

Pregled ambulantno predpisovanih antibiotikov III

Dr. Kristina Nadrah, dr.med., mag.farm.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Vsebina

- Makrolidi
- Linkozamidi
- Tetraciklini
- Glikopeptidi
- Lipopeptidi
- Oksazolidinoni

Mehanizem delovanja

Skupina	Primer	Mehanizem
Glikopeptidi	vankomicin	Inhibicija sinteze celične stene preko vezave na D-Ala-D-Ala konec
Lipopeptidi	daptomicin	Vezava na membrano, depolarizacija, izguba membranskega potenciala
Makrolidi	azitromicin	Vezava na 50S podenoto ribosoma in inhibicija translokacije
Linkozamidi	klindamicin	Vezava na 23S del 50S podenote bakterijskega ribosoma – moti nastanek iniciacijskega kompleksa in translokacijo aminoacilne skupine
Tetraciklini	doksiciklin	Vezava na 30S in prepreči dostop aminoacil-t RNA do akceptorskega mesta
Oksazolidinoni	linezolid	Vezava na P mesto 50S podenote ribosoma – prepreči začetek sinteze proteinov

Makrolidi

- Azitromicin
- Klaritromicin
- Eritromicin
- Midekamicin
 - (otroci, za okužbe dihal, malo vpliva na odpornost)
 - miokamicin (enak midekamicinu, v suspenziji)
- Spiramicin (toksoplazmoza)

Makrolidi – okužbe dihal

- **Okužbe dihal pri preobčutljivosti na betalaktame:**
 - vnetje obnosnih votlin, žrela,
 - akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa
 - pljučnica
 - pnevmokok: (pri otrocih R tudi 43%!)
 - *H. influenzae* in *M. catarrhalis*
- **Oslovski kašelj** (*Bordetella pertussis*)
- **Atipične pljučnice** (klamidije, mikoplazma, legionela)

Makrolidi – ostale okužbe

- Nespecifični **uretritis**, uretritis povzročen z *Ureaplasma urealyticum* (azitromicin)
- Okužbe s *Helicobacter pylori* (klaritromicin)
- Okužbe z **atipičnimi mikobakterijami**, zlasti *Mycobacterium avium* intracellulare complex (klaritromicin)
- Izkustveno zdravljenje **akutne driske** (indikacija!)
- Okužbe s *Campylobacter jejuni* (eritromicin, azitromicin)
- Zgodnja oblika **lymske borelioze** (azitromicin)
- Genitalne in očesne okužbe s *C. trachomatis*

Makrolidi - farmakokinetika

- 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

- Eritromicin

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

Makrolidi - opozorila

- Eritromicin
 - Holestatski hepatitis
 - Prehodna izguba sluha
 - Aritmije, **podaljšanje QT dobe** in ventrikularna tahikardija
- Eritromicin in klaritromicin
 - **inhibirata** jetrni metabolni encim **CYP3A4**
 - zvečata učinek zdravil s skupnim mehanizmom presnove (digoksin, teofilin, ciklosporin, kortiksteroidi, varfarin, antiepileptiki).
- Azitromicin
 - **Podaljšana QT doba**, aritmije, nenadna srčna smrt

Makrolidi - opozorila

- nosečnice:
 - eritromicin estolat kontraindiciran (hepatotoksičnost)
 - ni dobrih podatkov
 - uporabimo le, če korist odtehta tveganje

Klindamicin - spekter

- G+ bakterije
 - *S. aureus*
 - *S. pyogenes*
 - Drugi streptokoki
- Po G+ in G- anaerobi (razen *C. difficile*)
 - *Bacteroides spp.* v zadnjem času pri nas precej odporni
- *Toxoplasma gondii*
- Nekatero vrsto plazmodijev
- *Pneumocystis jirovecii* (v kombinacijah)

Klindamicin - uporaba

- Mešane okužbe kožnih razjed in diabetično stopalo (+ antibiotiki, ki delujejo na G- bakterije)
- mešane okužbe v trebušni votlini področju notranjih rodil (+ antibiotiki, ki delujejo na G- bacile)
- Okužbe kosti in mehkih tkiv
- 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)

Klindamicin - opozorila

- Pojav ***C. difficile driske in zapletov*** (*psevdomembranski kolitis, toksični megakolon*)
- Hepatitis
- Izpuščaji
- Kovinski okus
- nosečnice: le če korist odtehta tveganje
 - 2. in 3.trimester: ni bilo več malformacij
 - 1.trimester: ni podatkov

Tetraciklini – uporaba in spekter

- Spekter:

- G+ koki, G- bacili
- vibriji, 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*!)

