

PREGLED PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN 1

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

Konflikt interesov

- ▶ Predavanja: Astellas, Krka, MSD, Pfizer
- ▶ Svetovalni odbor: MSD
- ▶ Delnice: Krka

POMEMBNO!!!

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

- ▶ Podrobnejše informacije
 - ▶ SMPC posameznega zdravila
 - ▶ www.zdravila.net
 - ▶ www.drugs.com



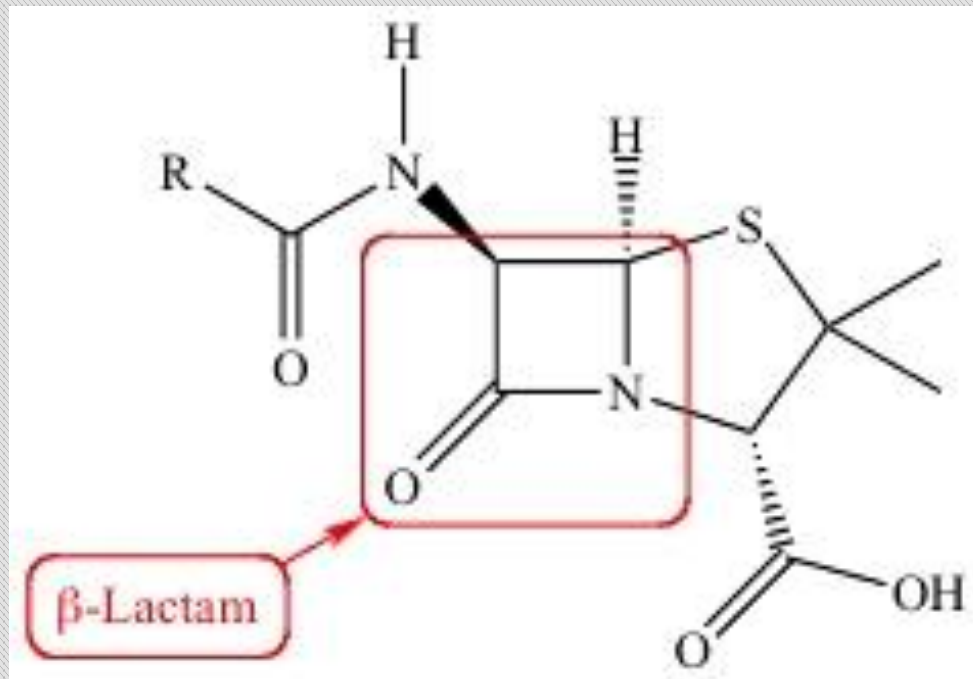
PREGLED

- ▶ **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

▶ Mehanizem delovanja:

- ▶ zaviranje delovanja PBP \Rightarrow ni prečnega povezovanja peptidoglikanov \Rightarrow motena sinteza bakterijske celične stene \Rightarrow avtoliza \Rightarrow propad bakterij

▶ Razvoj odpornosti

- ▶ betalaktamaze \Rightarrow razgradijo betalaktame
- ▶ sprememba vezavnega mesta na PBP \Rightarrow ne prepoznajo betalaktamov

▶ Učinkovitost odvisna od $\text{čas} > \text{MIK}$



PENICILINI

- ▶ **Naravni**
- ▶ **Polsintetični**
- ▶ **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

- ▶ 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



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 canimorsus*
 - ▶ *Eikenella corrodens*



Naravni penicilini

▶ Benzilpenicilin – penicilin G

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

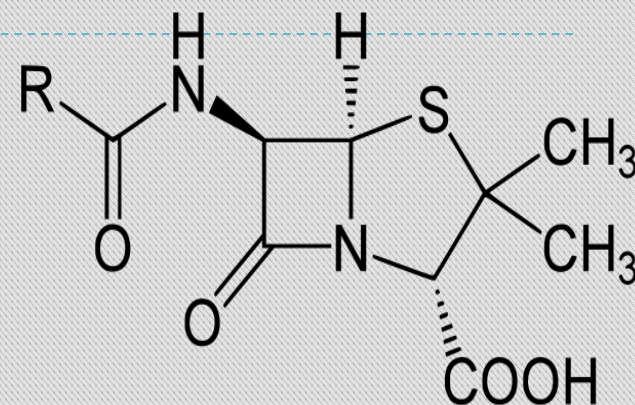
▶ parenteralno

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

▶ intramuskularna uporaba

▶ Fenoksimetilpenicilin – penicilin V (Ospen[®], Ibaden[®],)

