

# Antibiotiki 2.del

Kristina Nadrah

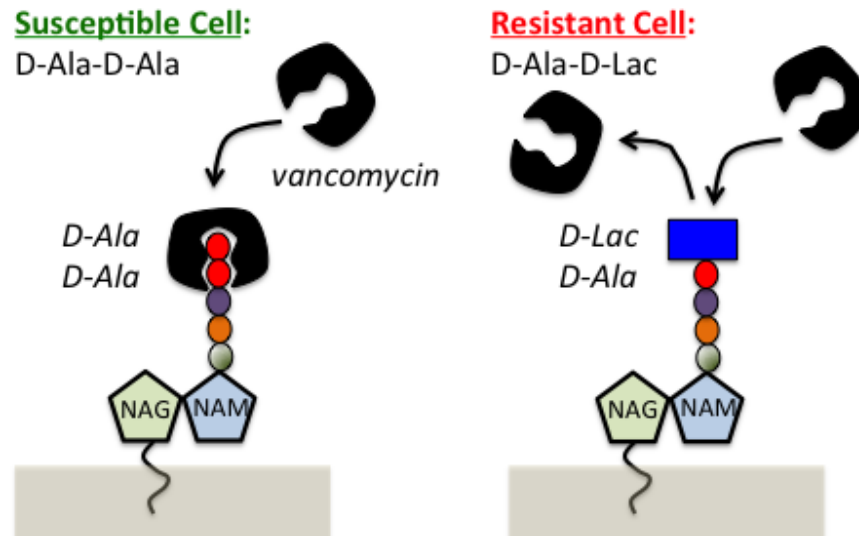
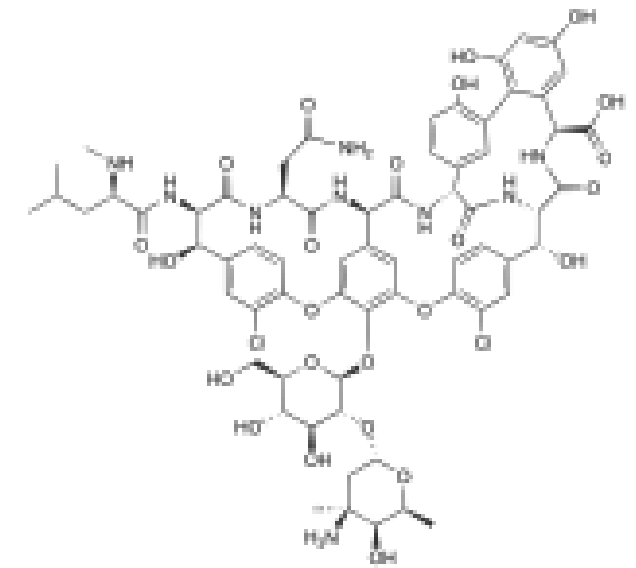
Klinika za infekcijske bolezni UKC Ljubljana

# Vsebina

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

# Glikopeptidi

- Vankomicin, teikoplanin
- Izpeljanke: glikolipopeptidi
- Mehanizem: inhibicija sinteze celične stene
  - vezava D-Ala-D-Ala



# Glikopeptidi – spekter in občutljivost

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

	% S (VAN)
<i>S. aureus</i>	100
MRSA	100
<i>S. pneumoniae</i>	100
<i>S. pyogenes</i>	100
<i>S. agalactiae</i>	100
<i>E. faecalis</i>	100
<i>E. faecium</i>	99,4

# Glikolipopeptidi-farmakokinetika

- Vankomicin:

- $t_{1/2}$  6-8h
- Slaba p.o. absorpcija
- Prehaja skozi vnete meninge
- Izločanje skozi ledvice -> prirejanje odmerka pri  $\downarrow$ GF
- TDM:  $C_{\min}$  10-20 mg/l (=7-14  $\mu\text{mol/l}$ ) do MIK 1(SA) --->  $\text{AUC}_{24}:\text{MIK} \geq 400 \text{ mg}^*\text{h/ml}$

