

# **Základy antimikrobiální terapie 7**

## **Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny Infekce pojivových tkání**

**15.4. 2014**

**Renata Tejkalová**

**Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně**

# Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(peptidoglykanu)

beta-laktamy  
glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA  
(fluoro)chinolony  
rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

makrolidy

linkosamidy

tetracykliny

chloramfenikol

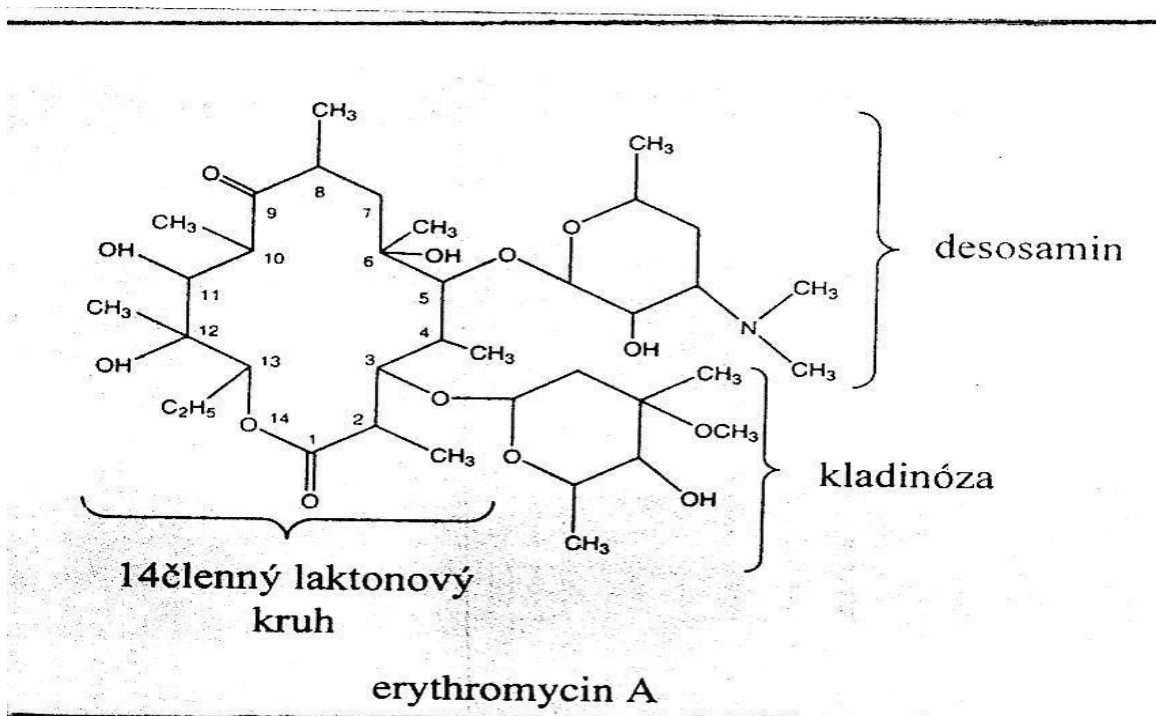
oxazolidinony

+ aminoglykosidy

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

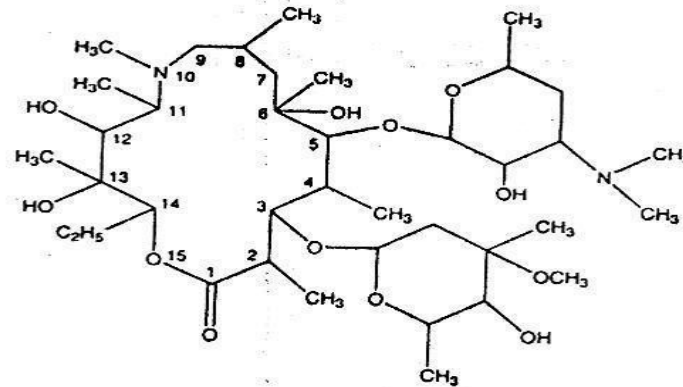
# Makrolidy



Základní model struktury – **makrocyclický laktonový kruh** erythromycin, roxithromycin a klarithromycin (**14 členný**), azithromycin (patnáctičlenný), josamycin a spiramycin (16 členný)

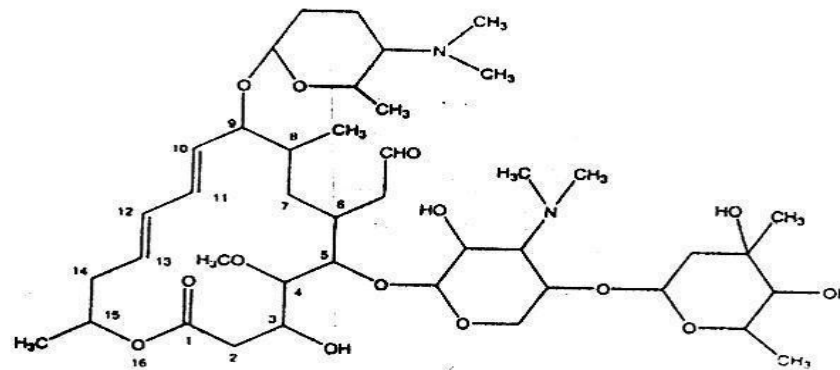
# Azitromycin, spiramycin

a)



azithromycin

b)



spiramycin

**Obr. 3** Příklady patnáctičlenných a šestnáctičlenných makrolidů:  
a) azithromycin, b) spiramycin

# Makrolidy

- 1950 první makrolid – pikromycin (čtrnáctičlenný laktonový kruh jako erytromycin )
- 1952 McGuire izoloval z **Streptomyces erythreus** erythromycin (první gen.), první makrolid pro praktické využití
- 1954 další makrolidy –spiramycin, oleandomycin...
- druhá gen. v 80 letech (roxithromycin, azithromycin, klarithromycin)
- V České republice používán od 50. let erytromycin

