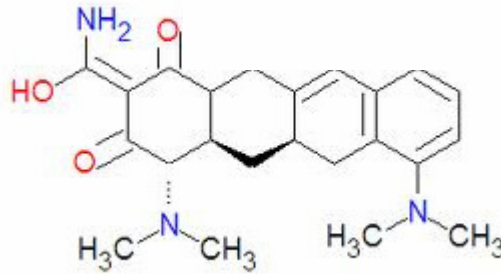
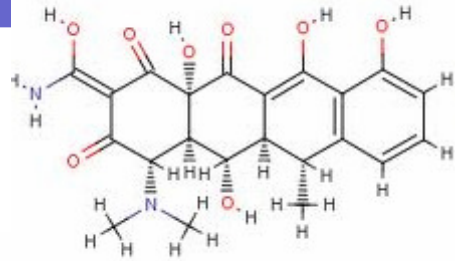


## Pregled protibakterijskih zdravil (2)

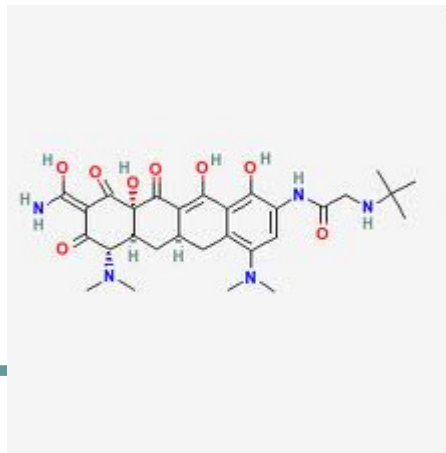
prof. dr. Bojana Beović, dr. med.  
Klinika za infekcijske bolezni in  
vročinska stanja UKC Ljubljana

# Tetraciklini

- doksiciklin
- minociklin



- tigeciklin (glicilciklin)



# Farmakokinetika tetraciklinov

- doksiciklin in minociklin se uporabljata peroralno in parenteralno, tigeciklin le parenteralno
- peroralno absorpcijo zavrejo dvovalentni kationi (mleko!), zato jih je potrebno jemati 2 uri pred ali po taki hrani ali zdravilih (antacidi)
- zelo dobra porazdelitev, tudi v OŽS (za tigeciklin nejasno)
- presnavljanje preko jeter
- prirejanje odmerkov pri ledvični odpovedi ni potrebno

# Protimikrobni spekter tetraciklinov

- zelo širok!
- po Gramu pozitivni koki in po Gramu negativni bacili
- delujejo tudi na vibrije, nekatere mikobakterije, borelije, leptospire, klamidije, rikecije, anaplazme in brucele
- tigeciklin in minociklin: MRSA, VRE, ESBL, na nekatere seve *Acinetobacter spp.* in *Stenotrophomonas maltophilia*, anaerobi (ne na *Pseudomonas aeruginosa*!)

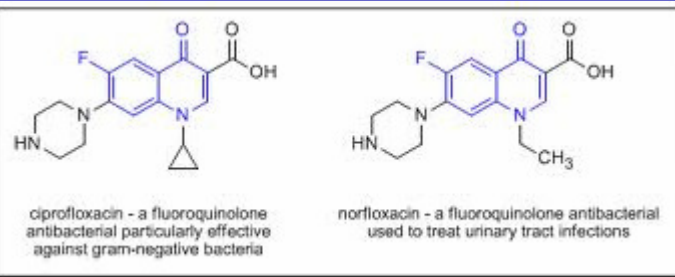
# Klinična uporaba

- **doksiciklin**: okužbe z občutljivimi bakterijami: atipična pljučnica, spolno prenosljive okužb s klamidijami vključno z vnetji v mali medenici, rikecioze, anaplazmoza in vročica Q, lymska borelioza
- kljub majhni uporabi so pri nas nekateri pogosti povzročitelji okužb (npr. pnevmokoki) za tetracikline slabo občutljivi
- **tigeciklin**: okužbe kože in mehkih tkiv ter okužbe v trebušni votlini, ne za hudo bolne!
- **minociklin**: ponovno več v uporabi v državah z velikim problemom bakterijske odpornosti, spekter podoben tigeciklinu

## Stranski učinki in součinkovanja tetraciklinov

- Součinkovanja z zdravili, ki se presnavljajo preko jeter
- Fotosenzibilizacija
- Prebavne motnje
- Okvara jeter
- Pseudotumor cerebri
- Minociklin: nevrološki stranski učinki, vpliv na potek revmatskih bolezni...
- Nalaganje v kosti in zobe: kontraindicirani pri otrocih do 8. leta

# Fluorokinoloni



generacija	predstavnik	posebnosti protimikrobnega spektra
1	<b>nalidiksična kislina, norfloksacin</b>	<b>po Gramu negativni bacili (uroantispetik)</b>
2A	pefloksacin, ofloksacin, <b>ciprofloksacin</b>	<b>po Gramu negativni bacili (ciprofloksacin: <i>P. aeruginosa</i>)</b>
2B	<b>levofloksacin</b>	<b>nekoliko bolj aktiven proti po Gramu pozitivnim kokom (pnevmokom), v višjih odmerkih učinkovit proti <i>P. aeruginosa</i></b>
3	<b>moksifloksacin</b>	<b>boljša učinkovitost proti po Gramu pozitivnim kokom in anaerobom</b>

