/	0	1431
<i>S. aureus</i>	14,1	/	85,9	8290
<i>N. meningitidis</i>	87,5	12,5	0	8

Vir: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV ZA PENICILIN

Streptococcus pneumoniae - občutljivost za betalaktamske antibiotike

Antibiotik	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Penicilin i.v., meningitis	84,8	/	15,2	1648
Penicilin oralno, ne-meningitis	84,8	/	15,2	1648
Penicilin i. v., ne-meningitis ^(Op. 1)	84,8	14,9	0,4	1648
Ampicilin ^(Op. 2)	95,1	4,5	0,3	1648
Cefotaksim	98,4	1,4	0,2	1648

^{Op. 1} Pri pljučnici se z opombo v izvidu rezultat i.v. penicilina zmerna občutljivost (»I«) interpretira kot občutljivost pri uporabi ustreznega odmerka – podrobnosti so v tabeli spodaj ⁽²¹⁾.

^{Op. 2} Rezultat za ampicilin velja tudi za amoksicilin – pri kategoriji »S« je ustrezna uporaba oralnega amoksicilina, pri sevih v kategoriji »I« pa oralni antibiotik ni primeren ⁽²¹⁾.

Deleži občutljivosti/odpornosti pri zdravljenju pljučnice s penicilinom - analiza 1538 izolatov *Streptococcus pneumoniae*

Občutljivost / odpornost pri različnih odmerkih penicilina ^(Op. 1)	Delež izolatov
Občutljivost za oralni penicilin ali i.v. penicilin v odmerku 1 milijon IE x 4 (MIK ≤ 0,06 mg / L)	84,8
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 2 milijona IE x 4 (MIK ≤ 0,5 mg / L)	95,2
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6 (MIK ≤ 1 mg / L)	98,2
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 6 (MIK ≤ 2 mg / L)	99,6
Odpornost proti i.v. penicilinu ne glede na odmerak. (MIK >2 mg / L)	0,4

^{Op. 1} Rezultati v tabeli veljajo za zdravljenje pljučnice. Delež občutljivih izolatov je odvisen od maksimalne MIK v populaciji izolatov in od odmerka penicilina, ki je v tabeli izražen v mednarodnih enotah ⁽²¹⁾. V oklepaju je naveden največji MIK penicilina, ki opredeljuje potrebni i.v. odmerak penicilina ⁽²¹⁾.

Naravni penicilini

▶ Uporaba

- ▶ streptokokna angina
- ▶ šen (erizipel)
- ▶ pnevmokokna pljučnica
- ▶ bakterijski meningitis, če ga povzročajo za penicilin občutljive bakterije
- ▶ okužb v ustni votlini
- ▶ sifilis
- ▶ aktinomikoza
- ▶ hude oblike leptospiroze



Naravni penicilini

▶ Neželeni učinki

- ▶ 3 – 10 % ljudi alergičnih na peniciline
- ▶ 90 % verjetno napačno zabeleženih neželenih učinkov, izpuščajev ob okužbah
 - ▶ Izpuščaji
 - ▶ IgE protitelesa izginejo po cca 10 letih
 - ▶ anafilaktična reakcija 0,02 – 0,04 %
- ▶ Navzkrižna preobčutljivost
 - ▶ Manj kot 3 % cefalosporini (predvsem 1. in 2. generacija)
 - ▶ Manj kot 2 % aminopenicilini
 - ▶ Manj kot 1 % karbapenemi

Naravni penicilini

▶ Neželeni učinki

- ▶ ostali pogostejši stranski učinki
 - ▶ driska
 - ▶ slabost, bruhanje
 - ▶ vaginalna kandidoza
 - ▶ soor
 - ▶ nevtropenija
 - ▶ hemolitična anemija
- ▶ generalizirani krči pri visokih odmerkih
- ▶ Jarisch-Herxheimerjevo reakcijo
 - ▶ sekundarni sifilis
 - ▶ borelioza



Aminopenicilini

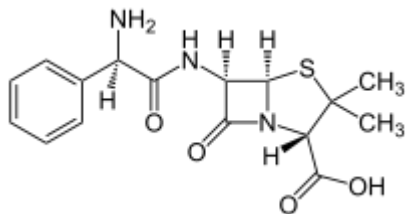
- ▶ Razpolovni čas: 1,3 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ **NE** oblik s podaljšanim sproščanjem pri napredovali ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid and etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Aminopenicilini

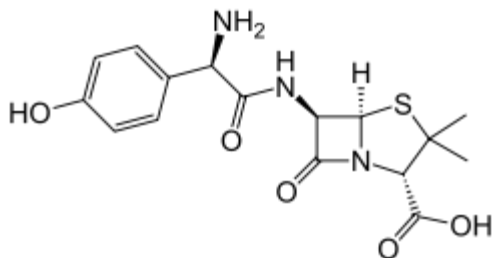
- ▶ **Ampicilin** (Britapen[®], Ampicilina ATB[®], Pamecil[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



- ▶ **Amoksicilin** (Amoksicilin Belupo[®], Hiconcil[®], Ospamox[®])

- ▶ peroralno



- ▶ **Ampicilin/sulbaktam** (Ampicilin/sulbaktam AptaPharma[®])

- ▶ parenteralno

- ▶ **Amoksicilin/klavulanska kislina** (Amoksicilin klavulanska kislina AptaPharma[®], Amoksiklav[®], Augmetnin[®], Betaklav[®], Zacivon[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



Aminopenicilini

- ▶ **Spekter delovanje**
 - ▶ podobno kot naravni pencilini
 - ▶ **po Gramu negativne bakterije**
 - ▶ Enterobakterije
 - ▶ *Haemophilus* spp.
 - ▶ *Moraxella catharrhalis*
 - ▶ *Listeria monocytogenes*