# Mechanismus účinku a farmakokinetika makrolidů

Inhibice proteosyntézy na 50 S podjednotce bakteriálního ribozomu

**Bakteriostatická**, po betalaktamech nejbezpečnější ATB

- Dobře pronikají do tkání, tělních tekutin, do buněk, zde dosahují významně vyšší koncentrace než v plazmě.
- Starší makrolidy krátký eliminační poločas  $t_{1/2}$ , proto dávkování 3-4x denně, novější delší  $t_{1/2}$ , proto 1-2x denně
- Pozor dlouhý eliminační poločas a postupné dlouhodobé uvolňování antibiotika vede k subinhibičním koncentracím ve tkáních -nárůst rezistence!!! - nejhorší u azithromycinu (přetrvává dlouhodobě ve tkáních i v době výrazného poklesu jeho koncentrace v plazmě)

# Farmakokinetika makrolidů

Rozsah průniku do tkání a kumulace a rychlost uvolňování jsou různé.  
Odpovídají poměrům intracelulární (tkáňové) a extracelulární (plasmatické) koncentrace a typu makrolidu

Poměr průniku antibiotika do tkáně:

$$\text{Průnik ATB do tkáně} = \frac{\text{tkáňová koncentrace}}{\text{plasmatická koncentrace}}$$

Erythromycin 10, poměrně rychle se uvolňuje z intracelulárního prostředí

Azithromycin více než 100 (kumulace v buňkách)

# PK/PD parametry makrolidů

**Starší typy (erythromycin, roxithromycin)**

jsou ATB závislá **na čase** (terapeutické koncentrace by se neměly dlouhodobě pohybovat pod hodnotami MIC pro daného mikroba)

**Novější typy klarithromycin, azithromycin** jsou ATB závislá **na AUC**

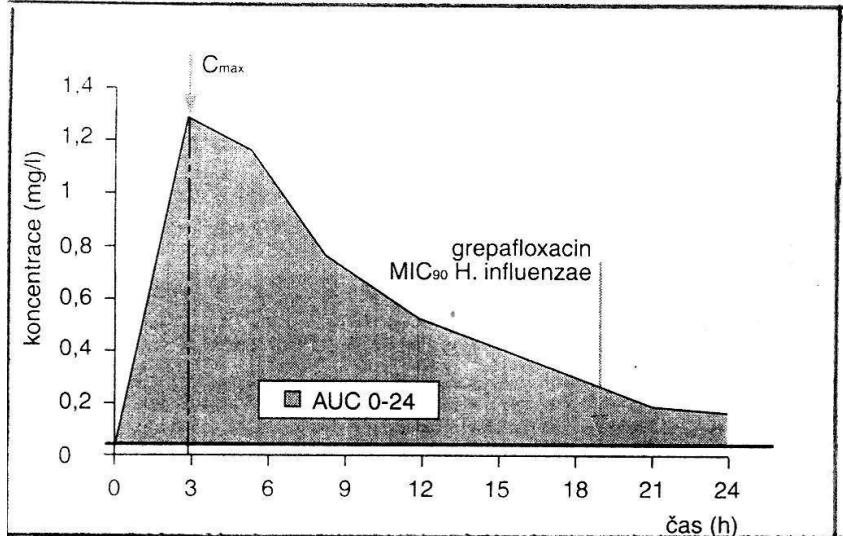


# Vlastnosti makrolidů

- výhodná farmakokinetika
  - vstřebávání z GIT
  - distribuce do tkání, do buněk
  - vylučování játry
  - vylučování na povrch sliznic
- účinnost ~ AUIC, PAE
  - režim podávání (obvykle 2x denně)
- netoxičnost, minimální alergenicitá

→ dobrá compliance

# Antimikrobní účinnost koreluje



s hodnotou **poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr AUC/MIC = AUIC** (area under the inhibitory curve)

# Přehled makrolidů

Makrolidy

14-členný kruh:

erytromycin, roxitromycin

klaritromycin

16-členný kruh:

spiramycin, josamycin, (tylosin)

Azalidy

azitromycin

Ketolidy

telitromycin

# Přehled makrolidů a azalidů

- I. generace: **erythromycin**, v praxi se neužívá
- II. generace: **roxithromycin** (RULID); **spiramycin** (ROVAMYCIN)
- III. generace: **klarithromycin** (KLACID), **azithromycin** (SUMAMED, ZETAMAC, AZITROX). Azithromycin je azalid, od ostatních se liší lepším intracelulárním průnikem a dlouhodobým účinkem

# Vlastnosti makrolidů

	<b>ERY</b>	<b>ROX</b>	<b>CLA</b>	<b>AZI</b>	<b>TEL</b>
vstřebávání z GIT	různě	90 %	50-70	40 %	57 %
Vd <sub>SS</sub> (l/kg)	0,57	3-3,5	3,5-4	23-44	2,9
t <sub>1/2</sub> (hod)	1-2,6	8-14	3-4	41	2-3
vazba na proteiny	70 %	90 %	65 %	98 %	65 %
vylouč. močí (24h)	30 %	8 %	ND	6 %	13 %
bronchiální sekret	30 %	90 %	ND	>100	100
měkké tkáně (%)	25-50	25-90	100	>100	ND
makrofágy (granula)	35 %	50 %	30 %	60 %	60-70

# Farmakokinetika makrolidů

- Vylučování ledvinami < 10 %
- Koncentrace ve žluči > 100 %
- Dobrý průnik do kostí (nad 30 %)
- Špatný průnik do mozkomíšního moku

# Spektrum účinku

- Starší (50 léta) pokrývají zhruba spektrum penicilinu (G+ koky)
- Nové (80 léta) účinek identický + některé G- mikroby respiračního traktu
- Oba účinek na **intracelulárně uložené mikroorganismy**- legionelly, chlamydie, mykoplasmata, Toxoplasma gondii
- Klarithromycin navíc na Helicobacter pylori
- Azithromycin na Haemophilus influenzae
- Oba specifický účinek na *Mycobacterium avium* complex

# Antibakteriální účinek

Respirační patogeny:

streptokoky, pneumokoky, hemofily, moraxely, *Bordetella pertussis*, mykoplasmata, chlamydie, legionely, neisserie

