

Antibiotiki 2.del

Kristina Nadrah

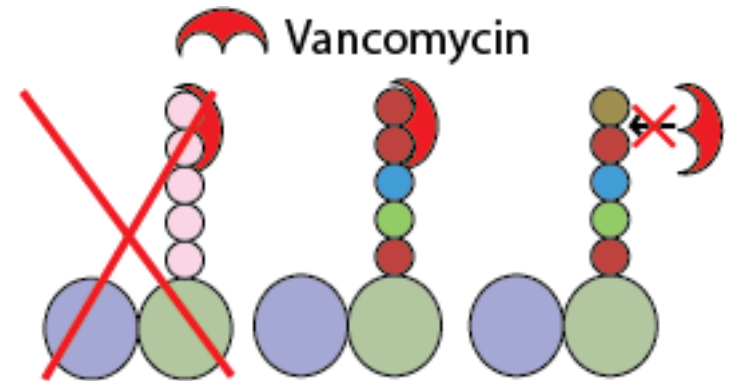
Klinika za infekcijske bolezni UKC Ljubljana

Vsebina

- Glikopeptidi in lipoglikopeptidi
- Makrolidi
- Ketolidi in linkozamidi
- Oxazolidinoni
- Tetraciklini
- Najpomembnejše predstavniki
- Mehanizem
- Spekter delovanja
- Uporaba
- Farmakokinetika
- Posebna opozorila

Glikopeptidi

- Vankomicin
- Teikoplanin
- Dalbavacin, oritavacin, telavacin



- Mehanizem delovanja: inhibicija sinteze celične stene preko vezave na D-Ala-D-Ala konec

Glikopeptidi - spekter

- G + bakterije:
 - Stafilokoki
 - Streptokoki
 - Enterokoki
 - Bacillus spp.
 - Corynebacterium spp.
 - Clostridium spp.

Glikolipopeptidi-farmakokinetika

- Vankomicin:

- $t_{1/2}$ 6h
- Slaba p.o. absorpcija
- Prehaja skozi vnete meninge
- Izloča se skozi ledvice, zato prirejanje odmerka pri ↓GF
- Optimalna C_{\min} 10-20 mg/l (=7-14 $\mu\text{mol/l}$)

- Teikoplanin

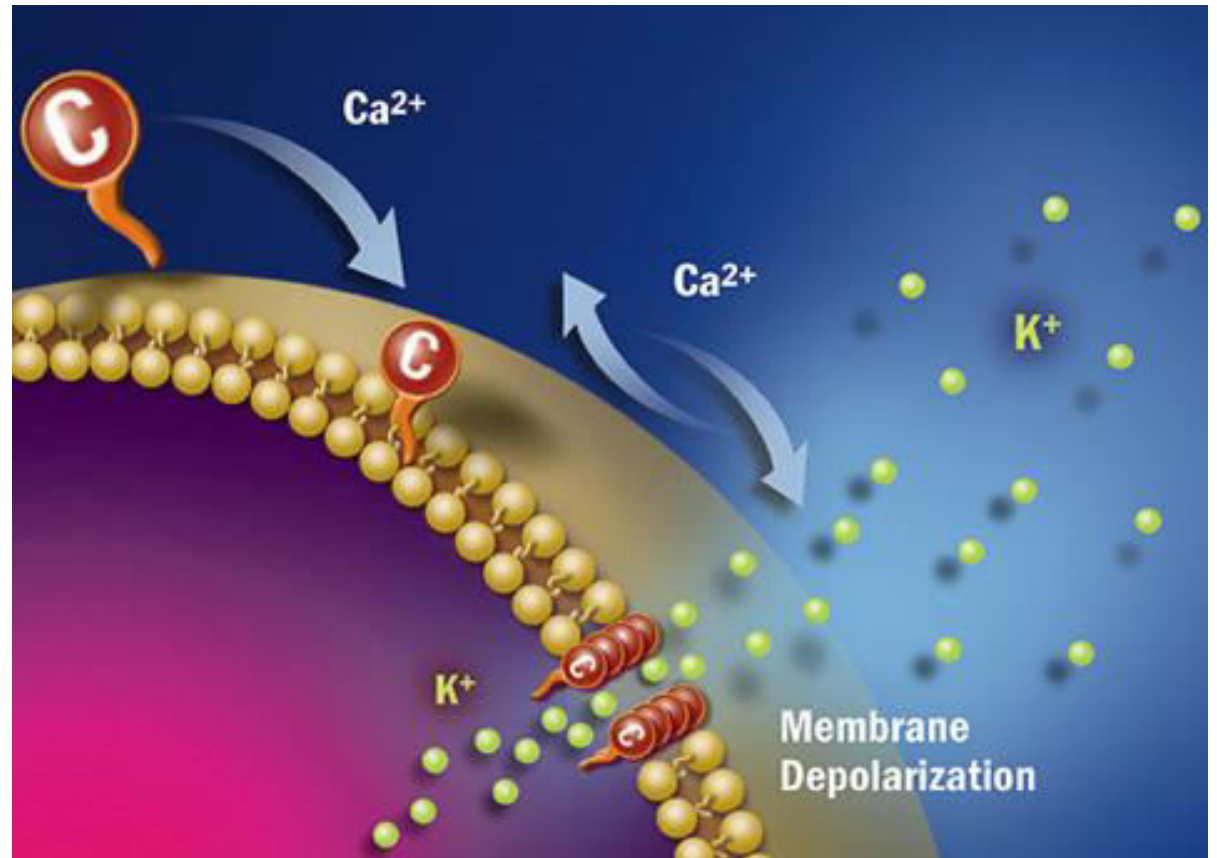
- $t_{1/2}$ 100h
- Prirejanje odmerka pri ↓GF