▶ peroralno



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA PENICILIN

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i>				
Penicilin i.v.	100	0	0	1656
Penicilin p.o.	83	15	2	1510
<i>S. pyogenes</i>	100	0	0	1334
<i>S. aureus</i>	17	0	83	7135
<i>N. meningitidis</i>	75	25	0	8

Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013.pdf>



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

- ▶ **Stranski učinki**
 - ▶ 3 – 10% ljudi alergičnih na peniciline
 - ▶ izpuščaji
 - ▶ anafilaktična reakcija
 - ▶ 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

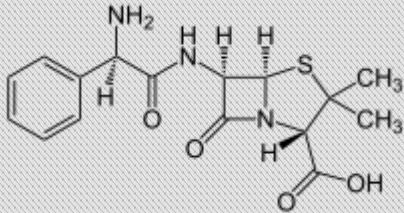
- ▶ Razpolovni čas: 1,3 ure
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpovedi
 - ▶ **NE** oblik s podaljšanim sproščanjem pri napredovali ledvični odpovedi
- ▶ Razporejanje
 - ▶ v večino organov in tkiv, slabo v OŽ razen ob okužbi



Aminopenicilini

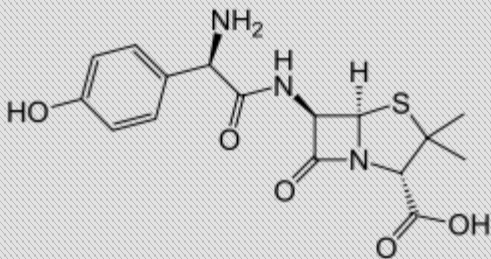
▶ **Ampicilin** (Pan-ampicilin[®], Standacillin[®],)

- ▶ parenteralno, peroralno



▶ **Amoksicilin** (Amoksicilin[®],
Amoxil[®], Hiconcil[®], Megamox[®], Ospamox[®])

- ▶ peroralno



▶ **Ampicilin/sulbaktam**

(Ampiplus[®], Unasyn[®])

- ▶ parenteralno

▶ **Amoksicilin/klavulanska
kislina** (Amoksiklav[®],

Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer[®],

Amoksicilin/klavulanska kislina Bluefish[®],

Augmentin[®], Amoksicilin/klavulanska kislina

Aurobindo[®], Betaklav[®], Klavocin[®], Mariklav[®])

- ▶ parenteralno, peroralno



Aminopenicilini

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



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA AMINOPENICILINE

ampicilin	S (%)	I(%)	R(%)	Št. izolatov
<i>E. coli</i> (ESBL)	49 (0)	2 (0)	49 (100)	13992 (1064)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0 (0)	2 (0)	98 (100)	3121 (568)
<i>H. influenzae</i>	81	1	13	1729
<i>E. faecalis</i>	99	0	1	5105
<i>E. faecium</i>	8	0	92	1344
<i>Salmonella</i> spp.	86	2	13	319
amp./sulbaktam				
<i>A. baumannii</i>	80	5	16	494
amoksi/klav.ksl				
<i>E. coli</i> (ESBL)	81 (23)	12 (47)	7 (30)	13992 (1064)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	76 (9)	11 (40)	13 (52)	3120 (568)
<i>H. influenzae</i>	93	0	7	1722

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 sečil povzročene z *Enterococcus faecalis*



Aminopenicilini

- ▶ **V kombinaciji z zaviralci betalaktamaz**
 - ▶ doma pridobljena pljučnica
 - ▶ zunajbolnišnične okužbe v trebušni votlini
 - ▶ ugrizne rane
 - ▶ zapletene okužbe sečil



Aminopenicilini

- ▶ **Stranski učinki**
 - ▶ podobni kot pri naravnih penicilinih
 - ▶ pogosteje driska
 - *Clostridium difficile*
 - ▶ **ampicilin**
 - ▶ Izpuščaj pri virusnih okužbah (EBV)