STD:

gonokoky, chlamydie, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*

Ostatní bakterie:

ústní anaerobní bakterie, *Propionibacterium acnes*, (stafylokoky), *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* a další spirochety

Prvoci: *Toxoplasma gondii*



# Azitromycin

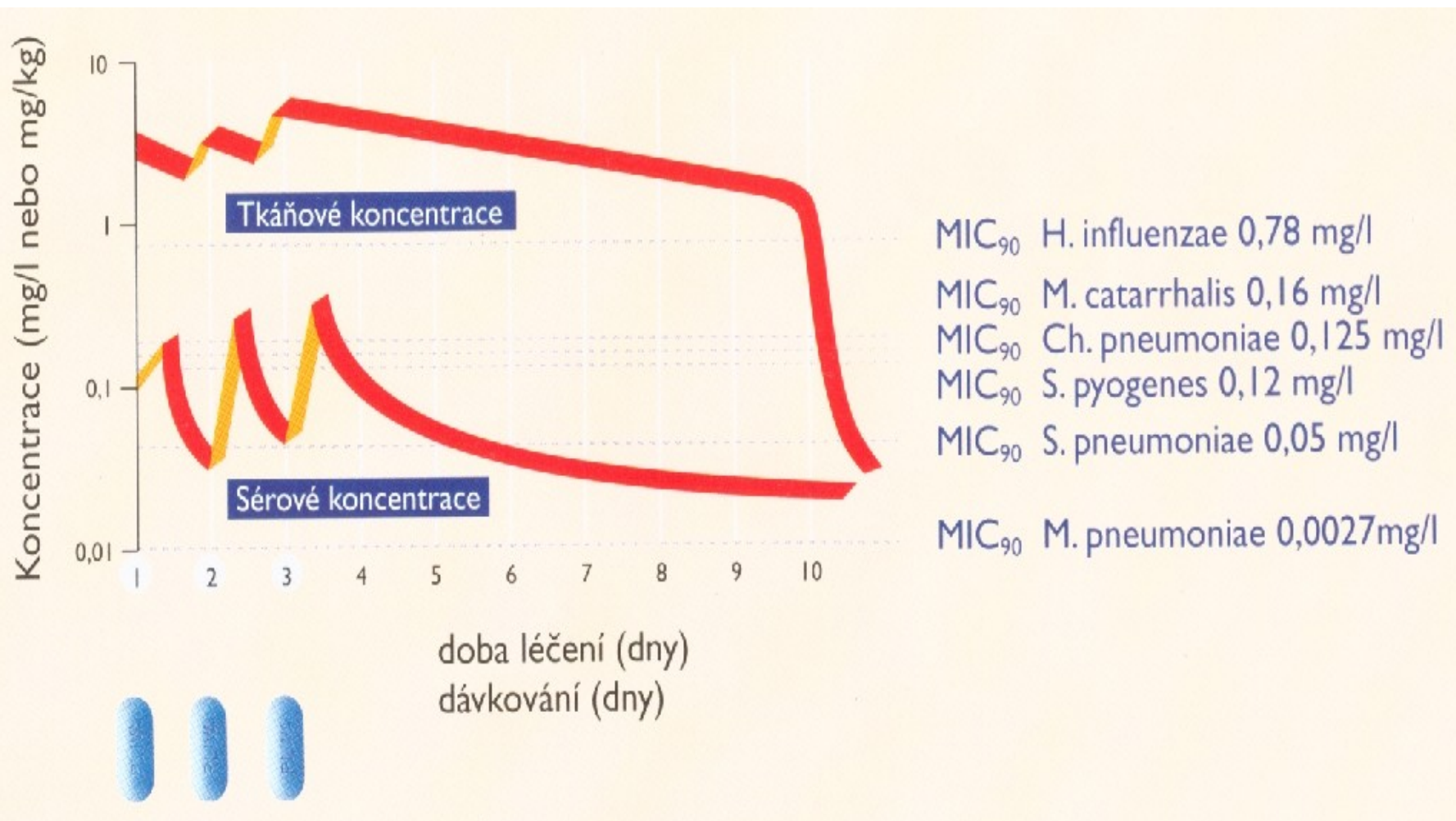
Vysoká účinnost vzhledem jiným makrolidům

Unikátní farmakokinetika

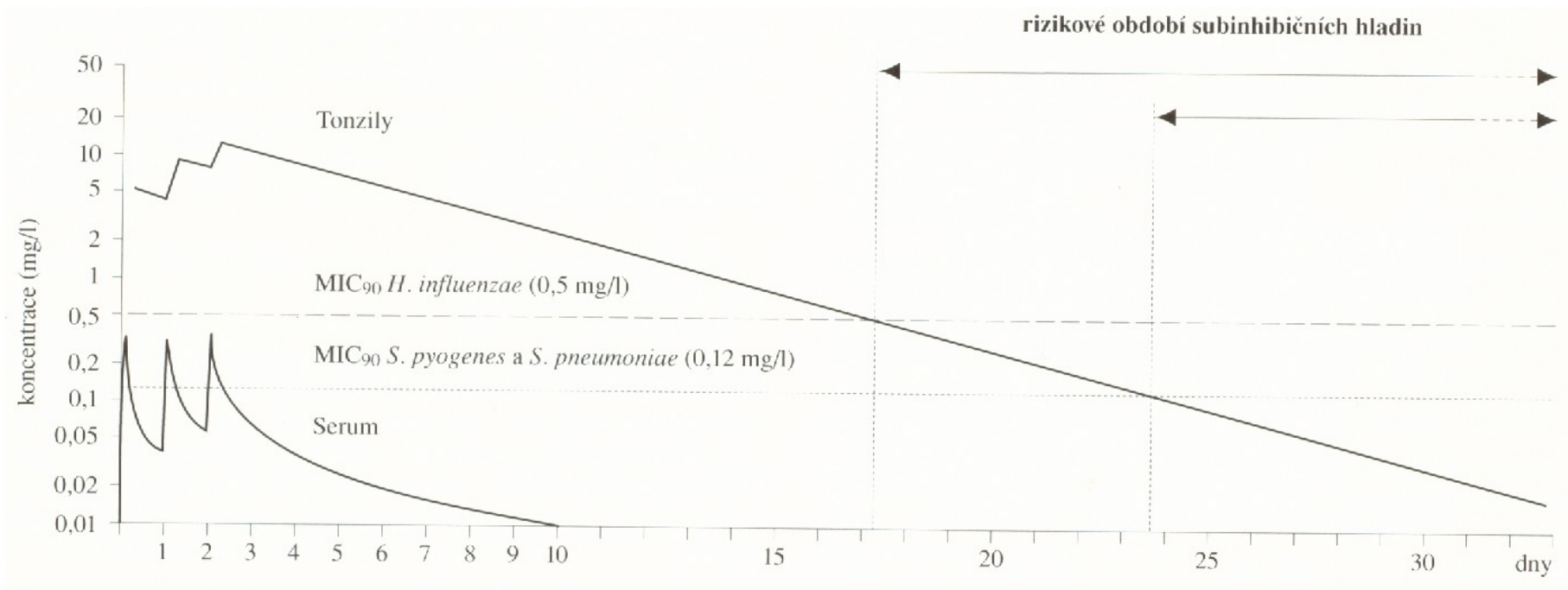
$C_{\max}$ v monocytech	100 mg/l
v PMN	60 mg/l
zůstává > 32 mg/l po dobu > 7 dní	