Občutljivost slovenskih izolatov za aminopeniciline

ampicilin	S (%)	I(%)	R(%)	Št. izolatov
<i>E. coli (ESBL)</i>	50,9 (0)	/	49,1 (100)	24272 (2000)
<i>K. pneumoniae (ESBL)</i>	0,2 (0)	/	99,8 (100)	4553 (646)
<i>H. influenzae</i>	80	/	20	1668
<i>E. faecalis</i>	99,1	0,3	0,6	7943
<i>E. faecium</i>	9,5	0,6	89,9	1897
<i>Salmonella spp.</i>	84,7	/	15,3	275
amoksi/klav.ksl				
<i>E. coli (ESBL)</i>	79,9 (26,9)	/	20,1 (73,1)	22340 (1945)
<i>K. pneumoniae (ESBL)</i>	79,4 (10)	/	20,6 (90)	4379 (636)
<i>H. influenzae</i>	92,1	/	7,9	1668

Aminopenicilini

- ▶ Uporaba (**ampicilin** za parenteralno in **amoksicilin** za peroralno zdravljenje)
 - ▶ akutno vnetje obnosnih votlin
 - ▶ akutno vnetje srednjega ušesa
 - ▶ zunajbolnišnična pljučnica
 - ▶ akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
 - ▶ gnojni meningitis, ki ga povzroča *Listeria monocytogenes*
 - ▶ okužbe povzročene z *Enterococcus faecalis*



Aminopenicilini z zaviralci betalaktamaz

▶ Amoksicilin s klavulansko kislino

- ▶ doma pridobljena pljučnica – ob dejavnih tveganja za odpornost
- ▶ zunajbolnišnične okužbe v trebušni votlini
- ▶ ugrizne rane
- ▶ zapletene okužbe sečil

▶ Ampicilin s sulbaktamom

- ▶ okužbe rodil – suma na ESBL, kritje anaerobov
- ▶ okužbe kosti in sklepov
- ▶ okužbe v trebušni votlini – tudi bolnišnične okužbe, ESBL, anaerobi
- ▶ okužbe kože in podkožja – mešana bakterijska flora, diabetično stopalo



Aminopenicilini

- ▶ **Neželeni učinki**
 - ▶ podobni kot pri naravnih penicilinih
 - ▶ pogosteje driska
 - *Clostridioides difficile*
 - ▶ **ampicilin**
 - ▶ izpuščaj pri virusnih okužbah (EBV)



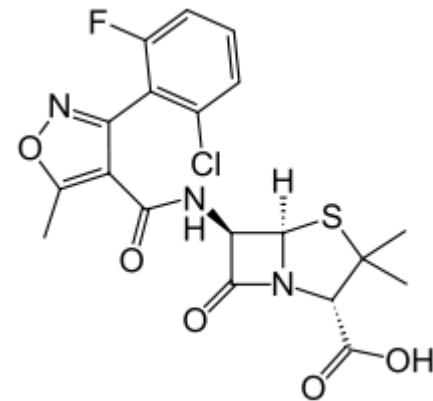
Protistafilokokni penicilini

- ▶ Odporen proti penicilinazam
- ▶ Razpolovni čas: 0,5 – 1 ura
- ▶ Izločanje: 65 – 75 % nespremenjenega preko ledvic
 - ▶ ni potrebno prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi ali tetraciklini
 - ▶ Izničijo baktericidni učinek
- ▶ Podaljšujejo izločanje (kompeticija v ledvičnih tubulih)
 - ▶ aspirin, fenilbutazon, sulfonamidi, indometacin, tiazidni diuretiki, furosemid in etakrinska kislina
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Protistafilokokni penicilini

- ▶ Izoksazolilpenicilini: parenteralno in peroralno
 - ▶ kloksacilin (*I*)
 - ▶ flukloksacilin (**Flukolksacilin[®]**, **Flukolksacilin Altamedics[®]**, **Flukolksacilin Kabi[®]**)



Protistafilokokni penicilini

▶ Spekter delovanja

- ▶ stafilokoki

▶ Občutljivost

- ▶ oksacilin : S (%) 92,3 I (%) 0 R (%) 85,9 št.8290

- ▶ http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf

▶ Uporaba

- ▶ staifilokokne okužbe kože in podkožja (celulitis, impetigo, turi, abscesi)
- ▶ mastitis
- ▶ septični artritis
- ▶ osteomielitis
- ▶ spondilodiscitis
- ▶ usmerjeno zdravljenje stafilokonih okužb, če so stafilokoki S na meticilin/oksacilin (sepsa, endokarditis, bolnišnična pljučnica)



Protistafilokokni penicilini

- ▶ Neželeni učinki
 - ▶ alergija
 - ▶ izpuščaj
 - ▶ anafilaktična reakcija
 - ▶ driska
 - ▶ slabost, bruhanje
 - ▶ **vnetje na mestu parenteralnega dajanja**
 - ▶ prehoden porast transaminaz in bilirubina
 - ▶ holestatska zlatenica



Ureidopenicilini

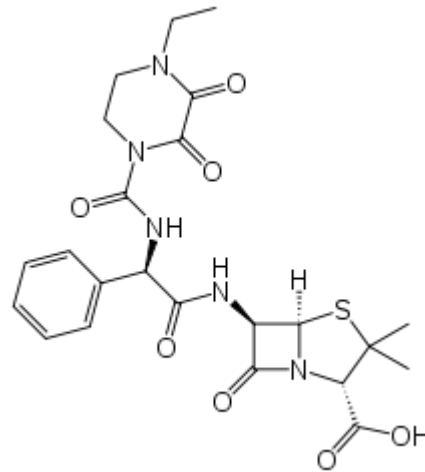
- ▶ **Derivati ampicilina**
- ▶ **Večinoma v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz**
- ▶ Razpolovni čas: 0,5 – 1 ura
- ▶ Izločanje: izločanje preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi
- ▶ Antagonistično delovanje
 - ▶ piperacilin in vitro zmanjša učinek aminoglikozidov
- ▶ Višja serumska koncentracija
 - ▶ probenicid
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B



Ureidopenicilini

▶ Piperacilin

- ▶ samo parenteralno



Ureidopenicilini

Spekter delovanja – piperacilin

- ▶ streptokoki
- ▶ *Enterococcus faecalis*
- ▶ enterobakterije
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ anaerobi

Spekter delovanja – piperacilin/tazobaktam

(Piperacilin/tazobaktam Actavis®, Piperacilin/tazobaktam Aurobindo®, Piperacilin/tazobaktam Hikma®, Piperacilin/tazobaktam Mylan®, Piperacilin/tazobaktam Pharmaswiss®, Piperacilin/tazobaktam Teva®, Tazocin®, Tazoprox®)