- Teikoplanin

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

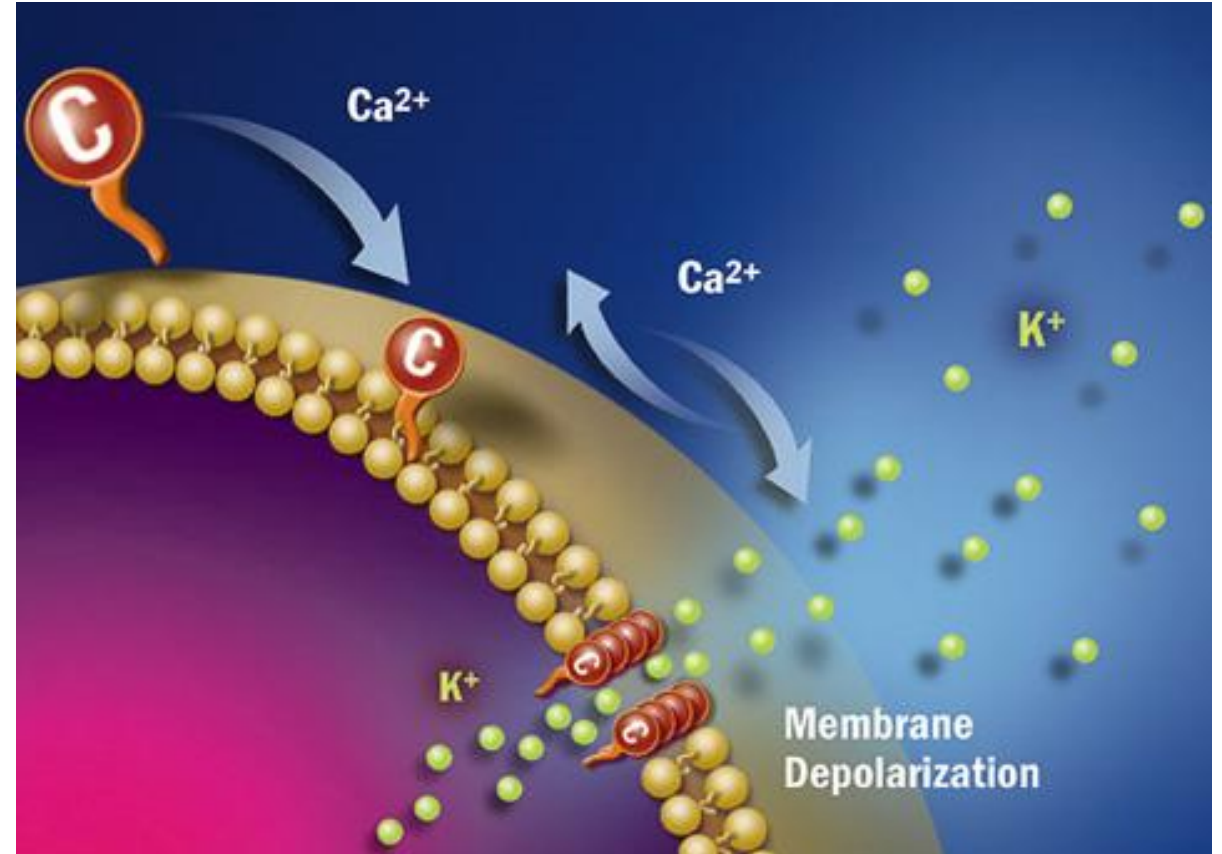
# Glikopeptidi - opozorila

- Prehitra infuzija vankomicina – red man sindrom
- Ototoksičnost (zelo visoke koncentracije)
- Nefrotoksičnost
  - običajno visoke koncentracije, komorbidnosti, in sočasno zdravljenje z nefrotoksini
- Z zdravili povzročena vročina, krvne diskrazije (levkopenija...), preobčutljivostne reakcije



# Lipopeptidi - Daptomicin

- Mehanizem:
  - 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, bakteriemije, IE (L in D):
  - višji odmerki pri težjih okužbah 8-12 mg/kg/dan, sicer 4-6 mg/kg/dan
- Pljučnice NE! zdravimo z daptomicinom