→ tkáňově orientovaná kinetika

# Azitromycin



# Azitromycin



Vylučování na povrch sliznic několik týdnů  
... změny mikroflory, indukce rezistence

# Zohlednění specifík Azitromycinu

## intracelulární infekce

- legionelóza
- tularémie (uzlinová forma, zvl. u dětí)
- mykoplasmové a chlamydiové infekce (zvl. děti)
- mykobakteriózy (i v profylaxi – HIV)

## leukocytární transport

- infekce RES, granulomatózní zánět

## rychlá aplikace, dlouhý efekt

- léčba nespolupracujících osob
- osoby s nepravidelným režimem

# Indikace erythromycinu

Konsensus používání antibiotik II.

Makrolidová antibiotika.

*Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv*

*ČLS JEP*

- Lék první volby pro **mykoplasmatické** pneumonie, **legionellové** pneumonie infekce způsobené **kampylobaktery**, **chlamydiové** pneumonie a konjunktivitidy u novorozenců a malých kojenců, profylaxi a léčbu **černého kašle a záškrtu** a některé vzácnější choroby
- Alternativa penicilinu, amoxicilinu a oxacilinu při **alergii na penicilin** u streptokokové tonzilofaryngitidy, infekcí dýchacích cest a u povrchových infekcí kůže a měkkých tkání vyvolaných kmenem *S. aureus*
- Alternativa tetracyklinu u časného stadia **lymeské nemoci** (ECM) a některých dalších indikací

# Indikace roxithromycinu a spiramycinu

- **Roxithromycin (RULID)** není lékem volby

Je alternativou erythromycinu, penicilinových a tetracyklinových antibiotik za určitých okolností

- **Spiramycin (ROVAMYCIN)** je lékem volby pro léčbu **primární toxoplasmózy v těhotenství** a makrolidem volby u astmatických pacientů či pacientů po transplantaci ledvin

Je alternativou ostatních makrolidů, penicilinů aj. za určitých okolností

# Indikace klarithromycinu a azithromycinu

- **Klarithromycin (KLACID)** per os, i.v., 250-500 2x denně,  $t_{1/2}$  (eliminační poločas) je 2,6-4,4 hod, je lékem volby u infekce způsobené *Helicobacter pylori* v trojkombinaci s inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u **diseminované mykobakteriózy** v kombinaci s dalšími nejméně dvěmi tuberkulostatiky
- **Azithromycin (SUMAMED)** není lékem volby, dávkování 500 1x denně

Oba jsou alternativou jako erythromycin

# MLS rezistence (makrolidy, linkosamidy, streptograminy)

- Společný mechanismus účinku, byť jsou strukturálně odlišné
- Inhibují bakteriální proteosyntézu interakcí s ribozomální funkcí  
(Ribozomy jsou cytoplasmatické nukleoproteinové struktury, představující základní jednotky pro syntézu proteinů.  
Jsou různé u prokaryont (bakterií) a eukaryont (buněčných organismů)
- Tím je dáno selektivní antimikrobní působení
- **Rezistence k erythromycinu znamená rezistenci ke všem makrolidům, ale ne vždy k linkosamidům a streptograminům**

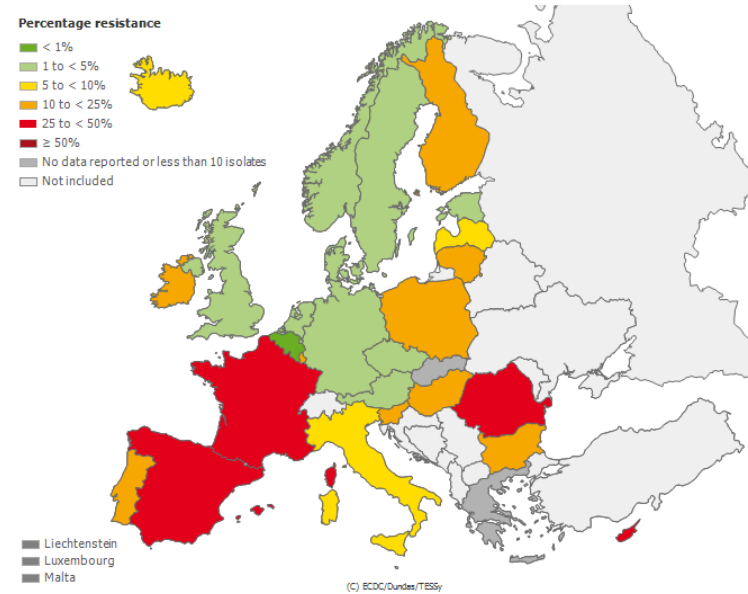
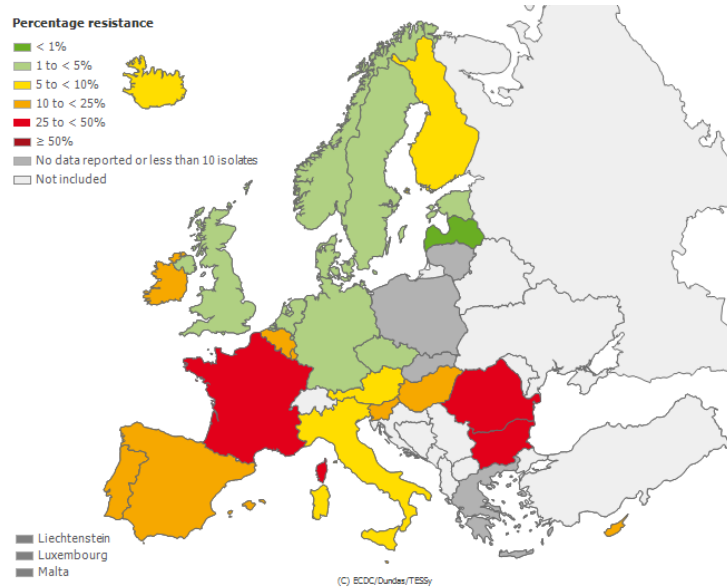