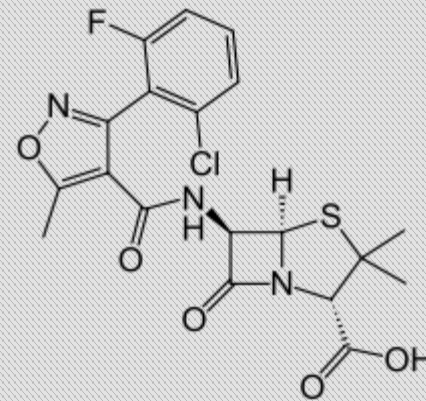
Protistafilokokni penicilini

- ▶ 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



Protistafilokokni penicilini

- ▶ Izoksazolilpenicilini: parenteralno in peroralno
 - ▶ kloksacilin (Anaclosil ®)
 - ▶ flukolksacilin (Flucolox ®)



Protistafilokokni penicilini

▶ Spekter delovanja

- ▶ stafilokoki

▶ Občutljivost

- ▶ oksacilin : S (%) 94 I (%) 0 R (%) 6 št.7137

▶ http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013_final.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

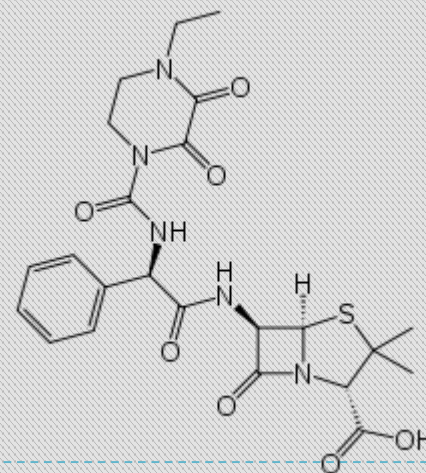
▶ Stranski učinki

- ▶ 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
- ▶ Nosečnost
 - ▶ skupina B
- ▶ Piperacilin
 - ▶ samo parenteralno



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



Ureidopenicilini

Spekter delovanja – piperacilin

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

Spekter delovanja – piperacilin/tazobaktam

(Piperacilin/tazobaktam Actavis[®], Piperacilin/tazobaktam Aurobindo[®], 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

- ▶ **Stranski učinki**
 - ▶ lokalne reakcije na mestu aplikacije
 - ▶ driska
 - ▶ *Clostridium difficile*
 - ▶ slabost, bruhanje
 - ▶ alergične reakcije
 - ▶ izpuščaj
 - ▶ anafilaktična reakcija
 - ▶ reverzibilna levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija
- ▶ **Lažno pozitiven izvid galaktomananskega testa**
 - ▶ Ne z novejšo tehnologijo



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!



PENICILINI – na kratko

▶ **Aminopenicilini**

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



PENICILINI – na kratko

- ▶ **Protistafilokoni penicilin**
 - ▶ zdravilo izbire za okužbe s stafilokoki, ki niso odporni proti meticilinu
 - ▶ 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 na *P. aeruginosa*
 - ▶ 4. generacija: združuje učinkovitost vseh prejšnjih generacij
 - ▶ 5. generacija: nekateri učinkoviti tudi proti MRSA
- ▶ NE delujejo na enterokoke!!!!
- ▶ Vplivajo na pojav sevov ESBL bakterij!!!



CEFALOSPORINI

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



CEFALOSPORINI

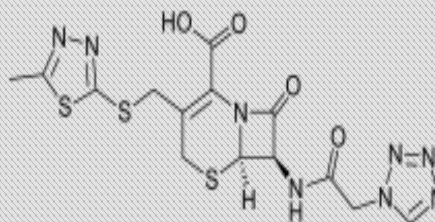
- ▶ Stranski učinki
 - ▶ preobčutljivostne reakcije (1- 3%)
 - ▶ **1 – 7 % z alergijo na peniciline tudi na cefalosporine – več 1. generacija**
 - ▶ **NE pri anafilaktični reakciji na peniciline**
 - ▶ tromboflebitis