- ▶ streptokoki
 - ▶ stafilokoki
 - ▶ *Haemophilus* spp.
 - ▶ *Moraxella catharrhalis*
 - ▶ enterobakterije
 - ▶ *Pseudomonas aeruginosa* in drugi nefermentativni G-bacili
 - ▶ anaerobi
-



Ureidopenicilini

▶ Uporaba

- ▶ bolnišnične okužbe
- ▶ okužbe v trebušni votlini
- ▶ okužbe sečil, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije
- ▶ okužbe notranjih rodil
- ▶ okužbe kože in podkožja
- ▶ bolnišnična pljučnica



PENICILINI – na kratko

▶ **Naravni penicilini**

- ▶ delujejo na streptokoke, enterokoke, neiserije, ustne anaerobe, klostridije
- ▶ zdravilo izbire za pnevmokokno pljučnico
- ▶ zdravilo izbire za okužbe, ki jih povzroča *S. pyogenes*: angina, šen, škrlatinka
- ▶ najpomembnejši stranski učinek je preobčutljivost: anamneza!
 - ▶ **Testiranje**
 - ▶ **Odstranitev oznake o alergiji**



PENICILINI – na kratko

▶ **Aminopenicilini**

- ▶ zdravila izbire za okužbe obnosnih votlin, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, zunajbolnišnično pljučnico
- ▶ pogosto kombiniramo z zaviralci betalaktamaze: klavulanska kislina, sulbaktam
- ▶ v kombinaciji z zaviralcem betalaktamaz širokospektralna zdravila, primerna za izkustveno zdravljenje številnih zunajbolnišničnih okužb, tudi tistih, ki jih povzročajo odporni sevi zunajbolnišničnih povzročiteljev
 - ▶ tudi za zdravljenje bolnišničnih okužb (visoki domerki pri odpornih sevih)
- ▶ zaradi širokega spektra zelo vplivajo na črevesno floro: *C. difficile!*



PENICILINI – na kratko

▶ **Protistafilokoni penicilin**

- ▶ **zdravilo izbire za okužbe s stafilokoki, ki so občutljivi za meticilin**
- ▶ **kratek razpolovni čas: pogosto odmerjanje**
- ▶ **slaba peroralna absorpcija**



PENICILINI – na kratko

▶ **Ureidopenicilin**

- ▶ piperacilin navadno uporabljamo skupaj z zaviralcem betalaktamaze - tazobaktam
- ▶ zelo širok protimikrobni spekter: po Gramu + in - bakterije, anaerobi
- ▶ za zdravljenje hudih bolnišničnih okužb



CEFALOSPORINI

- ▶ 5 generacij
- ▶ Glede na spekter delovanja
 - ▶ 1. generacija: po Gramu pozitivne bakterije
 - ▶ 2. generacija: po Gramu pozitivne in negativne bakterije
 - ▶ cefamicini: delujejo na anaerobe
 - ▶ 3. generacija: poudarjen učinek na po Gramu negativne bakterije, slabši učinek na po Gramu pozitivne pri tistih, ki delujejo proti *P. aeruginosa*
 - ▶ 4. generacija: združuje učinkovitost vseh prejšnjih generacij
 - ▶ 5. generacija: učinkovita tudi proti MRSA
- ▶ **NE delujejo proti enterokokom!!!!**
- ▶ Vplivajo na pojav sevov ESBL bakterij!!!



CEFALOSPORINI

- ▶ Delovanje: baktericidno
- ▶ Manj občutljivi na betalaktamaze
- ▶ Učinek odvisen: čas > MIK
- ▶ Razporejanje
 - ▶ pljuča, ledvice, urin, sinovialna, pelvralna in periakrdialna tekočina.
 - ▶ 3. in 4. generacija (ceftriakson in cefotaksim, cefepim) sorazmerno dobro v OŽ
- ▶ **Izločanje**
 - ▶ **večina:** preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ ceftriakson in cefoperazon
 - ▶ preko žolča



CEFALOSPORINI

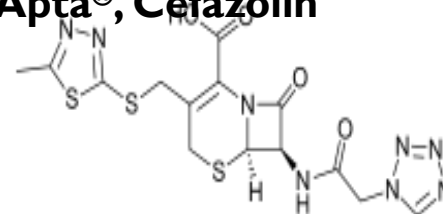
- ▶ Neželeni učinki
 - ▶ preobčutljivostne reakcije (1- 3 %)
 - ▶ **Do 3% z alergijo na peniciline tudi na cefalosporine – več 1.in delno 2. generacija**
 - ▶ **NE pri anafilaktični reakciji na peniciline**
 - ▶ **tromboflebitis**



Cefalosporini 1. generacije

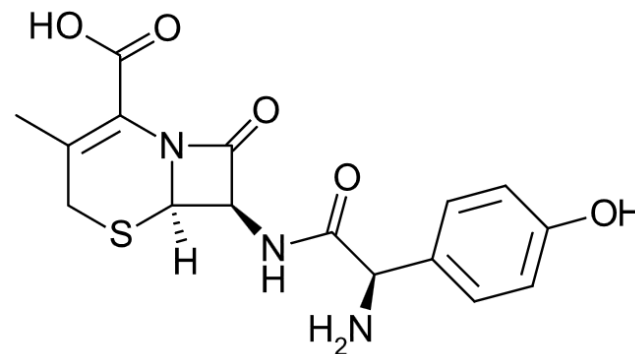
▶ **Cefazolin** (Cefamezin[®], Cefazolin Actavis[®], Cefazolin Apta[®], Cefazolin Hsopira[®], Altazolin[®], Zepilen[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri



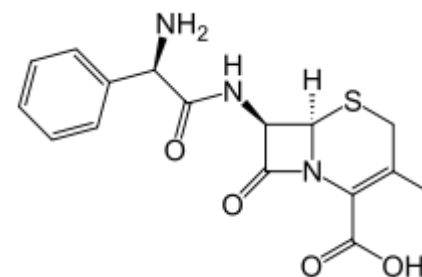
▶ **Cefadroksil** (Valdiocef[®])