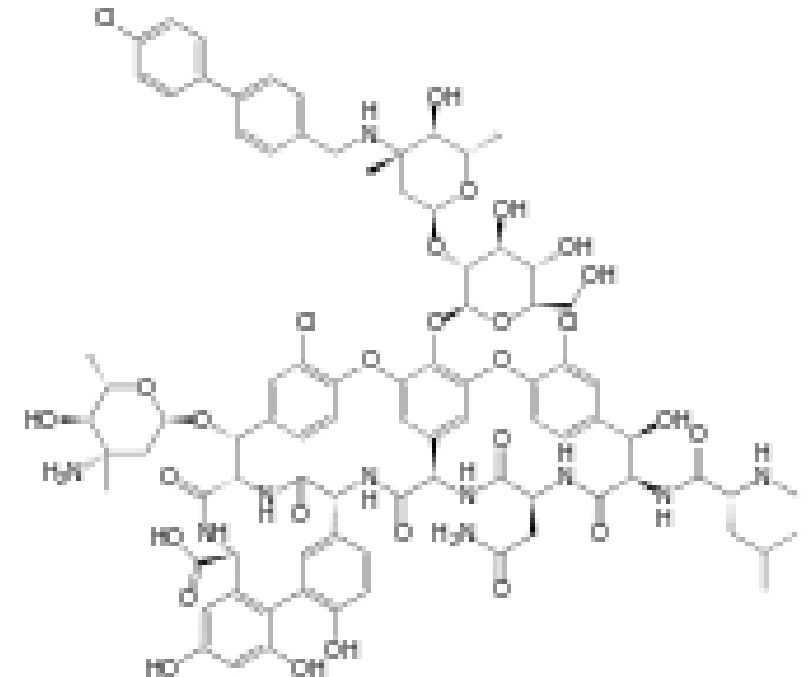


# Lipopeptidi – farmakokinetika in opozorila

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

# Glikolipopeptidi - oritavancin

- Mehanizem: zavira sintezo celične stene in poveča permeabilnost membrane
- Spekter: stafilokoki, streptokoki, enterokoki (S van)
- $t_{1/2}$  245h
- Odmerjanje: 1,2g 1x i.v. (teče vsaj 3h – red man)
- Ledvična insuficienca:
  - ogf<30 ni preizkušeno, HD ne odstrani
- Registriran za okužbe kože in mehkih tkiv
- Vpliva na teste koagulacije:
  - aPTČ 5 dni, PČ do 12h, D-dimer 72h
- Več osteomielitisov? – potrebno skrbno sledenje!
- Šibek vpliv na Cy P450



# Glikolipopeptidi - telavancin

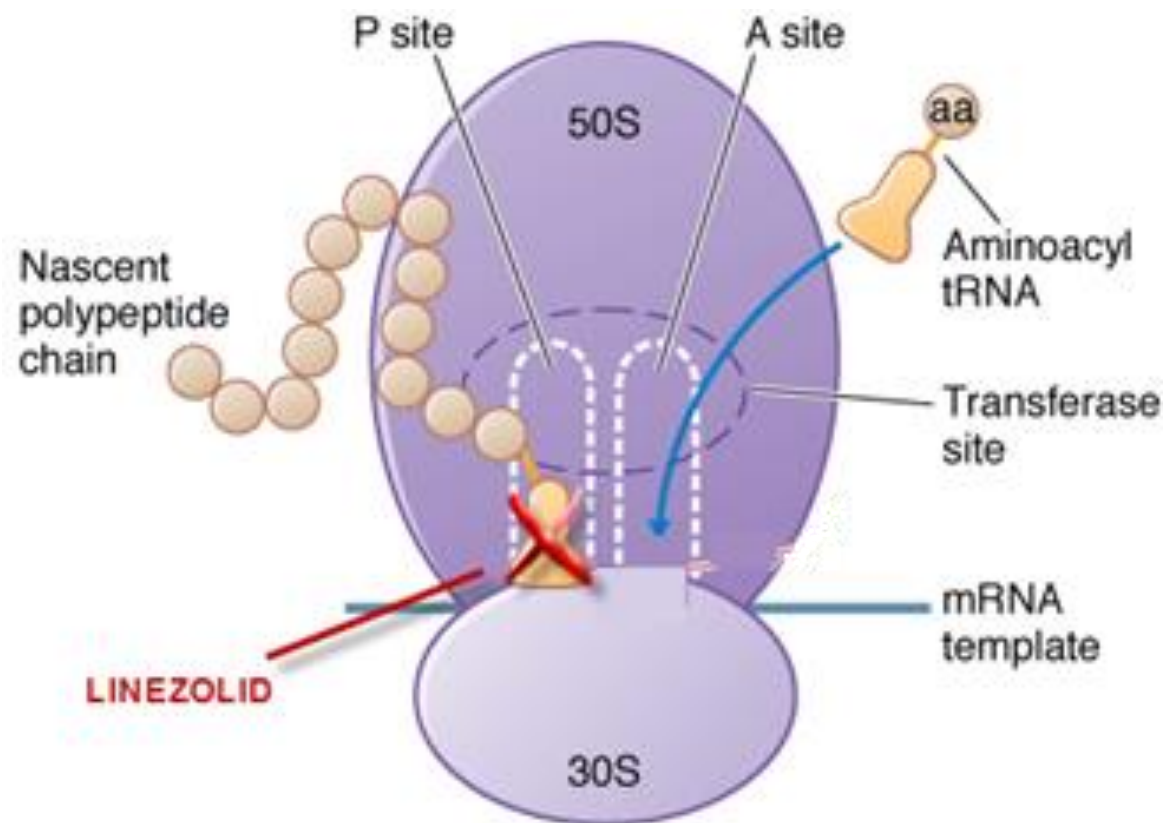
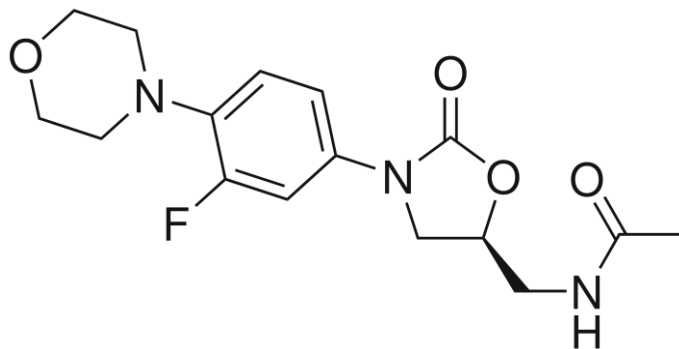
- Mehanizem: Zavira sintezo celične stene, poveča permeabilnost membrane
- Spekter: stafilokoki, streptokoki, enterokoki (S van)
- Odmerjanje: 10 mg/kg/d (teče vsaj 1h – red man)
- Izločanje skozi ledvice:
  - Prilagajanje pri ledvični insuficienci (ogf < 50)
  - Spremljanje ledvične funkcije na 2 dni
  - Bolniki z ogf < 50 – višja smrtnost -> le če korist odtehta tveganje
- Nefrotoksičen
- Registriran za okužbe kože in mehkih tkiv in HAP/VAP
- Podaljša QT dobo
- Vpliva na teste koagulacije
  - aPTČ 18h