# Klinična uporaba fluorokinolonov

- v kombinaciji z zdravili, ki delujejo na anaerobe za zdravljenje okužb v trebušni votlini. Moksifloksacin ponekod uporabljajo za to indikacijo tudi kot monoterapijo.
- moksifloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice in atipične pljučnice ter akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa pri bolnikih, ki ne morejo zaradi preobčutljivosti ali možne odpornosti uporabljati penicilinskih ali makrolidnih antibiotikov.
- ciprofloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje okužb sečil
- ciprofloksacin uporabljamo za zdravljenje akutne driske, če je zdravljenje z antibiotiki indicirano in usmerjeno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo salmonelle in šigele
- zdravljenje spolno prenosljivih okužb-v kombinaciji z zdravili, ki delujejo na anaerobe za zdravljenje okužb v trebušni votlini. Moksifloksacin ponekod uporabljajo za to indikacijo tudi kot monoterapijo.
- moksifloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice in atipične pljučnice ter akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa pri bolnikih, ki ne morejo zaradi preobčutljivosti ali možne odpornosti uporabljati penicilinskih ali makrolidnih antibiotikov.
- ciprofloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje okužb sečil
- ciprofloksacin uporabljamo za zdravljenje akutne driske, če je zdravljenje z antibiotiki indicirano in usmerjeno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo salmonelle in šigele
- zdravljenje spolno prenosljivih okužb



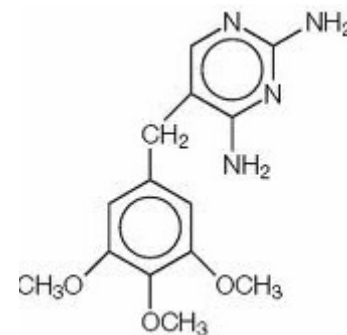
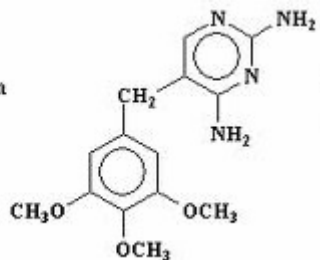
## Posebni stranski učinki in součinkovanja fluorokinolonov

- epileptični krči, še posebej sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki ali teofilinom.
- podaljševanje QT dobe, zato je potrebna pazljivost pri srčnih bolnikih, še posebej tistih, ki jemljejo antiaritmike (amiodaron, prokainamid).
- hemoliza in huda okvara jeter.
- fotosenzitivnost
- ruptura Ahilove tetive (kortikosteroidi).
- povečan učinek varfarina
- profloksacin in pefloksacin inhibirata metabolizem teofilina
- dajanju otrokom, nosečnicam in doječim materam se izogibamo, ker pri poskusnih živalih vplivajo na razvoj hrustanca. Prehajajo tudi v mleko.
- aplikacija dvo- in trivalentnih kationov (npr. pripravkov, ki vsebujejo kalcijeve ali železove soli, nekateri antacidi) skupaj s ciprofloksacinom, moksifloksacinom ali levofloksacinom pomembno zmanjša njune koncentracije, zato ju dajemo nekaj ur pred ali pa šele nekaj ur po jemanju teh pripravkov. Podoben vpliv imajo mlečni izdelki na ciprofloksacin, zato morajo miniti vsaj 2 uri med aplikacijo antibiotika in uživanjem take hrane.

# Sulfonamidi in trimetoprim

- Trimetoprim in sulfametoksazol zavirata dve zaporedni mest v sintezi folne kisline
- Najbolj učinkovito je masno razmerje 5:1: 400 mg SMX + 80 mg TMP

Trimetoprim  
 $C_{14}H_{18}N_4O_3$



## **Farmakokinetika TMP-SMX**

- Dobra peroralna absorpcija
- Visoke koncentracije v seču
- Dobro prehajanje v OŽS
- Presnova poteka v jetrih z acilacijo

## **Protimikrobni spekter TMP-SMX**

- sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom ali samostojno deluje na številne po Gramu pozitivne in negativne mikroorganizme, mnogi pa so v dolgih letih uporabe zdravila postali nanj odporni.
- *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*