Glikopeptidi - opozorila

- Prehitra infuzija vankomicina – red man sindrom
- Ototoksičnost
- Nefrotoksičnost
- Drug fever
- Alergija

Lipopeptidi

- Daptomicin
- Mehanizem delovanja:
 - vezava na membrano,
 - depolarizacija,
 - izguba membranskega potenciala
- Inaktivira ga pljučni surfaktant



Lipopeptidi – spekter in indikacije

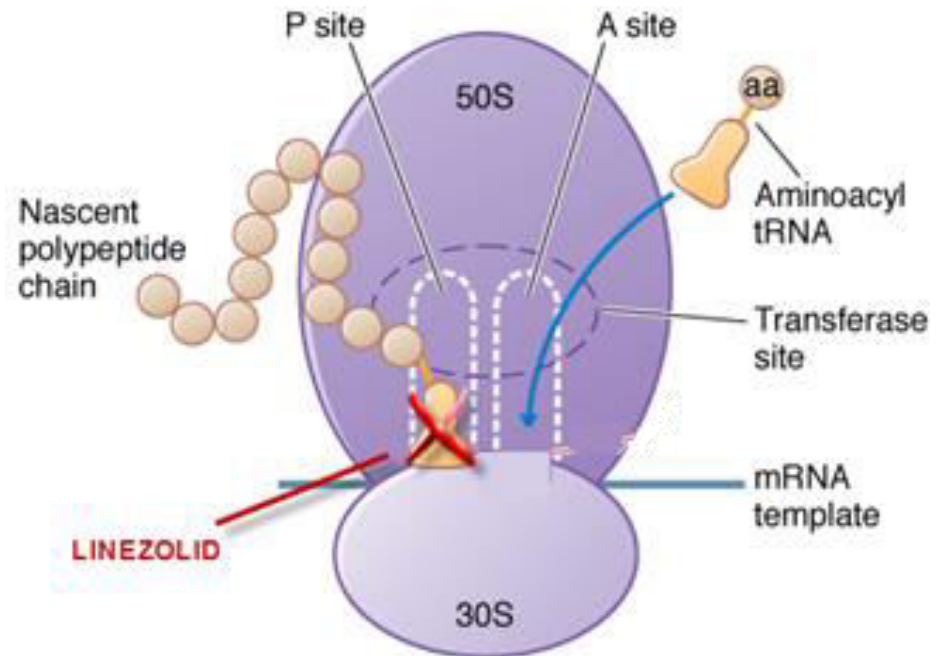
- Baktericiden
- Deluje proti aerobnim, fakultativnim in anaerobnim G+ bakterijam:
 - Stafilokoki
 - Streptokoki
 - *E. faecalis*, *E. faecium*
 - *Corynebacterium* spp.
 - Peptostreptokoki in propionibakterije
- Uporaba za okužbe kože in mehkih tkiv, bakteremije, manj podatkov za IE.
- Pljučnice NE zdravimo z daptomicinom