# Glikolipopeptidi - dalbavancin

- Mehanizem: zavira sintezo celične stene
- Spekter: stafilokoki, streptokoki, enterokoki (S van)
- $t_{1/2}$  346h
- Izločanje skozi ledvice
  - prilagajanje pri  $ogf < 30$ , HD: brez prilagajanja
- Odmerjanje: 1,5g 1x i.v. ali 1g i.v., nato 2.teden 0,5g i.v. (teče 30 min)
- Registriran za okužbe kože in mehkih tkiv
  - (NE: IE, bakteremije)

# Oxazolidinoni

- Linezolid
- Tedizolid
- Mehanizem:
  - Zavirajo sintezo proteinov
  - Bakteriohistatični



# Oxazolidinoni – spekter, indikacije, farmakokinetika

- Stafilokoki, streptokoki, enterokoki
- Uporaba:
  - okužbe kože, mehkih tkiv
  - pljučnica (linezolid)
- NE za nevtropenične bolnike ali bakteremije/IE

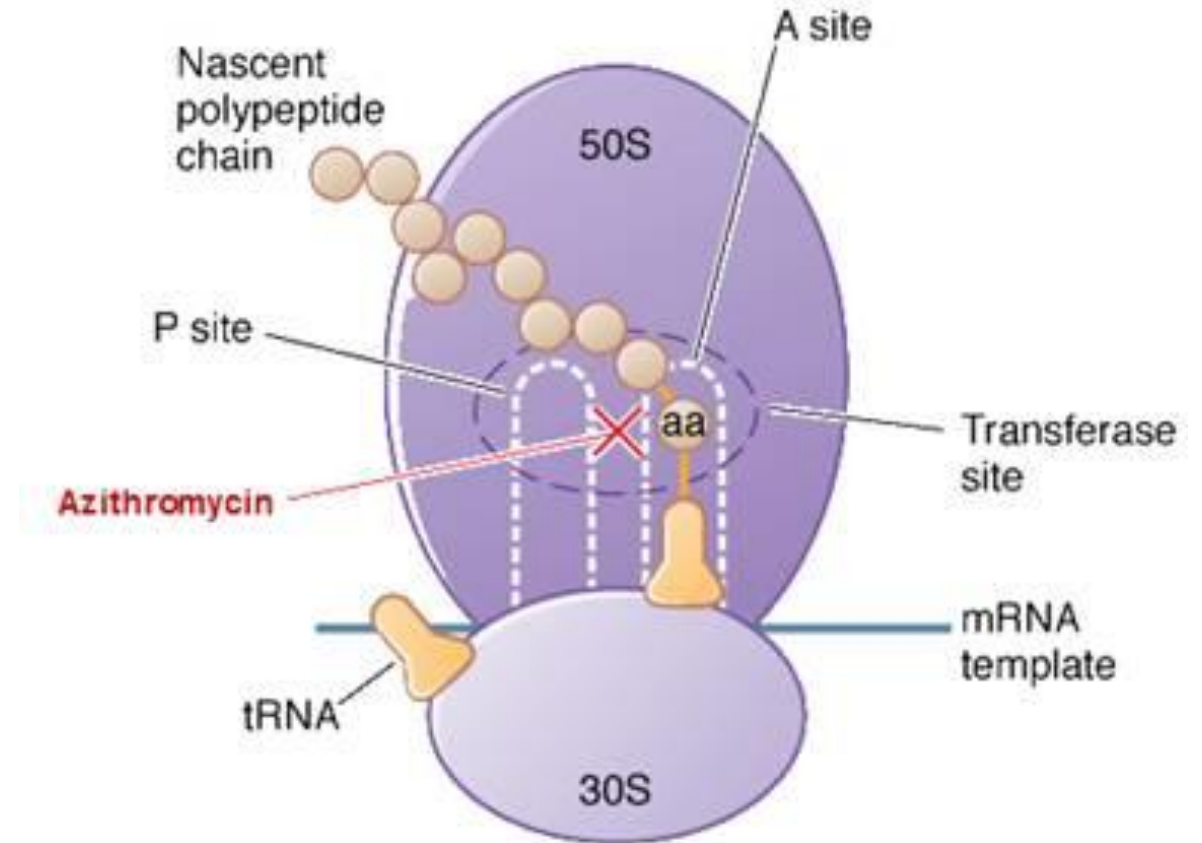
	Linezolid	Tedizolid
<b>Absorpcija p.o.</b>	100%	90%
<b>t<sub>1/2</sub></b>	4-6h	12h
<b>odmerek</b>	600 mg/12h	200 mg/24h
<b>izločanje</b>	80 % seč	80 % GIT
<b>prilagajanje pri ledvični insuficienci</b>	NE	NE
<b>HD</b>	Odstrani se s HD (odmerek po HD!)	Ne odstrani se s HD