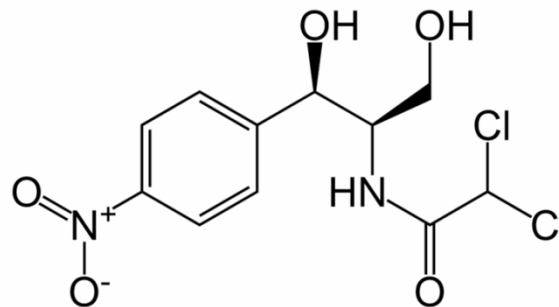
# Klinična uporaba TMP-SMX

- TMP samostojno uporabljamo predvsem za zdravljenje okužb sečil.
- TMP-SMX lahko uporabljamo za zdravljenje številnih pogostih okužb, če so povzročitelji za kombinacijo občutljivi, najpogosteje za zdravljenje okužb sečil.
- v okoljih, v katerih je *Escherichia coli*, najpogostejši povzročitelj okužb sečil, vsaj v 80% za kombinacijo ali za TMP občutljiva, sta tako kombinacija ali TMP sam (odvisno od razpoložljivosti na trgu) zdravilo izbire za izkustveno zdravljenje okužb sečil.
- zdravljenje okužb z zgoraj omenjenimi redkimi povzročitelji (nokardija, listeria, pneumocista)

# Stranski učinki TMP-SMX

- kristalurija, tubulna nekroza (slaba topnost)
- hematološke motnje: purpura, koagulacijske motnje, hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- slabost, bruhanje, prehodna zlatenica
- depresijo, in halucinacije
- povečan učinek varfarina
- izpuščaj, nevtropenija, Stevens-Johnson sindrom, Sweet sindrom in pljučni infiltrati (posebno pri bolnikih z AIDS).
- pri novorojenčkih, še posebej nedonošenih možen kernikterus

# Kloramfenikol



## Farmakokinetika

- Zelo dobra absorpcija peroralno in *per rectum*, tudi iv, mazila, kapljice...
- Dobro prehajanje prav v vsa tkiva

## Protimikrobni spekter

- izredno širok
- med grampozitivnimi koki ne deluje le na enterokoke in stafilokoke, zelo je učinkovit tudi proti gramnegativnim bacilom.
- rikecije, klamidije in mikoplazme

# Klinična uporaba kloramfenikola

- klinična raba kloramfenikola je omejena zaradi hudih stranskih učinkov.
- okužbe osrednjega živčevja (gnojni meningitis, absces) pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- zdravljenje rikecioz pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- v deželah tretjega sveta ga še vedno uporabljajo pogosteje, saj omogoča enostavno peroralno ali celo rektalno zdravljenje hudih okužb, npr. gnojnega meningitisa pri otrocih.

# Stranski učinki kloramfenikola

- aplazija kostnega mozga
  - od odmerka odvisna zavora, ki je pogosta in reverzibilna po ukinitvi zdravila
  - idiosinkrastična oblika: gre za ireverzibilno aplastično anemijo, ki se lahko pojavi še mesece po koncu zdravljenja in po kateremkoli načinu aplikacije zdravila, tudi po kapljicah za oči, čeprav je najpogostejša po peroralnem zdravljenju. Smrtnost je velika, pri tistih, ki okrevajo pa se v večjem številu pojavlja akutna levkemija.
- sindrom sivega otroka. Smrtnost je 40%. Podoben učinek so opazili pri odraslih, ki so prejeli previsoke odmerke kloramfenikola.



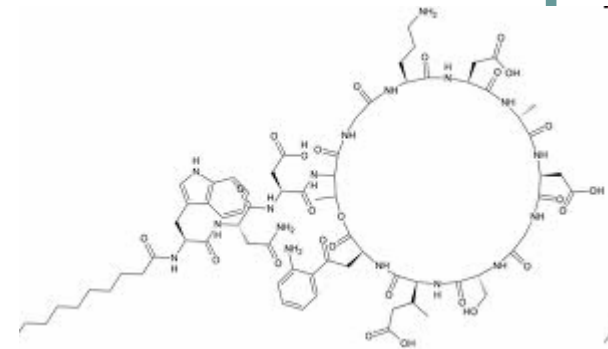
# Lipopetidni antibiotiki: daptomicin

## Farmakokinetika

- daptomicin se uporablja le v intravenski obliki
- dobra porazdelitev, tudi v OŽS
- večina se ga izloči skozi ledvice
- ker ga inaktivira pljučni surfaktant, ne deluje v pljučih in ga za zdravljenje pljučnic ne smemo uporabljati.

## Protimikobni spekter

- po gramu pozitivni koki ne glede na njihovo občutljivost za druge antibiotike (stafilokoki, enterokoki, tudi korinebakterije).



# Klinična uporaba daptomicina

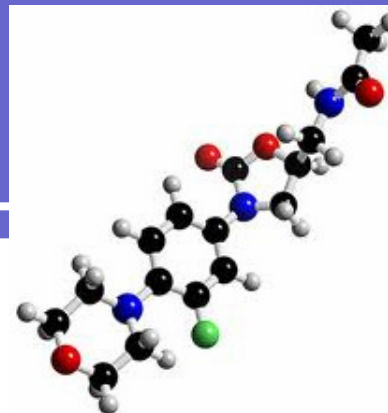
- zdravljenje zapletenih okužb kože in podkožja, ki jih povzročajo za daptomicin občutljive bakterije
- zdravljenje stafilokokne bakteriemije z ali brez desnostranskega endokarditisa
- zelo verjetno se bo področje indikacij za daptomicin razširilo še na okužbe z VRE in okužbe na drugih anatomskih mestih, predvsem okužbe kosti in vsadkov, OŽS

## Stranski učinki in součinkovanja daptomicina

- toksično delovanje na mišice, zato moramo med terapijo spremljati aktivnost mišičnih encimov.
- kombinacija s statini!
- nefrotoksičnost v kombinaciji z aminoglikozidi
- moti tudi določitev INR, zato jemljemo vzorec krvi pred odmerkom daptomicina.