- ▶ peroralno
- ▶ Razpolovni čas: 1,4 – 2,6 ure



▶ **Cefaleksin** (ni registriranega preparata)

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 0,9 ure



Cefalosporini 1. generacije

▶ Spekter delovanja

- ▶ *Streptococcus pyogenes*,
- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ zeleneči (viridans) streptokoki
- ▶ za meticilin občutljivi stafilokoki
- ▶ anaerobi občutljivi za penicilin – razen *Bacteroides fragilis*
- ▶ delno tudi za
 - ▶ *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*



Cefalosporini 1. generacije

▶ Uporaba

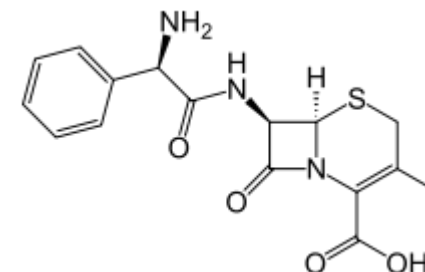
- ▶ doma pridobljene nezapletene okužbe kože, sečil
- ▶ stafilokokne in streptokokne okužbe pri bolnikih preobčutljivih na penicilin (ne pri anafilaktični reakciji)
- ▶ cefazolin: za kirurško profilakso



Cefalosporini 2. generacije

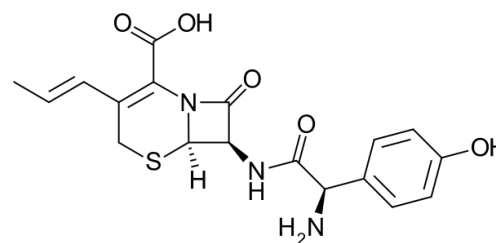
▶ **Cefaklor (Ceclor®)**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 0,7 ure



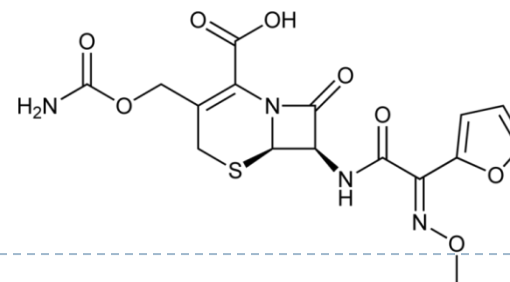
▶ **Cefprozil (Cefzil®)**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 1,3 ure



▶ **Cefuroksim (aksetil) (Aprokam®, Beloxin®, Cefurax®, Cefuroksim Apta®, Ricefan®, Zanetin®, Zinacef®/Zinnat®)**

- ▶ parenteralno in peroralno
- ▶ razpolovni čas: 1,7 ure



Cefalosporini 2. generacije

▶ Občutljivost

- ▶ streptokoki
 - ▶ stafilokoki občutljivi za meticilin
 - ▶ *Haemophilus influenzae*
 - ▶ *Moraxella catarrhalis*
 - ▶ *Neisseria meningitidis*
 - ▶ nekatere *Enterobacteriaceae*
-
- ▶ **cefamicini** (cefoksiten, cefprozil, cefuroksim) dobro delujejo na vse ustne in večino črevesnih anaerobov



Občutljivost slovenskih izolatov za cefalosporine 2. generacije

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>E. coli</i> cefuroksim i.v.	89,8	/	10,2	20888
<i>E. coli - ESBL</i> cefuroksim i.v.	0,4	/	99,6	1939
<i>K. pneumoniae</i> cefuroksim i.v.	82,8	/	17,2	4316
<i>K. pneumoniae - ESBL</i> cefuroksim i.v.	1,0	/	99	598



Cefalosporini 2. generacije

▶ Uporaba

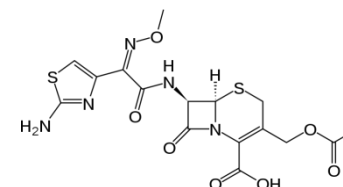
- ▶ cefaklor je zelo podoben peroralnim cefalosporinom prve generacije
 - ▶ okužbe dihal (slabo proti *H. influenzae*)
 - ▶ okužbe sečil (povzročitelji odporni proti drugim antibiotikom)
- ▶ cefuroksim v peroralni ali parenteralni obliki
 - ▶ zdravilo druge izbire pri okužbah dihal namesto penicilinskih antibiotikov
 - ▶ okužbe sečil
- ▶ uporaba drugih peroralnih cefalosporinov 2. generacije je podobna



Cefalosporini 3. generacije

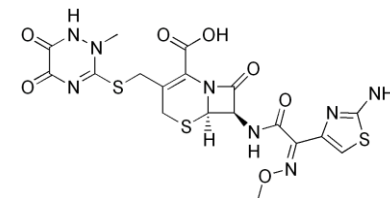
▶ **Cefotaksim** (Cefotaksim AptaPharm[®], Valoran[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 1,1 ure



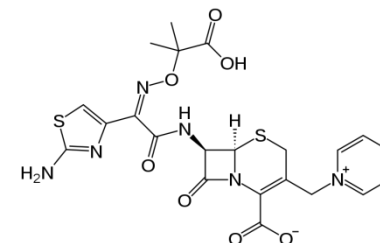
▶ **Ceftriakson** (Ceftriakson AptaPharm[®], Cefotaksim Be Pharma[®], Ceftriakson Kalceks[®], Ceftriakson Pontus[®], Cefotaksim Qilu[®], Medaxone[®], Olicef[®])

- ▶ parenteralo
- ▶ razpolovni čas: 8 ur



▶ **Ceftazidim** (Ceftazidim AptaPharm[®], Ceftazidim Kabi[®], Ceftazidim Viatris[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 1,8 ure