- Uporaba - doksiciklin:

- Atipična pljučnica
- Spolno prenosljive okužbe s klamidijami (tudi vnetje v mali medenici)
- Rikecioze
- Anaplazmoza
- Vročica Q
- Lymska borelioza

Tetraciklini – farmakokinetika

- Peroralno **absorpcijo zavrejo divalentni kationi** (mleko, mineralni pripravki, antacidi) - 2 h razmak
- Presnavljanje preko jeter – možne interakcije, okvara jeter
- Prirejanje odmerkov pri ledvični odpovedi ni potrebno
- $t_{1/2}$: doksiciklin 16-22h

Tetraciklini – opozorila

- Prebavne motnje
- Pseudotumor cerebri
- Nalaganje v kosti in zobe:
 - **odsvetujemo pri otrocih do 8. leta**
 - **odsvetujemo v nosečnosti (D)**
- Izogibanje soncu - **fotosenzibilizacija**



Občutljivost v Sloveniji I.2016

	eritromicin	klindamicin	tetraciklin	vankomicin
<i>S. pneumoniae</i>	79,7	87,9	83,5	100
<i>S. aureus</i>	87,6	88,9	97,3	100
<i>S. pyogenes</i>	95,7	96,8	94,6	100
<i>H. influenzae</i>	/	/	98,8	/
<i>M. catarrhalis</i>	97	/	99	/

% občutljivih sevov

Bolnišnični antibiotiki z delovanjem na G+

Glikopeptidi	Vankomicin Teikoplanin	i.v. in p.o. Absorbpcija p.o. slaba
Lipopeptidi	Daptomicin	i.v. Inaktivira ga pljučni surfaktant Toksičen za mišice – CK! Eozinofilna pljučnica Periferna nevropatija
Oksazolidinoni	Linezolid Tedizolid	i.v. in p.o.

Glikopeptidi

- Vankomicin, teikoplanin
- Spekter: G + bakterije:
 - i.v.: Stafilokoki, streptokoki, enterokoki, Bacillus spp., Corynebacterium spp.
 - p.o.: Clostridium difficile (vankomicin)
- Farmakokinetika:
 - Slaba p.o. absorpcija – možnost zdravljenja klostridijske driske brez sistemskih učinkov (vankomicin)
 - Nefrotoksičnost po i.v. aplikaciji ob sočasnih nefrotoksičnih
 - Izločanje skozi ledvice

Glikopeptidi - opozorila

- prehitra infuzija vankomicina (<1h) povzroči sproščanje histamina -> rdečica (sindrom rdečega moža), hipotenzija, oteženo dihanje, srbenje...
- nefrotoksičnost, ototoksičnost (?)
- Spremembe krvne slike
 - levkopenija, anemija, trombocitopenija
- nosečnice: le če korist odtehta tveganje

Oksazolidinoni – spekter, uporaba

- Linezolid, tedizolid
- Spekter:
 - Stafilokoki (tudi MRSA)
 - Streptokoki
 - Enterococcus faecalis in faecium (tudi VRE)
- Uporaba:
 - okužbe kože, mehkih tkiv (linezolid, tedizolid)
 - pljučnica (linezolid)
- NE: za nevtropenične bolnike ali bakteremije/infekcijski endokarditis

Oksazolidinoni - farmakokinetika

Linezolid

- Absorpcija p.o. 100%
- $t_{1/2}$ 4-6h
- Odmerek 600 mg/12h
- 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
- Eliminacija 80% preko GIT
- Prilagajanje pri \downarrow GF ni potrebno
- Ne odstrani se z dializo

Oksazolidinoni - opozorila

- Zavira kostni mozeg
- Periferna in optična nevropatija (dolgotrajna terapija - nad 28 dni)
- Laktacidoza
- Prehaja v mleko
- Uporaba odsvetovana pri nosečnicah – pri živalih reproduktivna toksičnost
- Interakcije:
 - deluje podobno kot MAO-I (izogibanje hrani s tiraminom npr. sir)
 - ob sočasni uporabi SSRI, lahko serotoninski sindrom.