# Linezolid

(oksazolidinon)



## Farmakokinetika

- parenteralna in peroralna uporaba
- zelo dobro se porazdeli v tkivih, ker doseže večinoma višje koncentracije od serumskih
- Pretežno se metabolizira v jetrih z oksidacijo

## Protimikrobni spekter

- po Gramu pozitivni koki ne glede na njihovo občutljivost za druge antibiotike (MRSA, VRE, proti penicilinu odporni pnevmokoki).
- vsaj *in vitro* še nekateri po Gramu pozitivni mikroorganizmi: *Listeria monocytogenes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*. Med anaerobi: *Clostridium spp.*, tudi *Clostridium difficile*.

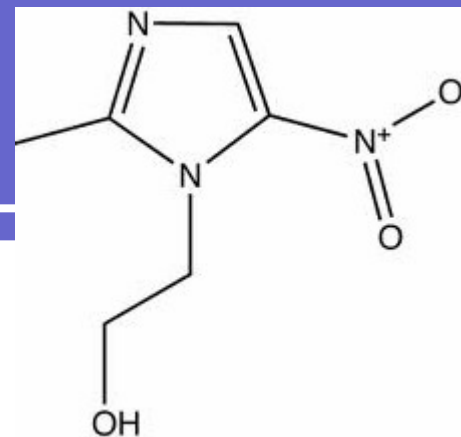
# Klinična uporaba linezolida

- okužbe z VRE in MRSA
- posebej je učinkovit pri zdravljenju MRSA pljučnice in okužb kože in podkožja
- pri bakteriemičnih potekih okužb je zaradi nižje serumske koncentracije in bakteriostatske morda slabše učinkovit

# Součinkovanja in stranski učinki linezolida

- zavira kostni mozeg, kar je najbolj izraženo pri terapiji, ki traja več kot 10 dni
- deluje podobno kot inhibitorji monoaminske oksidaze, zato se morajo bolniki izogibati hrani, ki vsebuje tiramin (npr. sir)
- ob sočasni uporabi inhibitorjev ponovnega privzema serotonina (antidepresivi), pa lahko povzroči serotoniniski sindrom.
- periferna in optična nevropatija, ki je najbolj izražena pri dolgotrajni terapiji (nad 28 dni)
- laktacidoza
- zdravljenje z linezolidom je zaradi nevarnosti stranskih učinkov omejeno na 28 dni.

# Metronidazol



## Farmakokinetika

- dobra peroralna absorpcija
- dobro prehaja v vsa tkiva, tudi osrednje živčevje in v abscese,
- metabolizem pa poteka v jetrih

## Protimikrobni spekter

- po Gramu negativne in nekatere po Gramu pozitivne anaerobne bakterije
- zajedavci: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*

# Klinična uporaba metronidazola

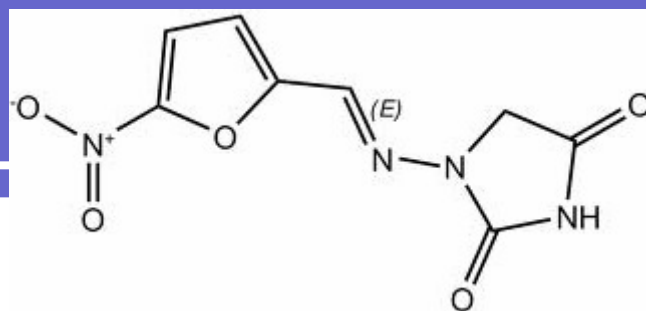
- skupaj z aminoglikozidnimi ali betalaktamskimi antibiotiki za zdravljenje in preprečevanje (ob kirurškem posegu) mešanih okužb v trebušni votlini,
- zdravljenje blagih do zmernih okužb, ki jo povzroča *C. difficile*
- skupaj z drugimi antibiotiki za zdravljenje okužb s *H. pylori*
- zdravljenje bakterijske vaginoze
- nekatere druge okužb z zajedavci.



# Stranski učinki metronidazola

- kovinski okus v ustih
- nevropatija, ki se lahko pojavi po večkratnih kratkotrajnih terapijah, opisani pa so tudi primeri psihoze
- če ob jemanju metronidazola uživamo alkohol, se pojavi disulfiramski učinek

# Nitrofurantoin



## Farmakokinetika.

- absorpcija nitrofurantoina iz prebavil je zadovoljiva in se zveča, če ga jemljemo s hrano
- v serumu ne dosega terapevtskih koncentracij.