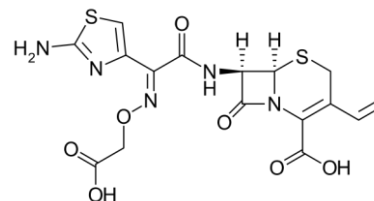


Cefalosporini 3. generacije

- ▶ **Cefiksim (Pancef[®])**

- ▶ **peroralno**

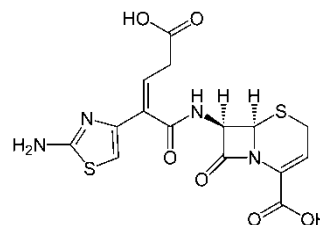
- ▶ razpolovni čas: 3 – 4 ure



- ▶ **Ceftibuten**

- ▶ **peroralno**

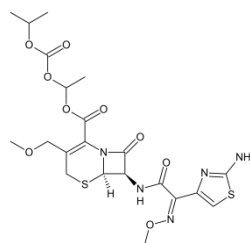
- ▶ razpolovni čas: 2,4



- ▶ **Cefpodoksim (Trexodo[®])**

- ▶ **Peroralno**

- ▶ Razpolovni čas: 2,4 ure



Cefalosporini 3. generacije

▶ Spekter delovanja

▶ cefotaksim in ceftriakson:

- ▶ streptokoki skupine A in B
- ▶ *Streptococcus pneumoniae* (vključno s sevi, ki so intermidarno občutljivi na penicilin!)
- ▶ *Staphylococcus aureus* občutljiv na oksacilin (slabše kot 1. in 2. generacija)
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp.)
- ▶ spirohete (leptospire, *T. pallidum*, *B. burgdorferi*)
- ▶ ustni anaerobi

▶ ceftazidim:

- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
 - ▶ slabša učinkovitost na po Gramu pozitivne bakterije
-



Cefalosporini 3. generacije

▶ Spekter delovanja

▶ cefiksim

- ▶ *Streptococcus pyogenes*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*



Občutljivost slovenskih izolatov za cefalosporine 3. generacije

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i> cefotaksim	98,4	1,4	0,2	1468
<i>N. meningitidis</i> cefotaksim/ceftriakson	100	0	0	8
<i>N. gonorrhoeae</i> ceftriakson	100	0	0	133
<i>H. Influenzae</i> cefotaksim	100	0	0	1389
<i>E. coli</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	91 (1,1)	0,4 (2,9)	8,5 (96)	24272(2000)
<i>E. coli</i> (ESBL) ceftazidim	92 (14,8)	1,5 (15,6)	6,5 (69,6)	24257 (1999)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	85,6(1,1)	0,1(0,5)	14,3 (98,5)	4553(646)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)ceftazidim	85,4 (3,4)	0,8 (3,1)	13,8 (93,5)	4548 (646)
<i>Salmonella</i> spp.	99,6	0	0,4	275
<i>P. aeruginosa</i> ceftazidim	91,8	/	8,2	4682

Cefalosporini 3. generacije

▶ Uporaba

- ▶ hude zunajbolnišnične okužbe
- ▶ ceftriakson in cefotaksim
 - ▶ huda doma pridobljena pljučnica
 - ▶ sepsa
 - ▶ gnojni meningitis
- ▶ ceftriakson
 - ▶ diseminirana zgodnja in kasna lymska borelioza, gonoreja
- ▶ ceftazidim
 - ▶ bolnišnične okužbe, kjer sumimo ali dokažemo *P. aeruginosa*



Cefalosporini 3. generacije

▶ Cefiksim – indikacije za uporabo

- ▶ akutne bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihal
- ▶ kronični sinusitis
- ▶ akutno vnetje srednjega ušesa
- ▶ okužbe sečil
- ▶ nezapletena gonoreja (cervikalna, uretralna)
 - ▶ (cefiksim S 99% R 1%, 73)
 - ▶ http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013_final.pdf



Cefalosporini 3. generacije

- ▶ **Specifični stranski učinki**

- ▶ ceftriakson

- ▶ biliarna psevdolitiiza, zapora žolčnih poti, vnetje žolčnika ali celo vnetje trebušne slinavke



Cefalosporini 4. generacije

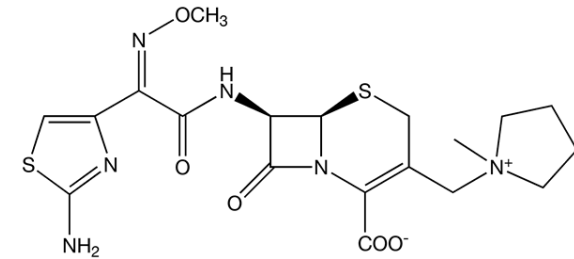
▶ **Cefepim** (Cefepim Hospira,[®] Cefepim Kabi,[®] Maxipime[®])

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri

- ▶ Združuje spekter cefalosporinov 3. generacije

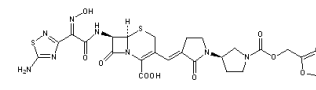
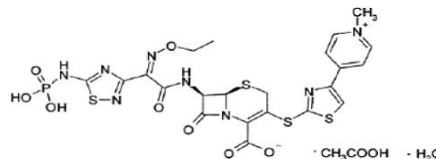
▶ Uporaba

- ▶ hude bolnišnične okužbe
- ▶ febrilna nevtropenija
- ▶ okužbe povzročene s *P. aeruginosa*



Cefalosporini 5. generacije

- ▶ Podoben spekter delovanja kot 4. generacija + MRSA!!!
- ▶ fosamil ceftarolin (Zinforo®)
- ▶ ceftobiprol (Mabelio/Zevtera®)



- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2,66 ure
- ▶ izločanje: ledvice – prilaganje pri ledvični odpovedi
- ▶ učinkovit proti:
 - ▶ po Gramu pozitivni organizmi: *S. aureus* (vključno z MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. dysgalactiae*
 - ▶ po Gramu negativni organizmi: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*
- ▶ **NE ali slabo proti** *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*
- ▶



Cefalosporini 5. generacije

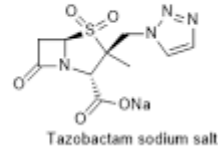
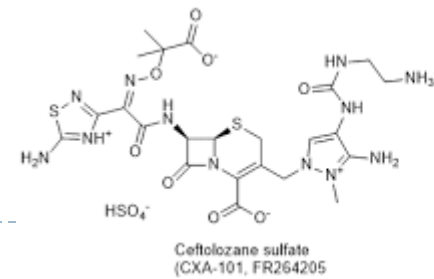
- ▶ Uporaba
 - ▶ doma pridobljena pljučnica- ceftarolin in ceftobiprol
 - ▶ HAP brez VAP - ceftobiprol
 - ▶ zapletene okužbe kože in podkožja - ceftarolin
 - ▶ v reševalno zdravljenje za ostale okužbe
- ▶ neželeni učinki: slabost, driska, glavobol, srbenje