Cefalosporini 1. generacije

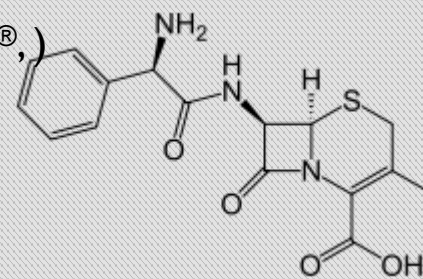
▶ Cefazolin (Cefamezin®)

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 2 uri



▶ Cefaleksin (Cefaleksin Pliva®, Ceporex®, Keflex®, Oracef®,)

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



Cefalosporini 1. generacije

▶ Spekter delovanja

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



Cefalosporini 1. generacije

▶ Uporaba

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

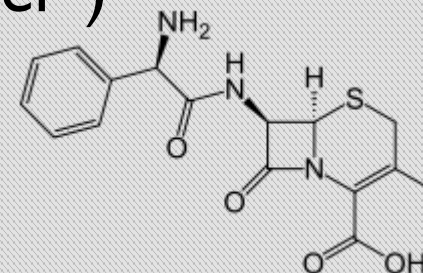
- ▶ Slovenija: trenutno ni registriranega peroralnega pripravka



Cefalosporini 2. generacije

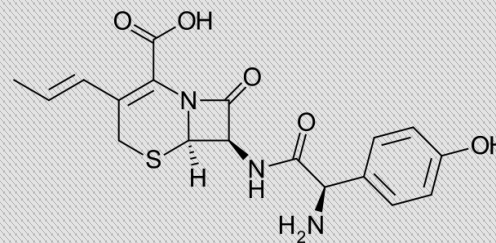
▶ Cefaklor (Ceclor[®], Cefaklor Medis[®], Taracef[®])

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



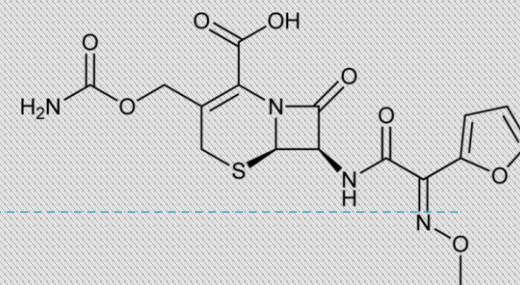
▶ Cefprozil (Cefzil[®])

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



▶ Cefuroksim (Aprokam[®], Zinacef[®], cefuroksim Alkaloid[®] in Actavis[®]/Zinnat[®], Ricefan,)

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



Cefalosporini 2. generacije

▶ Občutljivost

- ▶ streptokoki
- ▶ stafilokoki občutljivi na meticilin
- ▶ *Hemophilus influenzae*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ nekatere *Enterobacteriaceae*

- ▶ cefamicini dobro delujejo na vse ustne in večino črevesnih anaerobov



OBČUTLJIVOST SLOVENSКИH IZOLATOV NA CEFALOSPORINE 2. GENERACIJE

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>E. coli</i>				
cefuroksim i.v.	90	1	9	12887
cefuroksim p.o.	75	16	9	12745
<i>E. coli - ESBL</i>				
cefuroksim i.v.	0	1	99	993
cefuroksim p.o.	0	1	99	984
<i>K. pneumoniae</i>				
cefuroksim i.v.	78	2	20	2897
cefuroksim p.o.	65	15	20	2872
<i>K. pneumoniae - ESBL</i>				
cefuroksim i.v.	1	1	98	531
cefuroksim p.o.	0	1	99	524
<i>H. influenzae</i> cefuroksim	93	0	7	1654

Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013.pdf>

Cefalosporini 2. generacije

▶ Uporaba

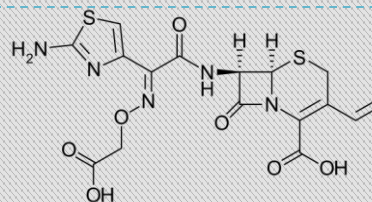
- ▶ cefaklor je zelo podoben peroralnim cefalosporinom prve generacije
 - ▶ okužbe dihal (slabo proti *H. influenzae*)
 - ▶ okužbe sečil (povzročitelji odporni proti drugim antibiotikom)
- ▶ cefprozil
 - ▶ okužbe dihal
 - ▶ okužbe kože in mehkih tkiv ali podkožja.
 - ▶ nezapletene okužbe sečil
- ▶ cefuroksim v peroralni ali parenteralni obliki
 - ▶ zdravilo druge izbire pri okužbah dihal namesto penicilinskih antibiotikov
 - ▶ okužbe sečil