## Protimikrobni spekter

- *E. coli*, *Citrobacter* spp., stafilokoki in enterokoki, tudi VRE.
- Občutljivost bakterije *Klebsiella* spp. in *Enterobacter* spp. je slabša.
- *Proteus* spp., *Providentia* spp., *Serratia* spp. in *Morganella* spp. so redko občutljive za nitrofurantoin.

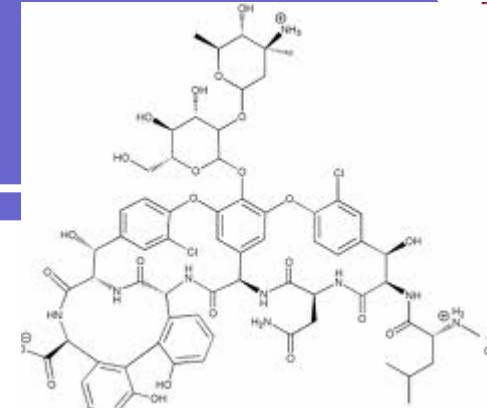
# Klinična uporaba in stranski učinki nitrofurantoina

**Nitrofurantoin uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje okužb (spodnjih) sečil pri otrocih in odraslih.**

## **Stranski učinki**

- najpogostejše so prebavne motnje
- okvara jeter
- periferna nevropatija
- preobčutljivostna reakcija pljuč, ki je v kronični obliki lahko ireverzibilna
- hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

# Glikopeptidi: vankomicin, teikoplanin



## Farmakokinetika

- Vankomicin in teikoplanin uporabljamo v parenteralni obliki
- po peroralni aplikaciji doseže vankomicin terapevtsko koncentracijo le v črevesni svetlini
- Zaradi dolgega razpolovnega časa teikoplanina, je treba zdravljenje začeti s polnitvenim odmerkom.

# Protimikrobni spekter glikopeptidov

- vankomicin in teikoplanin delujeta skoraj izključno samo na grampozitivne bakterije: streptokoke, stafilokoke, enterokoke, korinebakterije, Clostridium difficile.
- enterokoki so lahko proti vankomicinu odporni (VRE)
  - vanA: bakterija odporna proti vankomicinu in teikoplaninu
  - vanB: bakterija je za teikoplanin še občutljiva
- **Tudi MRSA je za vankomicin slabše občutljiv.**
  - heterorezistenca: težavna zaznava v laboratoriju, višje MIK, zdravljenje lahko neučinkovito
  - VRSA (redko)

# Klinična uporaba glikopeptidov

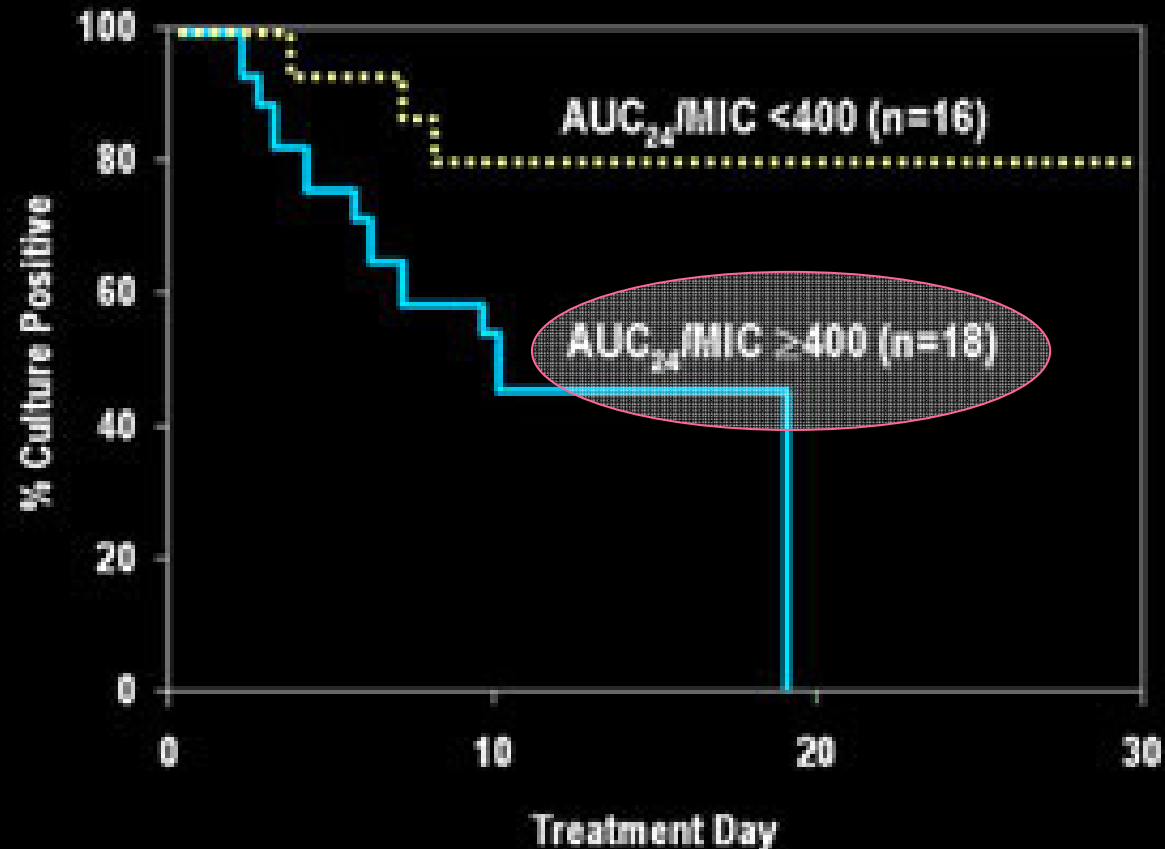
- Vankomicin uporabljamo predvsem za zdravljenje okužb z MRSA in drugimi grampozitivnimi bakterijami, ki so odporne proti drugim antibiotikom (slabša učinkovitost v zadnjem času!)
- zdravljenje hudih okužb, predvsem bakterijskega endokarditisa, ki ga povzročajo grampozitivni koki, bolnik pa je preobčutljiv za betalaktamske antibiotike.
- vankomicin uporabljamo za zdravljenje hudih oblik okužbe, ki jo povzroča *C. difficile*.