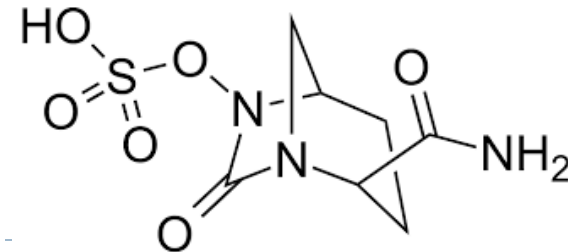
Cefalosporini - ostalo

▶ Ceftolozan/tazobaktam (Zerbaxa®)

- ▶ 5. generacija
- ▶ Spekter podoben ceftazidimu+ ESBL
 - ▶ Odporni sevi *P. aeruginosa*
- ▶ Parenteralno
- ▶ Razpolovni čas: 2,8 ure
- ▶ Oдобrene indikacije
 - ▶ Zapletene okužbe sečil
 - ▶ Zapletene okužbe v trebuhu
 - ▶ HAP/VAP



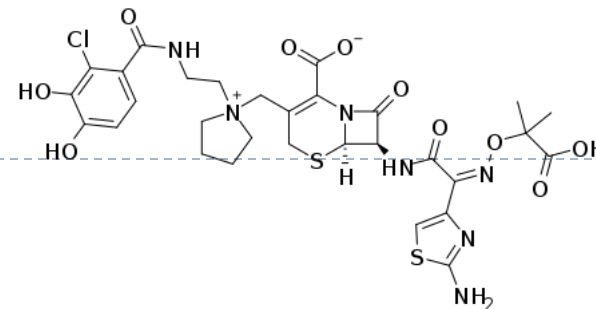
Cefalosporini - ostalo



- ▶ Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta[®], Avycaz[®])
 - ▶ Razširjen spekter proti ESBL, nekaterim karbapenemazam, AmpC
 - ▶ Odporni sevi *P. aeruginosa*
 - ▶ Parenteralno
 - ▶ Indikacije
 - ▶ zapletene okužbe sečil
 - ▶ zapletene okužbe v trebušni votlini +/- metronidazol
 - ▶ bolnišnična pljučnica vključno s pljučnico pri mehanskem predihavanju (VAP)
 - ▶ okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, pri bolnikih, kjer so druge možnosti zdravljenja omejene



Cefalosporini - ostalo



- ▶ **Cefiderokol (Fetroja®)**
 - ▶ Sideroforni cefalosporin
 - ▶ Parenteralna oblika
 - ▶ VOB po Gramu negativne bakterije, vključno z MDR *P. aeruginosa*
 - ▶ Okužbe sečil
 - ▶ ZDA 11/19,
 - ▶ Zdravljenje odraslih, kjer so druge možnosti zdravljenja omenejene
 - ▶ EU 4/20
 - ▶ Slabši izid pri VAP/HAP
-



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ **Cefalosporini I. generacije**

- ▶ delujejo predvsem na po Gramu + bakterije
- ▶ cefazolin uporabljamo predvsem za kirurško profilakso
- ▶ peroralne oblike uporabljamo predvsem za okužbe kože in mehkih tkiv pri bolnikih, preobčutljivih za penicilin
- ▶ kratek razpolovni čas



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ Cefalosporini 2. generacije

- ▶ delujejo na po Gramu + in po Gramu – bakterije
 - ▶ **NE** *P. aeruginosa*
- ▶ kot zamenjava za peniciline pri preobčutljivih bolnikih
- ▶ zdravljenje doma pridobljenih okužb dihal, sečil
- ▶ delovanje proti pnevmokokom, slabše občutljivim za penicilin, je manj učinkovito



CEFALOSPORINI – na kratko

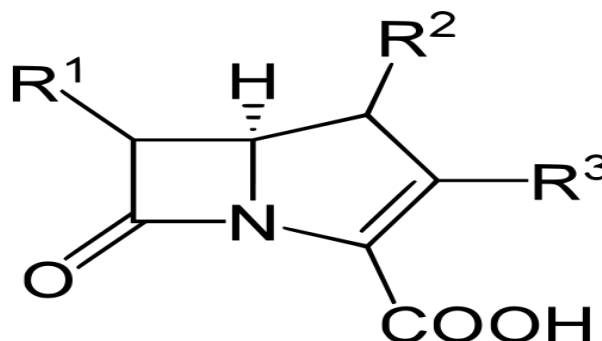
▶ Cefalosporini 3. generacije

- ▶ delujejo na po Gramu + in - bakterije
- ▶ nekateri cefalosporini 3. generacije tudi na *P. aeruginosa* (ceftazidim, cefoperazon)
- ▶ zdravila izbire za izkustveno zdravljenje bakterijskega meningitisa (cefotaksim, ceftriakson), zunajbolnišnične sepse in hude zunajbolnišnične pljučnice
- ▶ cefalosporinie 3. generacije s protipsevdomonasnim delovanjem: zdravljenje febrilne nevtropenije, hude bolnišnične okužbe
- ▶ Per os: okužbe dihal, sečil, gonoreja



KARBAPENEMI

- ▶ Struktura omogoča odpornost proti betalaktamazam
- ▶ Baktericidno



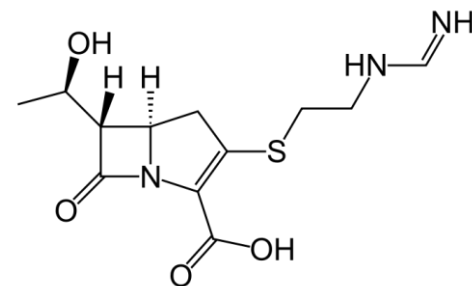
- ▶ Najširši spekter delovanja med betalaktamskimi antibiotiki
- ▶ Samo parenteralna oblika
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpoved
- ▶ Razporeditev: seč, izmeček, plevralan tekočina, kosti, delno tudi v OŽ