# *Streptococcus pneumoniae* a penicilin

2005 R:0%, I:4%

2010 R:0%, I:5%

2011 R:0%, I:4%



# Makrolidy

- Výhody:
- Výborný průnik do tkání, tělních tekutin, do buněk, zde dosahují významně vyšší koncentrace než v plazmě.
- Koncentrace v leukocytech
- Netoxické
- Dnes: komfortní podávání
- Nevýhody:
- statická ATB
- slabší účinek
- lékové interakce (p450)
- ERY: zvracení
- snadný vznik rezistence

# Makrolidy - závěr

## Použití:

- lehčí infekce, infekce na sliznicích
- u mladých osob s dobrou imunitou
- infekce intracelulárními patogeny  
(respir. infekce, urogenit. infekce)

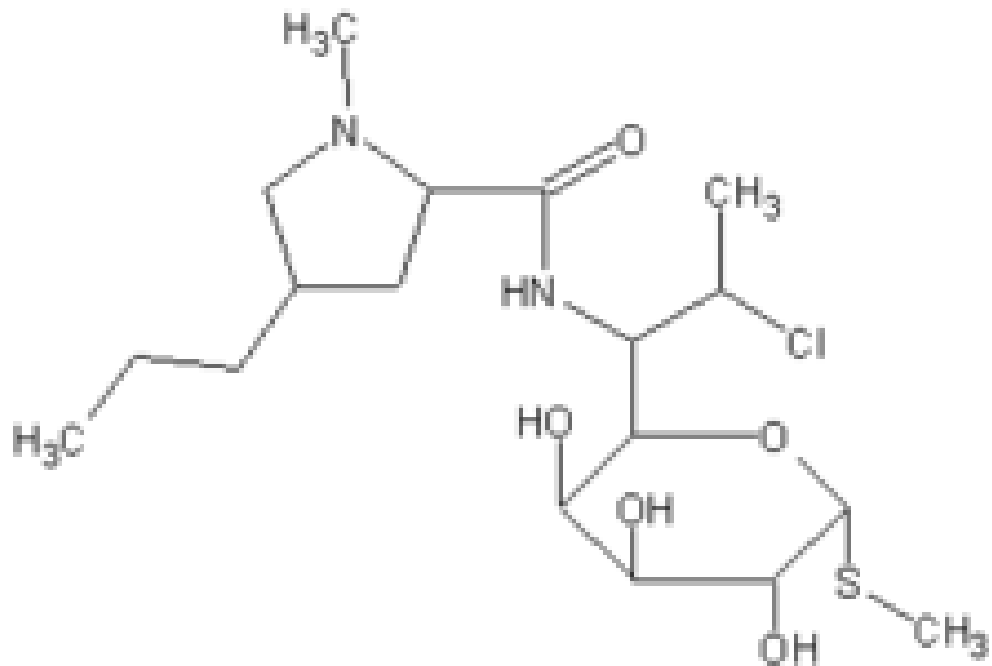
## Chyby:

- použití u těžších infekcí (sepsí)
- použití u osob se sníženou imunitou
- soustavné podávání

# **LINKOSAMIDY**

# Původ a historie

- 1962 **linkomycin** izolovaný ze *Streptomyces lincolnensis* (Mason et al., fy Upjohn)
- 1966 **klindamycin** – chemický derivát linkomycinu (McGehee, fy Upjohn)
- 1982 pirlimycin (Garcia-Rodriguez)



6-amino- $\alpha$ -thiooktapyranosid + kyselina hygrinová  
(odvozená z prolinu) – spojené amidovým můstkem

# Spektrum účinku

Podobné makrolidům: **G+ koky** (streptokoky, pneumokoky, stafylokoky)

Prakticky neúčinné na enterokoky, hemofily, meningokoky, gonokoky, mykoplasmata

Významný účinek na **anaerobní mikroby**, zvláště *Bacteroides fragilis*

Účinek na **plasmodia, babesie, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jiroveci**

Klindamycin je obecně účinnější než linkomycin

# Mechanismus účinku

Účinek **bakteriostatický až baktericidní** (u pyogenních streptokoků a pneumokoků, vzácně u jiných bakterií a ve vysokých dávkách)

**Inhibice proteosyntézy u bakterií (vazba na 50S ribozomální podjednotku)**



# Farmakokinetika

Resorpce velmi dobrá (lépe nalačno – 90%), lepší u klindamycinu

$T_{1/2}$  2-3 hod.