# Stranski učinki glikopeptidov

- hitra infuzija vankomicina (< 1 uro) lahko povzroči neposredno sproščanje histamina, ki ima za posledico rdečico (sindrom rdečega moža, red man syndrome), lahko pa tudi hipotenzijo in oteženo dihanje
- nefrotoksičnost
- ototoksičnost
- anemija, trombocitopenija, levkopenija (več po teikoplaninu)

# Use of AUC/MIC to Relate Outcomes of Vancomycin Therapy for *S. aureus* Pneumonia

Fig. 4. Time (days of therapy) to bacterial eradication vs vancomycin  $AUC_{24}/MIC < 400$  and  $AUC_{24}/MIC \geq 400$  illustrated by a Kaplan-Meier survival plot of day of therapy vs the % of patients remaining culture-positive on that day. The 2  $AUC_{24}/MIC$  groups differed significantly ( $p = .0402$ ).  $AUC_{24}/MIC = \text{steady-state 24-hour under the concentration-time curve divided by the minimum inhibitory concentration}$ .



Note: for *S. aureus* with  $MIC=1$ ,  $AUC/MIC$  of 400 corresponds with  $C_{mid}=17$  mg/L.  
Moise-Broder PA, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925-942.

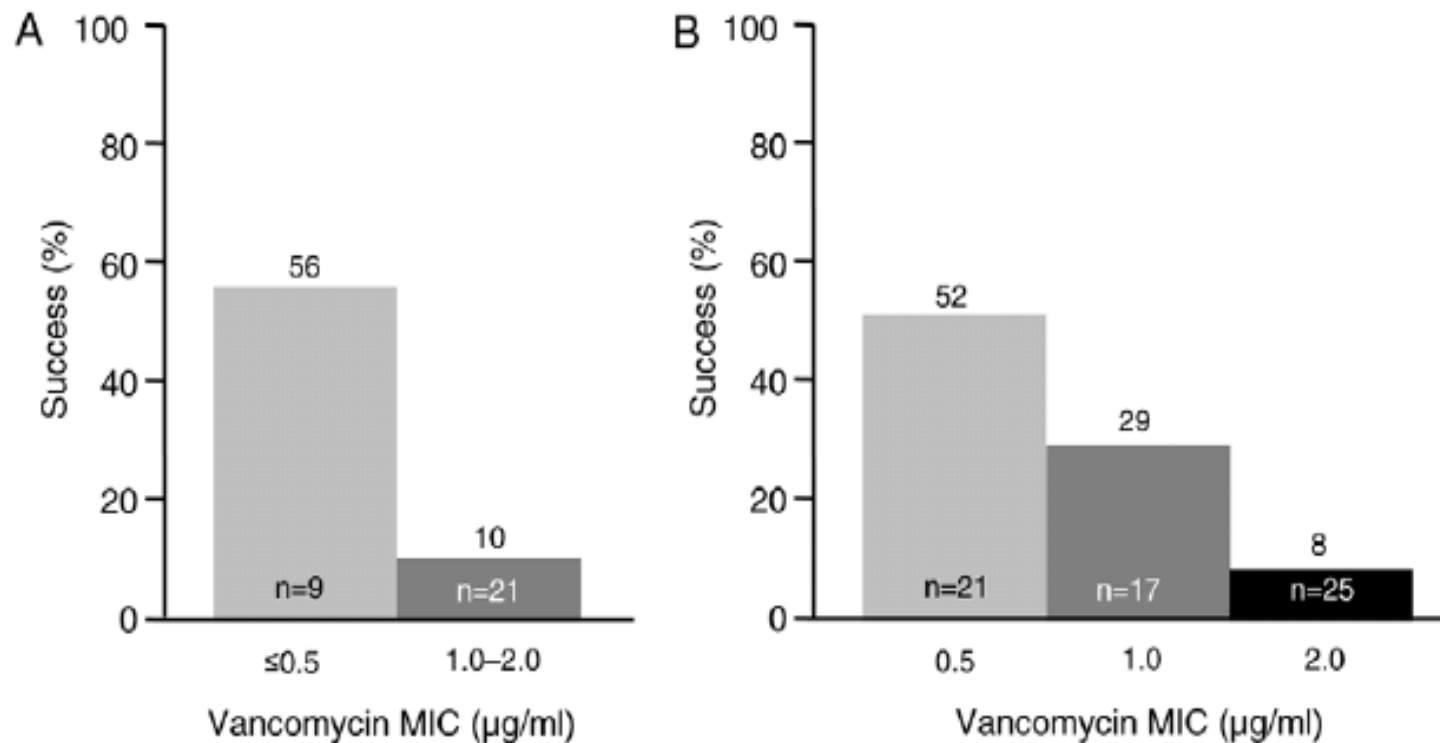


## Spremljanje terapevtskih koncentracij vankomicina

- Naraščanje MIK vankomicina za MRSA na  $> 1 \text{ mg/l}$
- Ob tem se zmanjšuje vrednost razmerja AUC/MIK
- Nujno potrebno vzdrževanje dovolj visokih serumskih koncentracij

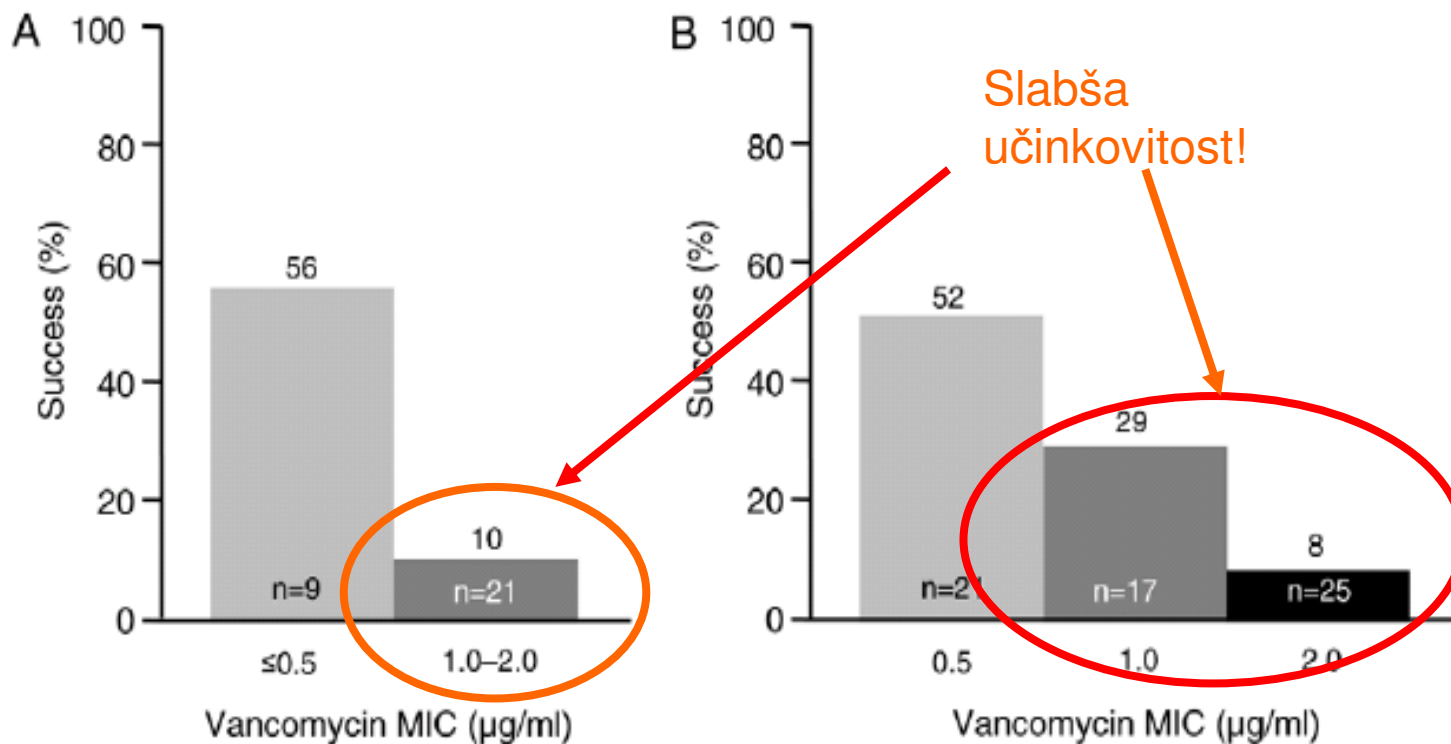
# Uspešnost terapije in MIK

*I.M. Gould/International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 1–9*