# Oxazolidinoni – opozorila

- **Supresija kostnega mozga (preko 28 dni)**
- 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), josamicin
- Roksitromicin, spiramicin (toksoplazmoza)
- **Mehanizem:**
  - Zavirajo sintezo proteinov
  - Bakteriohistični





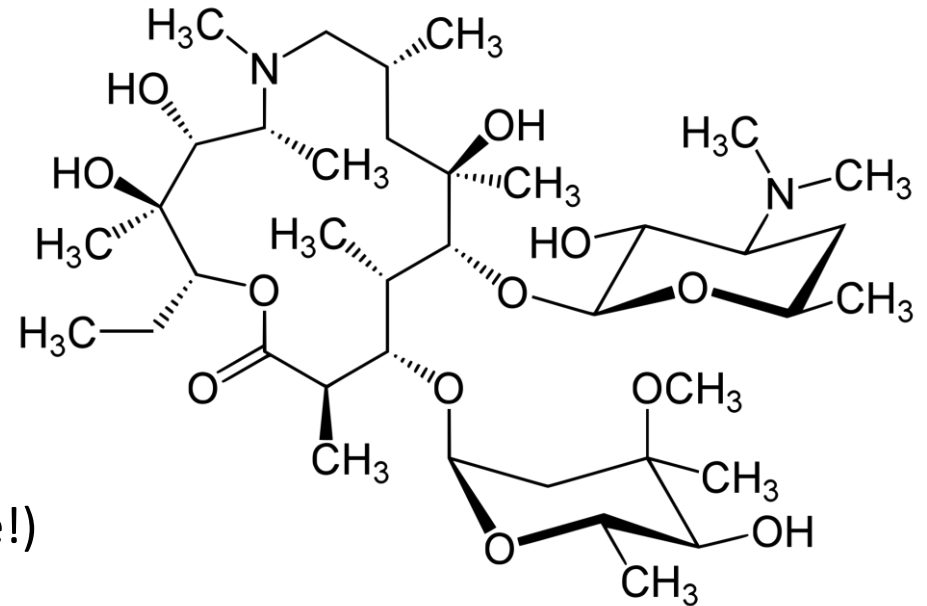
# Makrolidi – spekter in občutljivost

- Streptokoki
  - *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*
- Stafilokoki – hiter razvoj odpornosti
- *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*
- *M. catarrhalis*
- *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae* (v kombinaciji zaradi R)
- *H. pylori*
- *B. pertussis*
- *B. burgdorferi*
- *C. jejuni*
- Atipične mikobakterije (***klaritromicin***)

	% S (ERI)
S. aureus	88,6
MRSA	24,7
S. pneumoniae	82,1
S. pyogenes	94,2
S. agalactiae	77,1
N. gonorrhoeae	92,5
C. jejuni	99,7
C. coli	96,4
M. catarrhalis	97

# 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 očne okužbe s *C. trachomatis*
- Okužbe s *Helicobacter pylori*
- Okužbe z atipičnimi mikobakterijami
  - *Mycobacterium avium* intracellulare complex (klaritromicin)
- Izkušveno/usmerjeno zdravljenje akutne driske (indikacije!)
  - Okužbe s *Campylobacter jejuni*
- Zgodnje oblike lymške borelioze