Cefalosporini 3. generacije

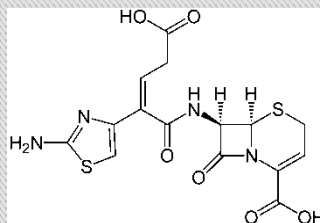
- ▶ **Cefiksim (Pancef®)**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 3 – 4 ure



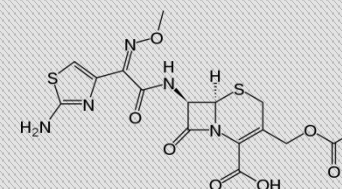
- ▶ **Ceftibuten (Cedax®)**

- ▶ peroralno
- ▶ razpolovni čas: 2,4



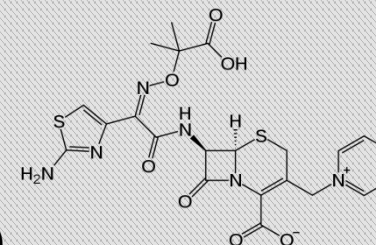
- ▶ **Cefotaksim (Alatcef®, Cefotaksim Lek®, Macrocef®)**

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



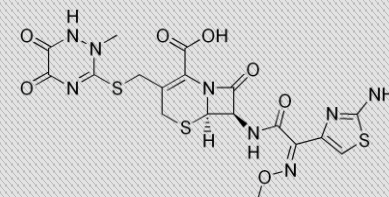
- ▶ **Ceftazidim (Ceftazidim Kabi®, Ceftazidim Mylan®, Mirocef®)**

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



- ▶ **Ceftriakson (Altaxon®, Ceftriakson Lek®, Lendacin®, Olicef®)**

- ▶ parenteralno
- ▶ razpolovni čas: 8 ur



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 (slabše kot 1. in 2. generacija)
- ▶ *Hemophilus 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



Občutljivost slovenskih izolatov na cefalosporine 3. generacije

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. pneumoniae</i> cefotaksim	98	2	0	1448
<i>N. meningitidis</i> cefotaksim/ceftriakson	100	0	0	8
<i>N. gonorrhoeae</i> ceftriakson	100	0	0	73
<i>H. Influenzae</i> cefotaksim	100	0	0	1389
<i>E. coli</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	91 (0)	0 (3)	9 (97)	13992(1063)
<i>E. coli</i> (ESBL) ceftazidim	94 (39)	2 (20)	4(41)	13992 (1002)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL) cefotaksim/ceftriakson	81(1)	0 (0)	9 (99)	3120 (567)
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)ceftazidim	83 (7)	2 (10)	15 (83)	2969 (525)
<i>Salmonella</i> spp.	100	0	0	318
<i>P. aeruginosa</i> ceftazidim	94	2	4	3853

Cefalosporini 3. generacije

▶ Uporaba

▶ cefiksim in ceftibuten

- ▶ za zdravljenje okužb zgornjih in spodnjih dihal po nadaljevanju bolnišničnega zdravljenja,
- ▶ usmerjeno po antibiogramu
- ▶ okužbe sečil povzročene z odpornimi sevi
- ▶ nezapletene gonokokne okužbe (cefiksim S 88% R 13%, N°48) http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/novo_bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2012_final.pdf

▶ hude zunajbolnišnične okužbe

▶ ceftriakson in cefotaksim

- ▶ huda doma pridobljena pljučnica
- ▶ sepsa
- ▶ gnojni meningitis

▶ ceftriakson

- ▶ diseminirana zgodnja in kasna lymška borelioza

▶ ceftazidim (+ avibaktam)

- ▶ bolnišnične okužbe, kjer sumimo ali dokažemo *P. aeruginosa* (ESBL in CR)