Lipopeptidi – farmakokinetika in opozorila

- $t_{1/2}$ 8-9h
- Izločanje 80% skozi ledvice
- Renalno prilagajanje pri GF < 30ml/min, aplikacija po HD
- Direktna toksičnost za mišice –spremljanje CK
- Možnost eozinofilne pljučnice
- Periferna nevropatija

Oxazolidinoni

- Linezolid
- Tedizolid



- Mehanizem delovanja:
 - Vezava na P mesto 50S podenote ribosoma – prepreči začetek sinteze proteinov
 - Bakteriostatsično delovanje

Oxazolidinoni – spekter in indikacije

- Stafilokoki:
- Streptokoki:
- Enterokoki
- Uporaba:
 - okužbe kože, mehkih tkiv
 - pljučnica (linezolid)
- Odsvetovano za nevtropenične bolnike ali bakteremije/IE

Oxazolidinoni - farmakokinetika

Linezolid

- Absorpcija p.o. 100%
- $t_{1/2}$ 4-6h
- Odmerek 600 mg/12h
- Metabolizem z neencimsko oksidacijo
- Eliminacija 80% preko seča
- Prilagajanje pri \downarrow GF ni potrebno
- Odstrani se z dializo (odmerek po HD!)

Tedizolid

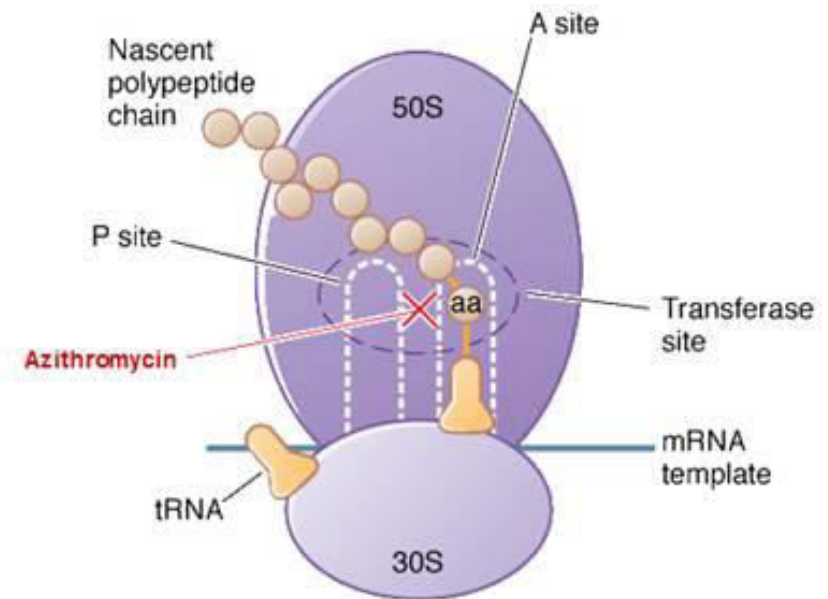
- Absorpcija p.o. 90%
- $t_{1/2}$ 12h
- Odmerek 200 mg/dan
- Metabolizem s konjugacijo s sulfatom
- Eliminacija 80% preko GIT
- Prilagajanje pri \downarrow GF ni potrebno
- Ne odstrani se z dializo

Oxazolidinoni – opozorila

- Supresija kostnega mozga
- Optična in periferna nevropatija (preko 28 dni)
- Laktacidoza
- Zvišane transaminaze
- *C. difficile* kolitis
- serotoninski sindrom
 - interakcije s TCA, SSRI, MAO inhibitorji, in triptanov
 - zmedenost, delirij, nemir, tremor, rdečica, potenje, hiperpireksija
- previdnost pri sočasni uporabi simpatomimetikov (RR)

Makrolidi

- Eritromicin
- Azitromicin
- Klaritromicin
- Midekamicin, miokamicin (otroci, za okužbe dihal, malo vpliva na odpornost)
- josamicin
- roksitromicin
- spiramicin (toksoplazmoza)
- **Mehanizem:**
 - Vezava na 50S podenoto ribosoma
 - Inhibicija translukacije
 - Bakteriostatični, pri visokih koncentracijah baktericidni