Vazba na bílkoviny – linkomycin 20-25%, klindamycin 15-90% (60%)

Distribuce výhodná, výborný průnik do kostí, měkkých tkání

# Farmakokinetika linkosamidů

- vstřebávání z GIT
- průnik do tkání i do buněk
- metabolizace v játrech, vyluč. žlučí i močí (vylučování ledvinami 10 – 15 %)
- koncentrace ve žluči > 100 %
- velmi dobrý průnik do kostí
- vůbec nepronikají do mozkomíšního moku

# Nežádoucí účinky

- Průjem z dysmikrobie (5-20%) až klostridiová kolitida (pseudomembranózní enterokolitida) – *Clostridium difficile*
- Kožní reakce: exantémy, erythema multiforme atd.
- Blokáda neuromuskulárního přenosu
- U nedonošenců – benzyl alkohol v injekčním roztoku může vést k fatálnímu gasping syndromu

# Přípravky

**Linkomycin** : Lincocin, Neloren

- tablety (tobolky) obsahují 500mg báze linkomycinu
- ampulky obsahují 600mg báze linkomycinu

**Klindamycin**: Dalacin C, Klimicin

- Tobolky – hydrochlorid – 150 a 300mg báze
- Injekce – dihydrogenfofat – 300, 600 a 900mg báze
- Orální suspenze - hydrochlorid palmitat – 75mg/5ml báze

# Dávkování

## Linkomycin (Neloren)

Běžné dávky: 500 mg tbl 3-4x/d p.o.(max 4g/den)

Vysoké dávky: 600- 1800 mg i.v. 4x denně, **max. 8g denně**

## Klindamycin (Dalacin)

Běžné dávky: 150, 300 mg cps 3- 4x/d , p.o.

300-600mg 3- 4x/d i.v.

Vysoké dávky: 450-600 mg 3- 4x p.o.

900- 1200 mg i.v.m, 3- 4x **max 4,8g** denně

Orální dávky jsou omezeny s ohledem na vedlejší účinky

# Linkosamidy-použití

## Použití:

infekce způsobené streptokoky, stafylokoky a anaeroby  
infekce lehčí až středně těžké – ne sepse  
dobrý průnik do tkání, koncentrace v leukocytech

infekce v ústní dutině

ranné infekce, infekce kůže a měkkých tkání

infekce kostí a kloubů

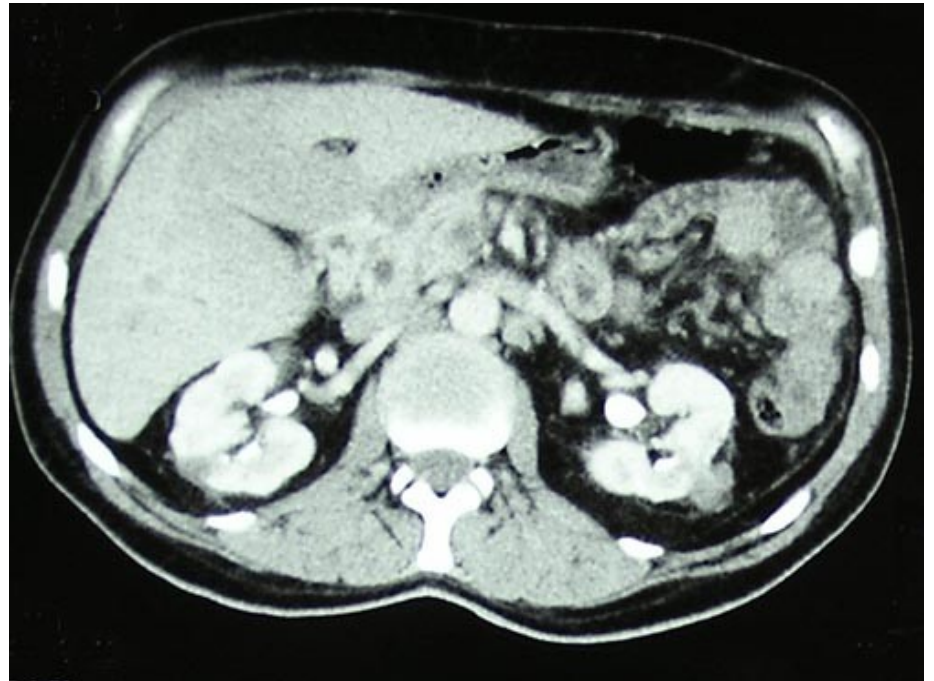
aspirační pneumonie

+ malárie, toxoplasmóza, améboza

# Indikace

## Intraabdominální a pánevní infekce

- Peritonitis
- Nitrobřišní abscesy
- Septický abortus
- Bakteriální vaginóza



# Indikace Infekce kostí

- Osteomyelitida





# Indikace

## Infekce měkkých tkání

- Flegmóna/celulitida/ erysipel (v kombinaci s betalaktemem)
- Invazivní streptokokové infekce (v kombinaci s betalaktemem)
  - Nekrotizující fasciitida
  - Streptokoková myozitida
  - Syndrom toxického šoku
  - Bakteriémie streptokoka sk. A
- Syndrom diabetické nohy (v kombinaci)