Cefalosporini 3. generacije

- ▶ **Specifični stranski učinki**

- ▶ ceftriakson

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



Cefalosporini 4. in 5. generacije

4. generacija

- ▶ **Cefepim** (Cefepim Kabi,[®] Maxipime[®])
 - ▶ parenteralno
 - ▶ razpolovni čas: 2 uri
- ▶ **Občutljivost:**
 - ▶ *P. aeruginosa* **S (%) 95, I (%) 3, R (%) 2 Št. izolatov: 3774**
 - ▶ Vir: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz/files/bakterijska-obcutljivost-v-sloveniji-2013.pdf>
- ▶ **Uporaba**
 - ▶ hude bolnišnične okužbe
 - ▶ febrilna nevtropenija

5. generacija

- ▶ **Ceftarolin fosamil** (Zinforo[®])
 - ▶ podoben spekter delovanja kot 4. generacija + MRSA!!!
 - ▶ parenteralno
 - ▶ NE proti *P. aeruginosa*
- ▶ **Ceftolozan/tazobaktam** (Zerbaxa[®])
 - ▶ predvsem G-, vključno z ESBL, nekateri CR
 - ▶ NE MRSA



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ Cefalosporini I. generacije

- ▶ delujejo predvsem na grampozitivne 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 zunajbolnišnične po Gramu - bakterije
- ▶ kot zamenjava za peniciline pri preobčutljivih bolnikih
- ▶ zdravljenje 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)
- ▶ zdravila izbire za izkustveno zdravljenje zunajbolnišnične sepse in hude zunajbolnišnične pljučnice, nadaljevanje bolnišničnega zdravljenja
- ▶ cefalosporinie 3. generacije s protipsevdomonasnim delovanjem: zdravljenje febrilne nevtropenije, hude bolnišnične okužbe



CEFALOSPORINI – na kratko

▶ Cefalosporini 4. generacija

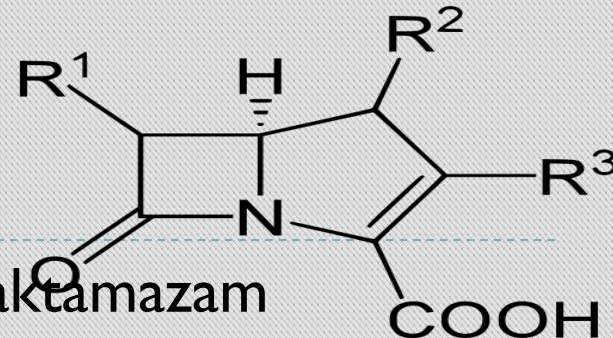
- ▶ učinkoviti proti po Gramu + kokom in po Gramu - bakterijam vključno s *P. aeruginosa*
- ▶ za zdravljenje najhujših bolnišničnih okužb, febrilne nevtropenije

▶ Cefalosporini 5. generacije

- ▶ Podoben spekter kot 4. generacija
 - ▶ razen *P. aeruginosa* + MRSA (ceftarolin)
 - Doma pridobljena pljučnica
 - Bolnišnična pljučnica brez VAP
 - Zapletene okužbe kože in podkožja
 - ▶ ESBL in MDR *P. aeruginosa* (ceftolozan)
 - Zapletene okužbe sečil
 - Zapletene okužbe v trebuhu



KARBAPENEMI



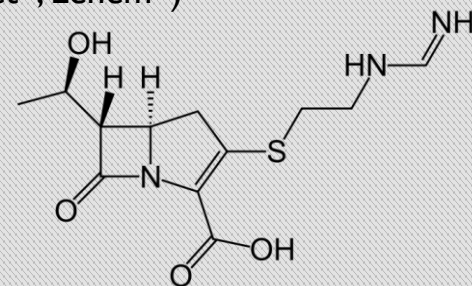
- ▶ Struktura omogoča odpornost proti betalaktamazam
- ▶ Baktericidno
- ▶ Najširši spekter delovanja med betalaktamskimi antibiotiki
- ▶ Samo parenteralna oblika
- ▶ Izločanje: preko ledvic
 - ▶ prilagajanje pri ledvični odpoved
- ▶ Razporeditev: urin, sputum, plevralan tekočina, kosti, delno tudi v OŽ
- ▶ Stranski učinki
 - ▶ podobni kot pri ostalih betalaktamskih antibiotikih
 - ▶ generalizirani krči
 - ▶ okvara OŽ
 - ▶ ledvična odpoved (kopičenje)
 - ▶ najpogosteje imipenem