Makrolidi - spekter

- Streptokoki
 - *S. pneumoniae*: odpornih sevov 23% (I.2015)
 - *S. pyogenes* –porast števila odpornih sevov (2% R, I.2015)
- Stafilokoki – hiter razvoj odpornosti - **ne uporabljamo**
- *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*
- *Helicobacter pylori*
- *Bordetella pertussis*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Campylobacter jejuni*
- Atipične mikobakterije (**klaritromicin**)

Makrolidi - uporaba

- Okužbe dihal
 - (vnetje obnosnih votlin, vnetje žrela, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, pljučnica) pri bolnikih, preobčutljivih za betalaktamske antibiotike
 - atipične pljučnice
- Oslovski kašelj
- Spolno prenosljive okužbe
 - nespecifičen uretritis
 - genitalne in očesne okužbe s *C. trachomatis*
- Okužbe s *Helicobacter pylori*
- Okužbe z atipičnimi mikobakterijami
 - *Mycobacterium avium* intracellulare complex (klaritromicin)
- Izkustveno/usmerjeno zdravljenje akutne driske (indikacije!)
 - Okužbe s *Campylobacter jejuni*
- Zgodnje oblike lymške borelioze

Makrolidi- farmakokinetika

- **Eritromicin**

- $t_{1/2}$: 1,6 h
- Izločanje preko žolča

- **Azitromicin**

- $t_{1/2}$: 40 - 68 h
- Izločanje preko žolča

- **Klaritromicin**

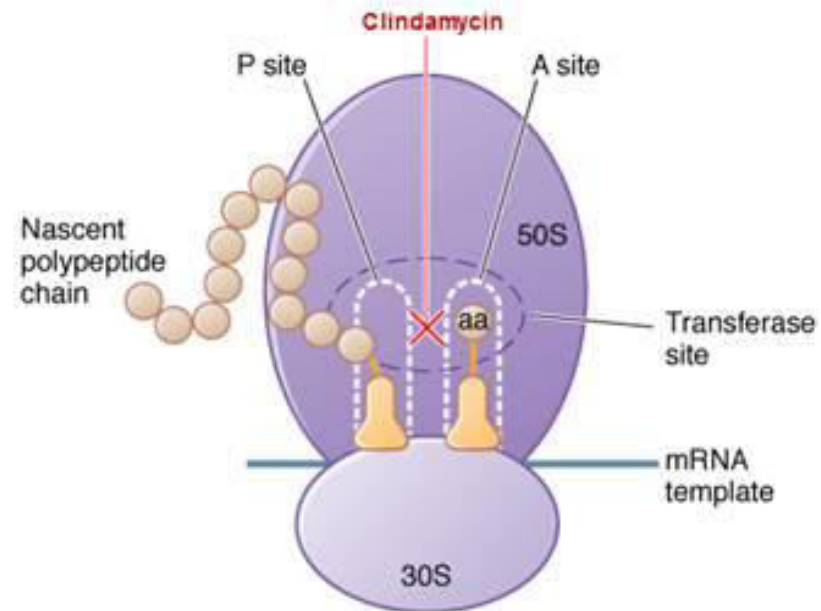
- Le peroralno
- $t_{1/2}$: 3 – 7 h
- Hrana izboljša absorpcijo
- Izločanje preko žolča in ledvic

Makrolidi - opozorila

- Eritromicin
 - Holestatski hepatitis
 - Prehodna izguba sluha
 - Aritmije, podaljšanje QT in ventrikularna tahikardija
- Eritromicin in klaritromicin
 - inhibirata jetrni metabolni encim CYP3A4
 - zveča učinek digoksina, teofilina, ciklosporina, kortiksteroidov, varfarina, nekaterih antiepileptikov in drugih zdravil s skupnim mehanizmom presnove.
- Azitromicin
 - Podaljšana QT doba

Linkozamidi

- Klindamicin



- Mehanizem delovanja

- Vezava na 23S del 50S podenote bakterijskega ribosoma – moti nastanek iniciacijskega kompleksa in translokacijo aminoacilne skupine

Linkozamidi - spekter

- G+ bakterije
 - *S. aureus*
 - *S. pyogenes*
 - drugi streptokoki
- Po G+ in G- anaerobi (razen *C. difficile*)
 - *Bacteroides spp.* (l.2015 15% R)
- *Toxoplasma gondii*
- Nekatere vrste plazmodijev
- *Pneumocystis jirovecii*