# Makrolidi- farmakokinetika, opozorila

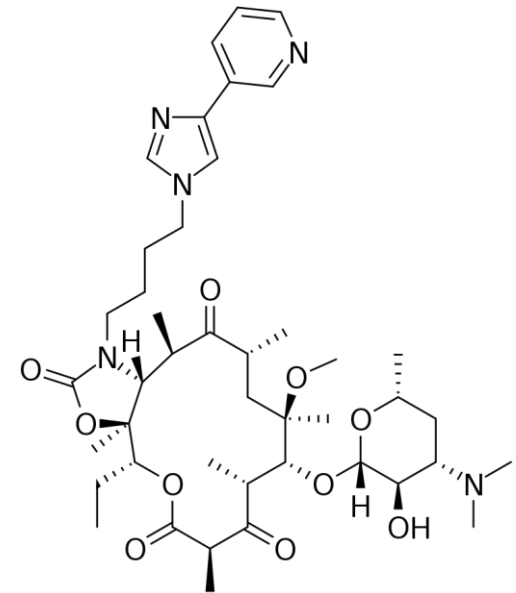
	eritromicin	azitromicin	klaritromicin
aplikacija	i.v., p.o. (ester)	i.v., p.o.	p.o.
$t_{1/2}$	1,6 h	40 - 68 h	3 - 7 h
izločanje	žolč	žolč	žolč in ledvice

- dobro porazdeljevanje po tkivih
- nabiranje v fagocitih (lizosomi)

- Eritromicin in klaritromicin
  - inhibicija **CYP3A4**
  - zveča učinek digoksina, teofilina, ciklosporina, kortikosteroidov, varfarina, nekaterih antiepileptikov in drugih zdravil s skupnim mehanizmom presnove.
  - **Podaljšanje QT dobe**
  - Holestatski/hepatocelični hepatitis, okvara jeter (ne bolnikom s hudo jetrno okvaro!)
  - Prehodna izguba sluha
- Azitromicin
  - **Podaljšanje QT dobe**

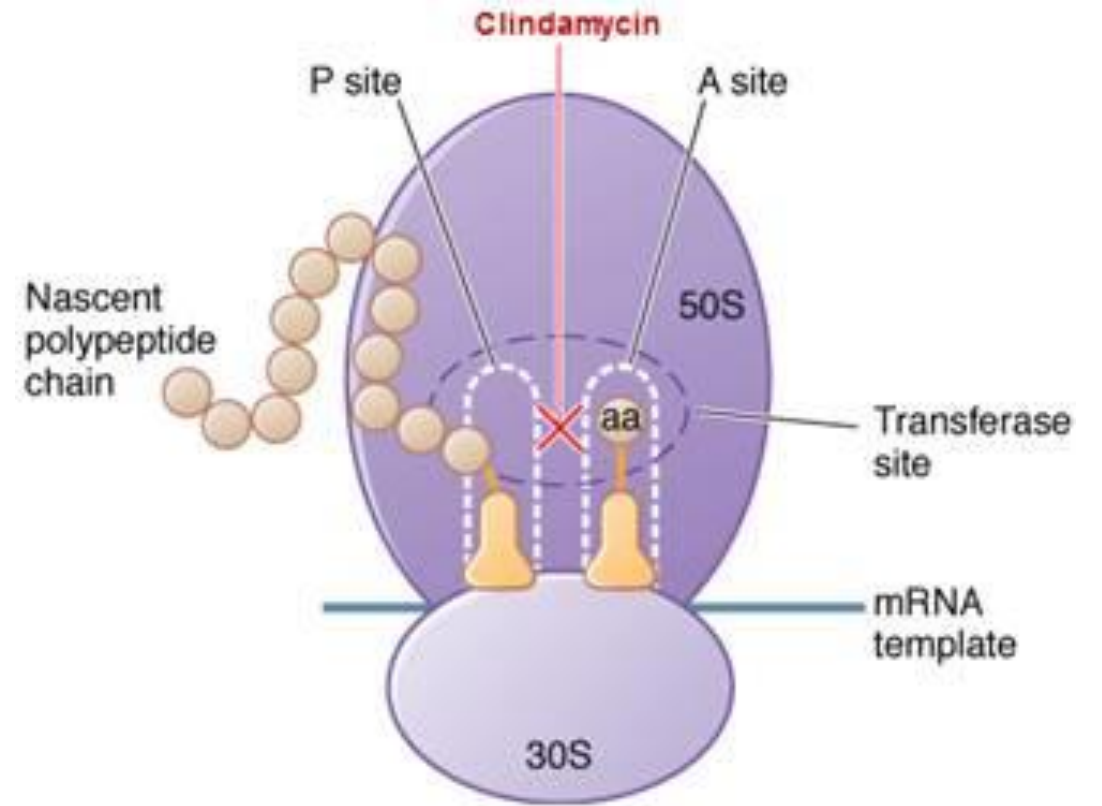
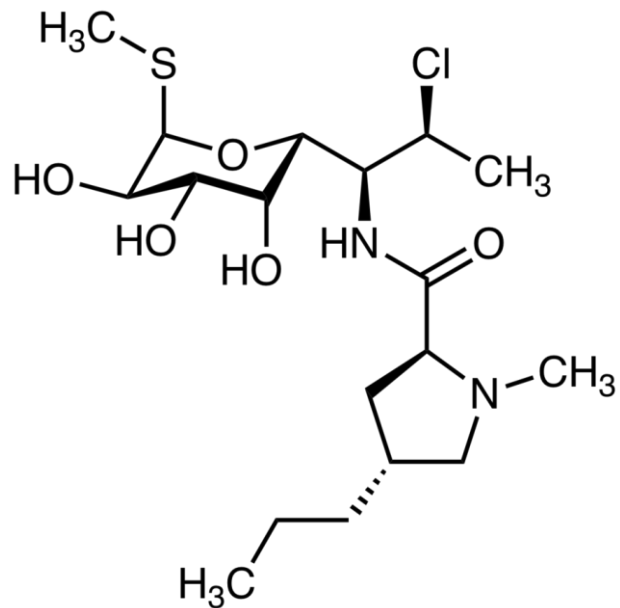
# Ketolidi