KARBAPENEMI

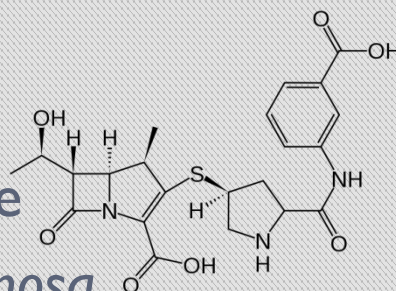
▶ **Imipenem** (Imipene/cilastatin Actavis[®], Imipene/cilastatin Hospira[®], Conet[®], Lenem[®])

- ▶ razpolovni čas: 1 ura



▶ **Ertapenem** (Invanz[®])

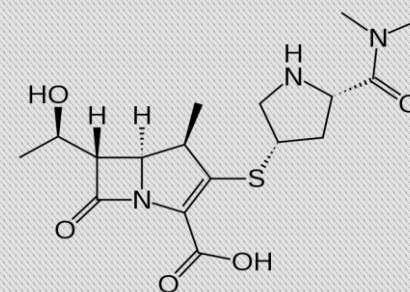
- ▶ razpolovni čas: 4 ure
- ▶ ne deluje na *P.aeruginosa*



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

Meropenem Hospira[®], Meropenem Kabi[®], Meropenem Lek[®],
Meropenem Polfa Lodž[®].)

- ▶ 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, meropenem in doripenem

- ▶ najhujše bolnišnične okužbe



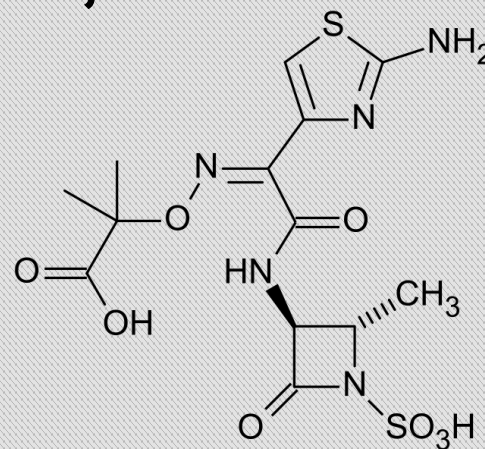
KARBAPENEMI – na kratko

- ▶ zelo širokspektralni antibiotiki, delujejo na po Gramu + koke, po Gramu - bacile, anaerobe, z izjemo ertapenema tudi na *P. aeruginosa*
- ▶ najhujše bolnišnične okužbe, predvsem tiste, ki jih povzroča mešana bakterijska flora
- ▶ med stranskimi učinki izstopajo epileptični krči



MONOBKTAMI

- ▶ Samo na po Gramu negativne bakterije
- ▶ Samo en predstavnik
 - ▶ aztreonam (Azactam®)
 - ▶ 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
- ▶ Uporaba
 - ▶ zapletene bolnišnične okužbe povzročene z odpornimi sevi
 - ▶ huda alergija na penicilin



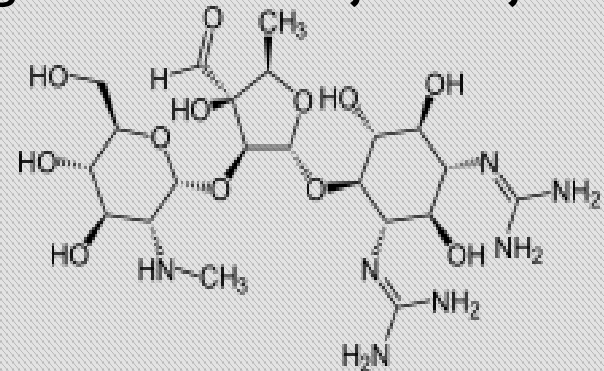
MONOBAKTAMI – na kratko

- ▶ delujejo le na po Gramu - bakterije
- ▶ majhna verjetnost navzkrižnih alergijskih reakcij z drugimi betalaktamskimi antibiotiki



AMINOGLIKOZIDI

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



- ▶ Mehanizem delovanje: ni povsem jasno
 - ▶ zavirajo sintezo beljakovin
 - ▶ motijo preverjanje pravilnosti sinteze ⇒ 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)