Linkozamidi - uporaba

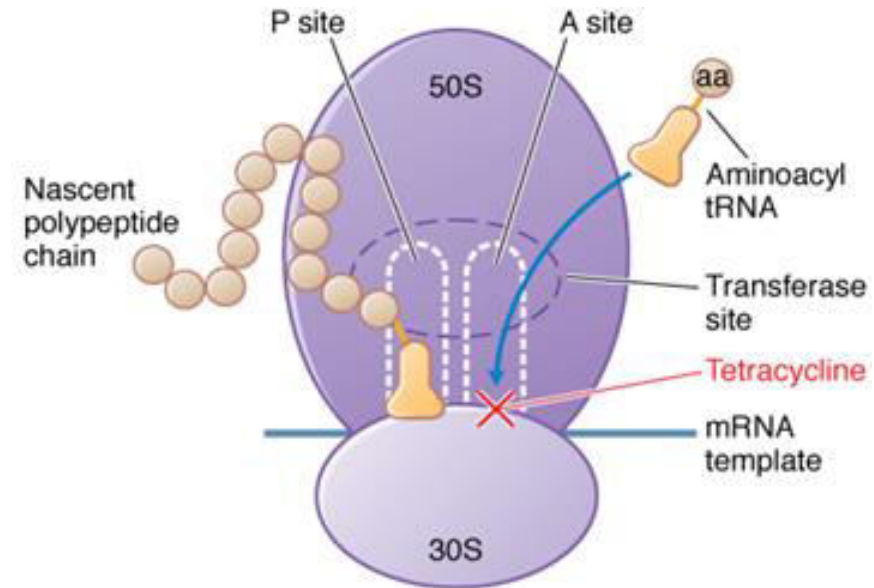
- Okužbe kosti in mehkih tkiv
 - kronične razjede in diabetično stopalo (v kombinacijah)
- Mešane okužbe v trebušni votlini (v kombinacijah)
- Mešane okužbe notranjih rodil (v kombinacijah)
- Okužbe v ustni votlini
- Aspiracijska pljučnica, nekrozantna pljučnica, pljučni absces
- V kombinaciji s kininom
 - Falciparum malarija
 - Babezioza
- Druga možnost za toksoplazmozo in druge parazitoze (izjemoma)

Linkozamidi – farmakokinetika in opozorila

- Bakteriostatičen
- $t_{1/2}$ 2,9 h
- Metabolizem v jetrih
- Izloča se preko žolča
- *C. difficile* driska
- Hepatitis
- Izpuščaji
- Kovinski okus

Tetraciklini

- Doksiciklin
- Minociklin
- Tigeciklin (glicilciklin)



- Mehanizem delovanja: vezava na 30S in prepreči dostop aminoacil-t RNA do akceptorskega mesta

Tetraciklini - spekter

- G+ koki, G- bacili
- vibriji, nekatere mikobakterije, borelije, leptospire, klamidije, rikecije, anaplazme in brucele
- tigecklin in minociklin:
 - MRSA, VRE, ESBL, na nekatere seve *Acinetobacter spp.* in *Stenotrophomonas maltophilia*, anaerobi (ne pa *Pseudomonas aeruginosa*!)
- Uporaba:
 - **doksiciklin**: atipična pljučnica, spolno prenosljive okužbe s klamidijami vključno z vnetji v mali medenici, rikecioze, anaplazmoza in vročica Q, lymška borelioza
 - **tigecklin**: okužbe kože in mehkih tkiv ter okužbe v trebušni votlini, ne za hudo bolne! Podoben spekter tudi minociklin.

Tetraciklini - farmakokinetika

- peroralno absorpcijo zavrejo dvovalentni kationi (mleko, mineralni pripravki, antacidi) - 2 h razmak
- zelo dobra porazdelitev, tudi v CŽS (za tigeciklin nejasno)
- presnavljanje preko jeter
- ne prirejamo odmerkov pri ↓GF
- $t_{1/2}$:
 - doksiciklin 16-22h;
 - tigeciklin variabilno, komplicirana kinetika, v povpr. 42h;
 - minociklin 12-16 h

Tetraciklini - opozorila

- Součinkovanja z zdravili, ki se presnavljajo preko jeter
- 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
- Izogibanje soncu - fotosenzibilizacija