- Telitromicin
  - izpeljan iz makrolidov
- Mehanizem:
  - zavirajo sintezo proteinov
  - bakteriostatični
- registriran za pljučnico domačega okolja, le če korist odtehta hude neželene učinke!
- Hudi neželeni učinki:
  - hepatitis – lahko odpoved jeter
  - ostalo podobno kot makrolidi
  - podaljšanje QT dobe
  - kontraindiciran pri miasteniji gravis
  - sinkopa
  - težave z vidom...



# Linkozamidi

- Klindamicin
- Mehanizem delovanja
  - zavira sintezo proteinov
  - bakteriostatičen



# Klindamicin - 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*

	% S
<i>S. aureus</i>	89,2
MRSA	25,5
<i>S. pneumoniae</i>	88,7
<i>S. pyogenes</i>	95,9
<i>S. agalactiae</i>	77,4

# Klindamicin - 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 (+ pirimetamin) ali pneumocisto (+ primakin)

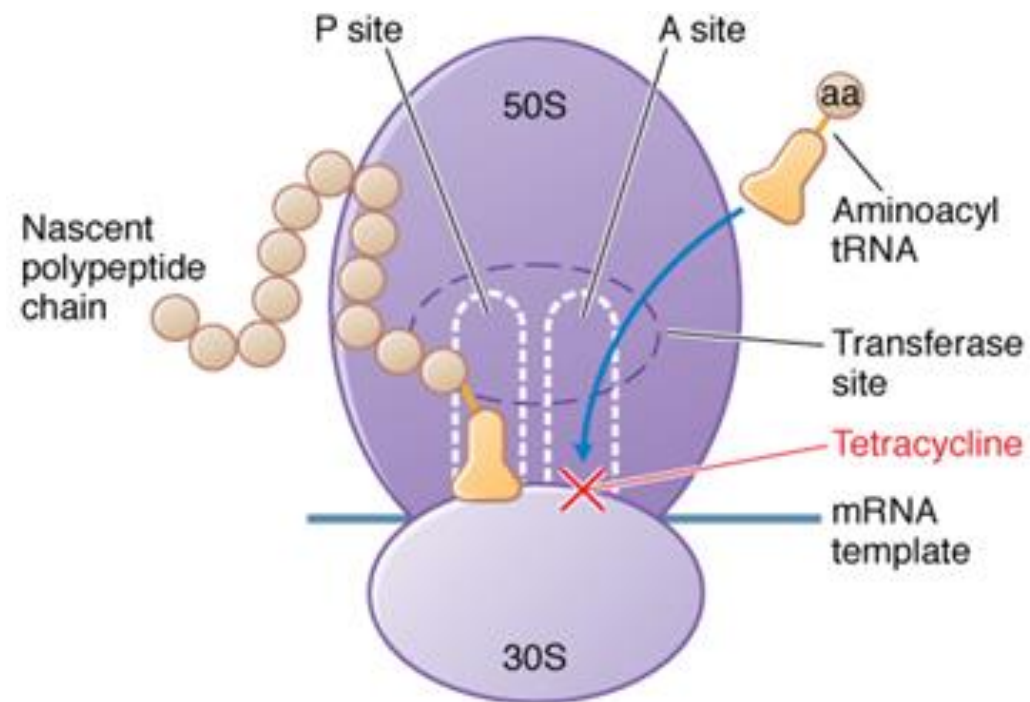
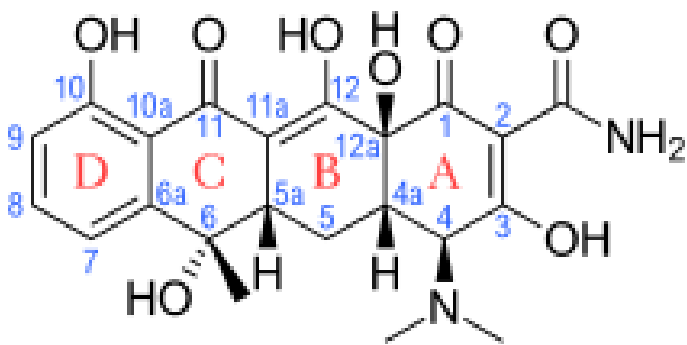
# Klindamicin– farmakokinetika in opozorila