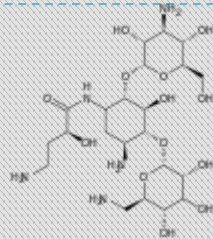
AMINOGLIKOZIDI

- ▶ 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



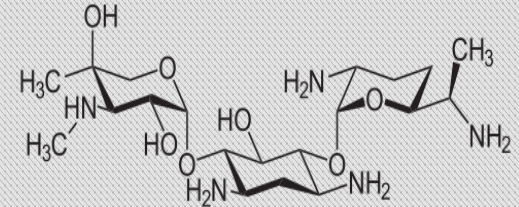
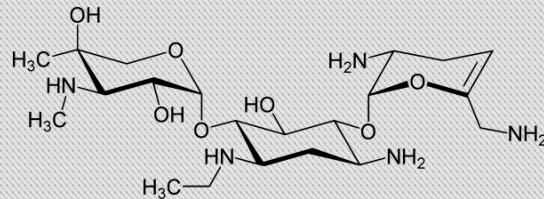
AMINOGLIKOZIDI

▶ Amikacin

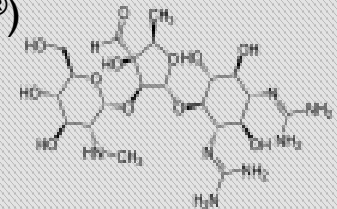


▶ Gentamicin (Garamycin®, Gentamicin B. Braun®, Gentamicin Krka®, Gentamicin Lek®)

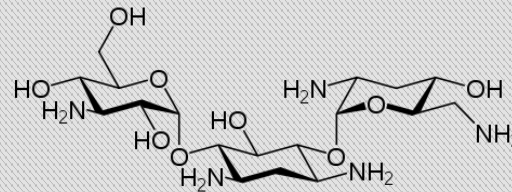
▶ Netilmicin



▶ Streptomycin (Strepto-FATOL®, Strepto-HAEFA®, Streptomycin sulfat®)



▶ Tobramycin (Gernebicin®, Tobramycin®)



AMINOGLIKOZIDI

▶ Spekter delovanja

▶ po Gramu negativne bakterije

- ▶ enterobakterije

- ▶ *P. aeruginosa*

- ▶ *Acinetobacter* spp.

- ▶ *Yersinia* spp.

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

▶ *S. aureus* občutljiv na meticilin

▶ znotrajcelične bakterije

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



Občutljivost slovenskih izolatov na aminoglikozide

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>S. aureus</i> gentamicin*	95	0	5	6665
<i>S. aureus</i> - MRSA gentamicin*	79	0	21	370
<i>E. coli</i> gentamicin	92	0	8	13993
<i>E. coli</i> amikacin	99	1	0	10905
<i>E. coli</i> - ESBL gentamicin	51	0	49	1064
<i>E. coli</i> - ESBL amikacin	95	3	2	1007

* Ne samostojno

Občutljivost slovenskih izolatov na aminoglikozide

	S (%)	I (%)	R (%)	Št. izolatov
<i>K. pneumoniae</i> gentamicin	90	0	10	3121
<i>K. pneumoniae</i> amikacin	98	1	1	2768
<i>K. pneumoniae</i> - ESBL gentamicin	53	1	46	568
<i>K. pneumoniae</i> - ESBL amikacin	96	3	1	542
<i>P. aeruginosa</i> gentamicin	91	3	6	3853
<i>P. aeruginosa</i> amikacin	94	1	4	3647

AMINOGLIKOZIDI

- ▶ **Uporaba – najpogosteje v kombinacijah!**
 - ▶ okužb v trebušni votlini (+ zdravila, ki delujejo na anaerobe)
 - ▶ streptokokni in enterokokni endokarditis (+ pencilin)
 - ▶ 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
 - ▶ izjemi: enterokokni endokarditis, nosečnice



AMINOGLIKOZIDI

▶ Stranski učinki

▶ najbolj toksična protimikrobna zdravila

▶ ledvice

- ▶ kombinacija z drugimi nefrotoksičnimi zdravili
- ▶ potencialno reverzibilno
- ▶ hipotenzija
- ▶ starost
- ▶ sladkorna bolezen

▶ uho

- ▶ ireverzibilna okvara
- ▶ sluh
- ▶ ravnotežje



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