# Indikace

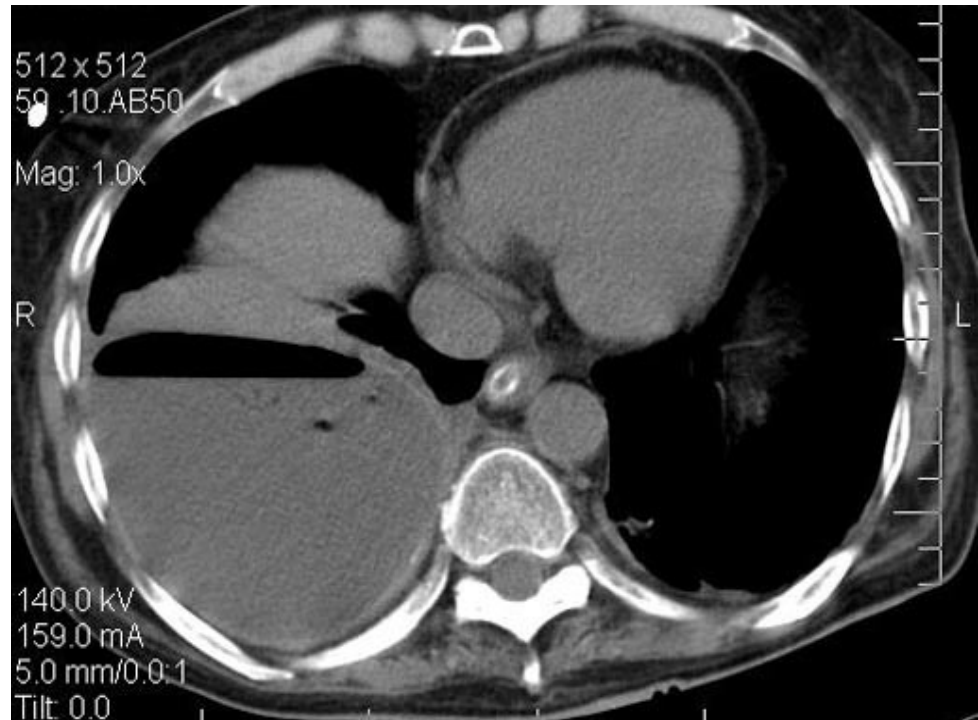
## Infekce parodontu a horních dýchacích cest

- Odontogenní infekce včetně maxilární sinusitidy, Ludwigovy anginy, retro- a para-faryngeální absces
- Streptokoková tonzilo-faryngitida (u alergie na PNC), paratonzilární absces
- Chronická sinusitida
- Chronická otitida



# Indikace Infekce plic

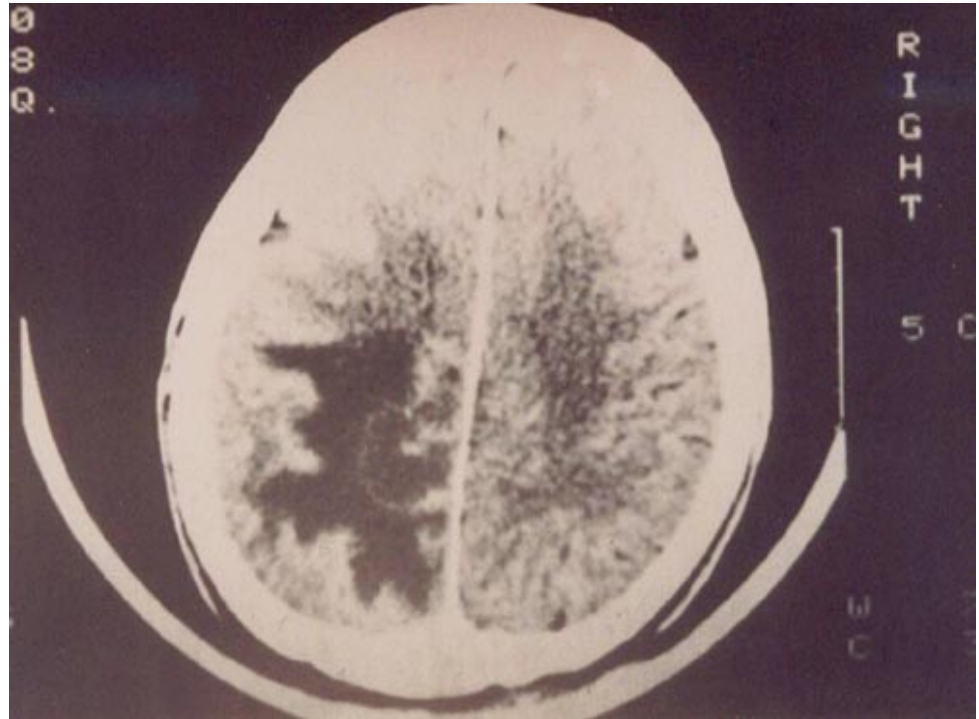
- Aspirační pneumonie
- Plicní absces
- Pneumocystová pneumonie (u AIDS)



# Indikace

## Infekce nervového systému a oka

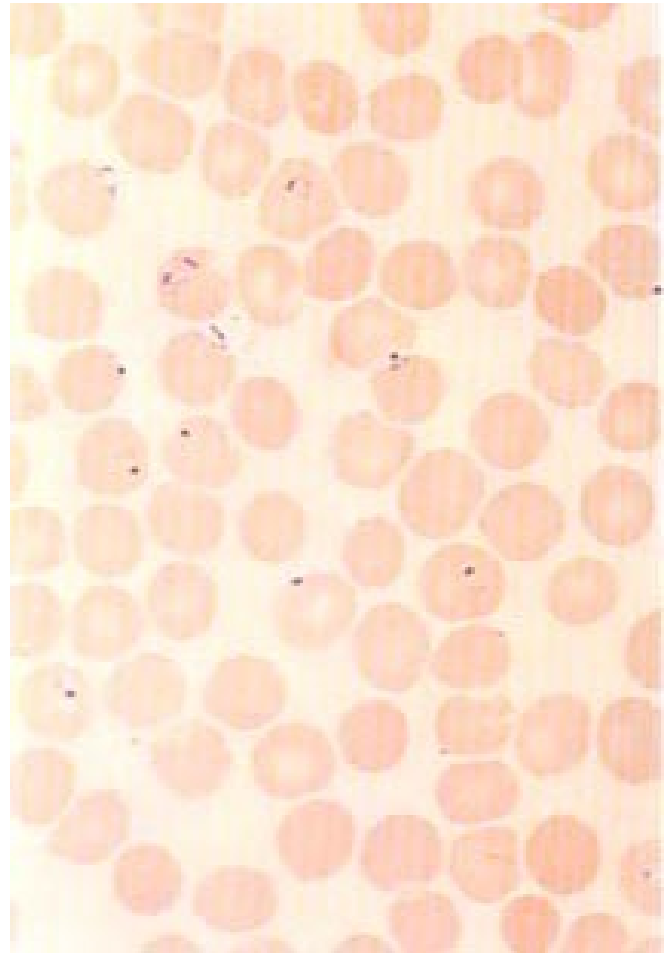
- Toxoplasmová encefalitida (u AIDS)
- Posttraumatická endoftalmitida (*Bacillus cereus*)