- Odmerjanje odvisno od resnosti okužbe
    - 150-300-600-900 mg/6-8h
  - $t_{1/2}$  2,9 h
  - Metabolizem v jetrih
  - Izloča se preko žolča
- *C. difficile* driska
  - Hepatitis
  - Izpuščaji
  - Kovinski okus



# Tetraciklini

- Doksiciklin
- Minociklin
- Tigeciklin
- Novi: omadaciklin, eravaciklin
- Mehanizem:
  - zavirajo sintezo proteinov
  - bakteriostatični



# Tetraciklini - 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 pa *Pseudomonas aeruginosa!*)

	% S (TET)
<i>S. aureus</i>	97
MRSA	91,3
<i>S. pneumoniae</i>	85,3
<i>S. pyogenes</i>	R 8,3%*
<i>S. agalactiae</i>	22,8
<i>N. gonorrhoeae</i>	51,1
<i>C. jejuni</i>	61,8
<i>C. coli</i>	33,3
<i>H. influenzae</i>	98,6
<i>M. catarrhalis</i>	99

\*testiranih

# Novejši tetraciklini - spekter

## Omadaciklin

- v ZDA registriran za doma pridobljeno pljučnico in okužbe mehkih tkiv, pnevmokoki
- stafilokoki, streptokoki,
- enterokoki
- *Haemophilus influenzae* in *parainfluenzae*
- atipični povzročitelji (npr. legionela)
- iv in po

## Eravaciklin

- v EU odobren za zapletene intraabdominalne okužbe
- induktorji CYP3A4 zmanjšajo učinek
- pankreatitis
- streptokoki, stafilokoki
- enterokoki
- enterobakterije
- R *Pseudomonas*!
- iv

# Tetraciklini - uporaba

- doksiciklin:
  - Atipična pljučnica
  - Spolno prenosljive okužb s klamidijami vključno z vnetji v mali medenici,
  - Rikecioze, anaplazmoza in vročica Q
  - Lymska borelioza
  - Odmerjanje: 100 mg/12h p.o.
- tigeciklin:
  - Okužbe kože in mehkih tkiv ter okužbe v trebušni votlini
  - NE za hudo bolne!
  - Odmerjanje: prvi odmerek 100 mg, nato 50 mg/12h i.v.
  - Podoben spekter tudi minociklin.
- omadaciklin:
  - doma pridobljena pljučnica
    - večja smrtnost, prevsem pri starejših >65 let + komorbidnostih
  - okužbe kože in mehkih tkiv
  - MDR?
- eravaciklin:
  - zapletene okužbe v trebušni votlini
  - MDR?

# Tetraciklini - farmakokinetika

- peroralno absorpcijo zavrejo dvovalentni kationi (mleko, mineralni pripravki, antacidi) - 2 h razmak
- zelo dobra porazdelitev, tudi v CŽS (tigeciklin slabo: cca 7%)
- presnavljanje preko jeter
- ne prirejamo odmerkov pri ↓GF
- $t_{1/2}$ :
  - doksiciklin 16-22h;
  - tigeciklin cca 42h;
  - minociklin 12-16 h
  - omadaciklin 13-16h
  - eravaciklin cca 20h

# Tetraciklini - opozorila

- Součinkovanja z zdravili, ki se presnavljajo preko jeter
  - razen omadaciklin, eravaciklin
  - tigeciklin:
    - zmanjša očistek varfarina
    - substrat za Pgp - interakcije
- Prebavne motnje, okvara jeter
- Benigna intrakranialna hipertenzija
  - doksiciklin, minociklin
  - vpletanje v metabolizem cAMP v arahnoidnih granulacijah
- Zmanjšajo aktivnost protrombina (antikoagulanti!)
- Ataksija, vrtoglavica, avtoimuni pojavi, DRESS...(minociklin!)
- Nalaganje v kosti in zobe: kontraindicirani pri otrocih do 8. leta in nosečnicah (D)
- Izogibanje soncu – fotosenzibilizacija (doksiciklin!)