KARBAPENEMI

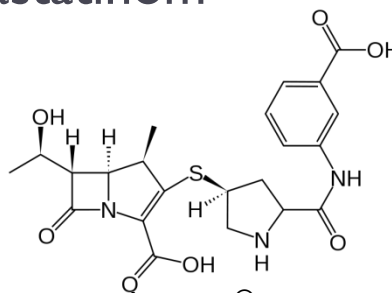
▶ **Imipenem** (Imipene/cilastatin Actavis[®], Imipene/cilastatin Hospira[®], Conet[®], Lenem[®])

- ▶ razpolovni čas: 1 ura
- ▶ hitro razgradi dihidropeptidaza v ledvicah
- ▶ vedno v kombinaciji s cilastatinom



▶ **Ertapenem** (Invanz[®])

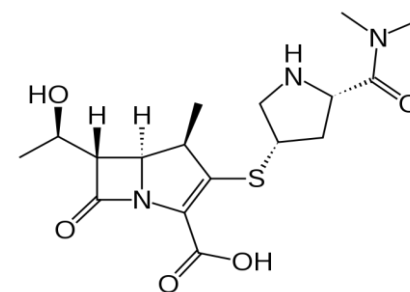
- ▶ razpolovni čas: 4 ure



▶ **Meropenem** (Meronem[®], Meropenem Actavis[®],

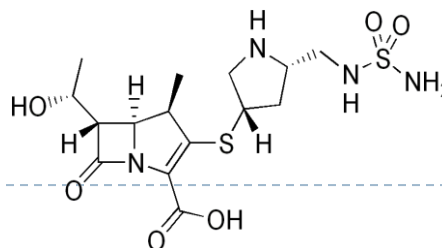
Meropenem Hospira[®], Meropenem Kabi[®])

- ▶ razpolovni čas: 1 ura



▶ **Doripenem** (Doribax[®])

- ▶ razpolovni čas: 1 ura



KARBAPENEMI

▶ Uporaba

- ▶ izkustveno zdravljenje

- ▶ **ertapenem**

- ▶ okužbe z mešano bakterijsko floro v trebušni votlini in notranjih rodilih

- ▶ pljučnica in okužba sečil povzročene z odpornimi bakterijami (predvsem ESBL)

- ▶ **imipenem/cilastatin, meropenem**

- ▶ bolnišnične okužbe – predvsem EIZ



Karbapenemi - novosti

- ▶ Imipenem/cilistatin/relebaktam (Recarbrio[®])
- ▶ Meropenem/vaborbaktam (Vaborem[®])
 - ▶ VOB vključno s CR in CP
- ▶ Uporaba
 - ▶ HAP in VAP
 - ▶ Bakteriemija zaradi HAP ali VAP
 - ▶ zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom,
 - ▶ zapletene intraabdominalne okužbe,
 - ▶ Okužbe s po Gramu negativnimi povzročitelji, kjer so možnosti drugega zdravljenja omejene
- ▶ Neželeni učinki: podobni kot pri ostalih karbapenemih



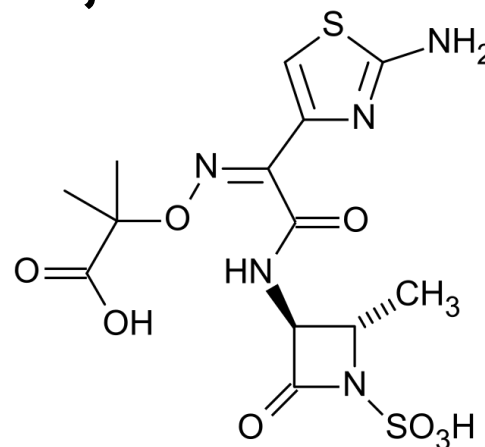
KARBAPENEMI – na kratko

- ▶ zelo širokspektralni antibiotiki, delujejo na po Gramu +, po Gramu - bakterije, anaerobe
- ▶ ertapenem NE *P. aeruginosa*
- ▶ hude bolnišnične okužbe (mešana bakterijska flora)
- ▶ epileptični krči



MONOBKTAMI

- ▶ Samo na po Gramu negativne bakterije
- ▶ Samo en predstavnik
 - ▶ aztreonam (Azactam[®], Cayston[®])
 - ▶ parenteralno
 - ▶ razpolovni čas: 1,7 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje po telesu: v večino tkiv, dobro tudi v likvor in OŽ
- ▶ **Ni navzkrižne alergije s penicilinom**



MONOBAKTAMI

▶ Uporaba

- ▶ zapletene bolnišnične okužbe povzročene z odpornimi sevi
- ▶ huda alergija na penicilin

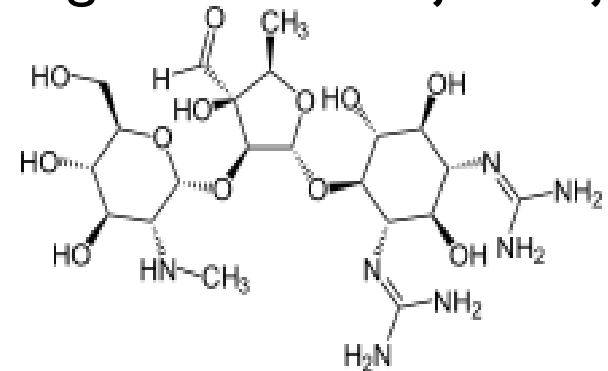
▶ Neželeni učinki

- ▶ izpuščaj
- ▶ patološki jetrni testi



AMINOGLIKOZIDI

- ▶ Šesterokotni obroč – aminociklitol - in z glikozidno vezjo nanj vezani sladkorji



- ▶ Mehanizem delovanje: ni povsem jasno
 - ▶ zavirajo sintezo beljakovin
 - ▶ motijo preverjanje pravilnosti sinteze \Rightarrow večje število napak v sintezi, prehiter zaključek
 - ▶ zavirajo translokacijo na ribosomih
 - ▶ okvarjajo integriteto bakterijske stene
 - ▶ vežejo se na 30S bakterijsko ribosomsko podenoto (nekateri na 50S podenoto)