# Uspešnost terapije in MIK

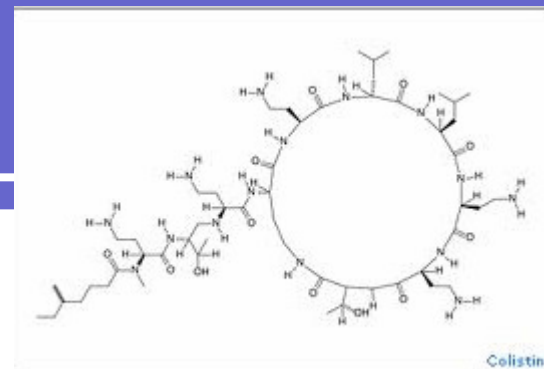
*I.M. Gould/International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 1–9*



# Priporočila za spremljanje serumske koncentracije vankomicina

- merimo  $C_{\min}^{ss}$  po 4. = tik pred 5. odmerkom (stacionarno stanje)
- ne merimo  $C_{\max}^{ss}$
- $C_{\min}^{ss} > 6.9 \mu\text{mol/l} \sim 7 \mu\text{mol/l}$
- pri hudih okužbah:  $C_{\min}^{ss} \geq 10.3 - 13.8 \mu\text{mol/L} \sim 10-14 \mu\text{mol/l}$
- odmerjanje 15-20 mg/kg na 8-12h (suha telesna masa)
- hude okužbe – obremenilni odmerek 25-30 mg/kg
- intermitentno = kontinuirano
- nefrotoksičnost:
  - tedensko določanje koncentracije pri stabilnih, sicer pogosteje

# Polimiksini



## Farmakokinetika.

- Polimiksini se zelo slabo absorbirajo po peroralni aplikaciji. Izločajo se skozi ledvice,

## Protimikrobni spekter.

- po Gramu gramnegativne bakterije: enterobakterije vključno s salmonelami in šigelami ter *Acinetobacter spp.* in *P. aeruginosa*.

## Klinična uporaba

- Klinično uporabljamo v zadnjem času predvsem kolistin za okužbe z večkratno odpornimi sevi *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp.* Možna je tudi topična uporaba za spiranje sečnega mehurja, za sterilizacijo črevesa in v obliki inhalacij.
- v južni Evropi uporabljajo kolistin pogosteje zaradi odpornosti bakterij proti vsem drugim antibiotikom, zato so se pojavili še proti kolistinu odporni sevi.

## Stranski učinki.

- nefrotoksičnost, zato se le redko uporabljajo sistemsko
- nevrološki stranski učinke npr. mišična šibkost, apnea, parestezije, vrtoglavica in nerazločen govor.

# Rifampicin

- **Farmakokinetika.**
- Dobra peroralna absorpcija
- Izločanje v žolč, nato zapade enterohepatični cirkulaciji (iz črevesa se ponovno absorbira, nato ponovno izloči).
  
- **Protimikrobni spekter.**
- Rifampicin je zelo širokospektralen antibiotik.
- Po Gramu pozitivne bakterije: stafilokoki, streptokoki, nekoliko manj enterokoki, *Bacillus* spp, listerija, nokardija, klostridiji.
- Po Gramu negativna bakterije: neiserije, *H. influenzae*, enterobakterije razen salmonel in šigel, tudi *P. aeruginosa* je odporen.
- legionele, *H. pylori* in bartonele.
- različne vrste mikobakterij,
- rikecije, klamidije in anaplazme, neglerije, lišmenije in plazmodije.

# Klinična uporaba rifampicina

- Rifampicin navadno uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili, deloma zaradi sinergističnega učinka, ki ni vedno dobro dokazan, predvsem pa zaradi hitrega razvoja odpornosti, če uporabljamo rifampicin kot monoterapijo
- tuberkuloza in okužbe z nekaterimi drugimi mikorbakterijami (z izoniazidom, pirazinamidom, etambutolom in drugimi protituberkuloznimi zdravili)
- lepra (z dapsonom in klofaziminom)
- hude stafilokokne okužbe (z vankomicinom in gentamicinom ali s ciprofloksacinom- okužbe umetnih sklepov)
- bruceloza (s tetraciklini, streptomycinom in/ali trimetoprimom s slufometoksazolom)
- preprečevanje meningitisa, ki ga povzročata *H. influenzae* in *N. meningitidis* (kot monoterapija)

## Součinkovanja in stranski učinki rifampicina

- hepatotoksičnost, zato je potrebno spremljati nivoje jetrnih encimov med terapijo
- oranžno obarvanje tekočin, tudi solzne tekočine
- indukcija jetrnih mikrosomalni encimov, kar povzroča zmanjšanje učinka varfarina, hormonskih kontraceptivov in glukokortikoidov in drugih zdravil, ki se metabolizirajo v jetrih s pomočjo družine encimov CYP 450
- gripi podobno stanje



# Vprašanja

- Kakšno malenkost lahko vprašate mene..
- Sicer priporočam:
  - [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)
  - [www.eudrapharm.eu](http://www.eudrapharm.eu)
  - Grayson LM, et al. Kucer's The Use of Antibiotics, ASM, April 2010
  - ...