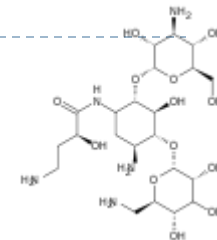
AMINOGLIKOZIDI

- ▶ Učinkovitost: maksimalna serumska koncentracija – c_{\max}
- ▶ Postantibiotski učinek
- ▶ **Enkrat dnevno odmerjanje**
- ▶ Slaba absorpcija iz črevesa
 - ▶ parenteralno
 - ▶ topično
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
- ▶ Razpolovni čas: 2 – 3 ure



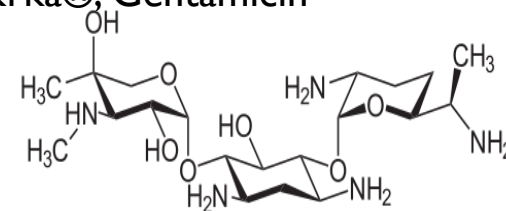
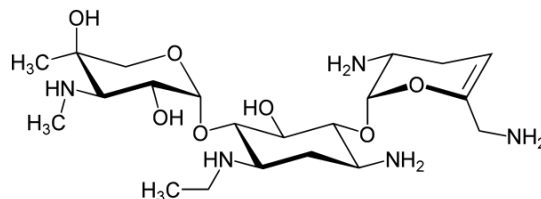
AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Amikacin** (Amikacin[®], Amikacina Normon[®], Amikacin Merck[®], Kamina[®], Uzix[®])

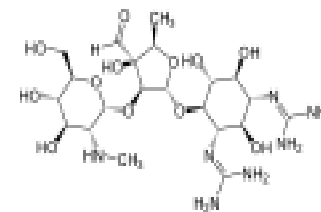


- ▶ **Gentamicin** (Garamycin[®], Gentamicin B. Braun[®], Gentamicin Krka[®], Gentamicin Lek[®])

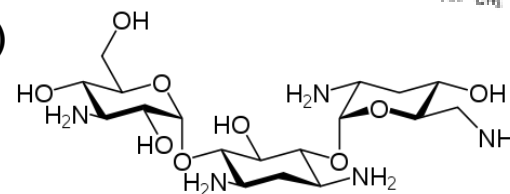
- ▶ **Netilmicin**



- ▶ **Streptomycin** (Streptomycinum TZF[®], Streptomycin sulfat[®])



- ▶ **Tobramycin** (Gernebicin[®], Tobramycin[®])



AMINOGLIKOZIDI

▶ Spekter delovanja

▶ po Gramu negativne bakterije

▶ enterobakterije

▶ *P. aeruginosa*

▶ *Acinetobacter* spp.

▶ *Yersinia* spp.

▶ *S. aureus* občutljiv za meticilin

▶ znotrajcelične bakterije

▶ *Brucella* spp., *Bartonella* spp., *Mycobacterium* spp (*M. tuberculosis*-streptomycin, *Mycobacterium avium* intracelulare complex – amikacin)

▶ *S. maltophilia* in *B. cepacia* sta odporna

▶



AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Uporaba – najpogosteje v kombinacijah!**
 - ▶ okužb v trebušni votlini (+ zdravila, ki delujejo na anaerobe)
 - ▶ streptokokni in enterokokni endokarditis (+ penicilin/ampicilin)
 - ▶ izkustveno zdravljenje hudih okužb (+ širokospektralnimi betalaktamskimi antibiotiki)
 - ▶ razširimo spekter
 - ▶ sinergističen učinek – *P. aeruginosa*
 - ▶ okužbe zgornjih sečil
 - ▶ **streptomycin: TBC**
 - ▶ streptomycin ali gentamicin: tularemija, kuga, v kombinaciji z doksiciklinom: bruceloza
- ▶ Spremljanje serumske koncentracije (pred naslednjim odmerkom)
- ▶ Večinoma enkrat dnevno



AMINOGLIKOZIDI

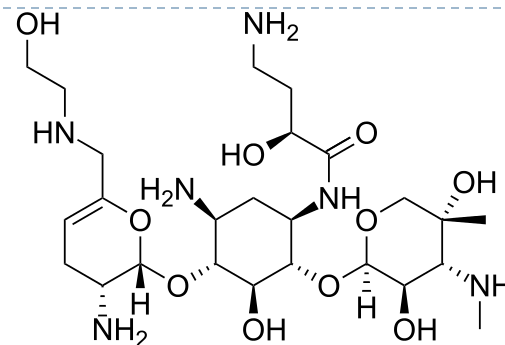
- ▶ **Neželeni učinki**
 - ▶ **najbolj toksična protimikrobna zdravila**
 - ▶ ledvice
 - ▶ kombinacija z drugimi nefrotoksičnimi zdravili
 - ▶ potencialno reverzibilno
 - ▶ hipotenzija
 - ▶ starost
 - ▶ sladkorna bolezen
 - ▶ notranje uho
 - ▶ ireverzibilna okvara
 - ▶ sluh
 - ▶ ravnotežje



AMINOGLIKOZIDI - NOVOSTI

▶ Plazomicin (Zemdri®)

- ▶ Učinkovit proti enterobakterijam, ki izločajo ESBL, CRE, CPE (KPC in OXA)
 - ▶ V kombinaciji s karbapenemi, pip/tazo, cefepimom učinkovit proti MDR sevom *P. aeruginosa*
 - ▶ Z daptomicinom sinergistično proti MRSA, VISA, VRSA
- ▶ Parenteralno
- ▶ Registriran v ZDA
 - ▶ Zapletene okužbe sečil
 - ▶ Zdravljenje okužb krvi z odpornimi sevi bakterij, kjer ni na voljo drugo zdravilo



AMINOGLIKOZIDI – na kratko

- ▶ delujejo predvsem na po Gramu - bakterije
- ▶ možna parenteralna in topična uporaba
- ▶ posamezni aminoglikozidi so učinkoviti pri zdravljenju nekaterih redkejših okužbe: kuge, bruceloze, tularemije, mikobakterioz
- ▶ aminoglikozidi so toksični za ledvice, notranje uho in ravnotežni organ



... se nadaljuje