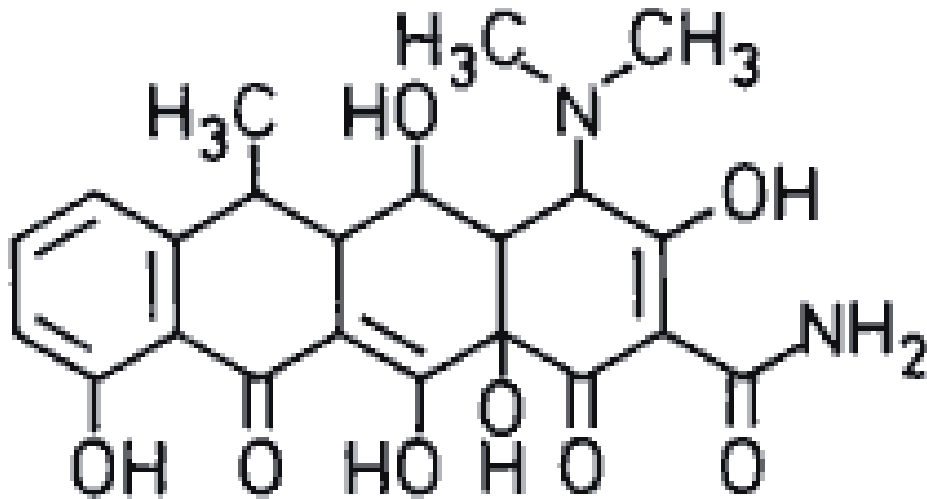
# Indikace

## Systemové horečnaté infekce

- Malárie
- Babesióza



# Tetracykliny



základem je čtyřčlenný hydronaftacenový kruh

# Původ a historie:

*Streptomyces aureofaciens*

*Streptomyces rimosus*

- 1948 chlortetracyklin(aureomycin)
- 1948 oxytetracyklin
- 1953 tetracyklin (nesubstituovaný)
- 1967 doxycyklin
- 1969 minocyklin

# Široké spektrum zahrnuje:

G+ bakterie (G+ koky, *Bacillus anthracis*, aktinomycety atd.)

G-bakterie aerobní i anaerobní

Spirochéty

Atypické bakterie: chlamydie, mykoplazmata, rickettsie, ehrlichie apod.

Některá mykobakteria: *M. fortuitum*, *M. chelonae*

Některá protozoa: plasmodia, *Entamoeba histolytica*



# Mechanismus účinku, PK/PD

## Bakteriostatický účinek

### Inhibice proteosyntézy u bakterií:

pronikají do buňky energeticky dependentním procesem  
reverzibilně se váží na 30S ribozomální podjednotku v místě vazby  
aminoacyl-tRNA na komplex tvořený ribosomem spolu s mRNA a  
zabraňují přístupu nových aminokyselin do vytvářejícího se  
peptidového řetězce

# Doxycyklin:

Resorpce dobrá (bez mléčných výrobků)

Distribuce výhodná, výborný průnik do kostí (až fixace), měkkých tkání, horší do likvoru

T<sub>1/2</sub> 18 hod.

Eliminace žlučí a stolicí, minimálně močí (10%)

# Údaje o bezpečnosti

Použití v graviditě a u dětí:

- jaterní dystrofie (nekróza) gravidních (při vysokých dávkách tetracyklinu i.v. >2g/d)
- retardace vývoje a růstu kostí
- žlutohnědé diskolorace hypoplazie skloviny

**Kontraindikovány gravidním ženám a dětem <8-12 let**

# Nežádoucí účinky

Gastrointestinální nesnášenlivost, průjem –rel. časté (asi 10%),  
podaný nalačno: závrať, pocit opilosti, dyspnoe, prekolapsový stav;  
ulcerace jícnu

Nárůst azotémie při poruše renálních funkcí (neplatí pro doxycyklin a  
minocyklin)

Kožní reakce: fotosenzitivita (vyloučit pobyt na slunci), exantémy  
(vzácné)

Benigní intrakraniální hypertenze

Kandidová vulvovaginitida

# Lékové interakce

- Mléko nebo antacida mohou téměř znemožnit vstřebávání, protože tetracykliny (hl. hydro-chloridy) tvoří chelátové komplexy s dvojmocnými a trojmocnými kationty ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ )
- Antiepileptika (fenytoin, carbamazepin) zkracují eliminační plazmatický poločas (indukcí jaterních enzymů a interferencí na vazbu bílkovin)
- DOX zvyšuje účinnost a toxicitu některých léků

# Indikace (1)

## Infekce srdce a krevních cév

- Lymeská karditida
- Infekční endokarditida vyvolaná *Coxiella burnetii*

## Respirační infekce

- Atypické pneumonie (včetně psitakózy a ornitózy)
- Akutní exacerbace CHOBPN (2. volba)
- Vzácné nemoci DC a plic (mor, antrax, malleus, melioidóza)

# Indikace (2)

## Gastrointestinální infekce

- Kampylobakterióza (místo makrolidu)
- Cholera (údajně zkracuje dobu nemoci a urychluje eliminaci vibrií) a necholerové vibrionózy(*V. vulnificus*)
- Infekce *Helicobacter pylori*(alternativa)

# Indikace (3)

## Urogenitální a pánevní infekce

- Akutní epididymitida
- Nespecifická uretritida a akutní uretrální syndrom
- Pánevní zánětlivá onemocnění
- Uretrální, endocervikální a rektální infekce
- Lymphogranuloma venereum a granuloma inguinale
- Syfilis (u alergie na PNC)



# Indikace (4)

## Kožní infekce

- Kožní formy lymeské borreliózy
- Acne vulgaris(6 měs.)
- Frambézie
- Bacilární angiomatóza

## Infekce lymfatických uzlin

- Tularémie (se STM/GEN)
- Felinóza (event. místo azithromycinu)
- Mor

# Indikace (5)

## Neuroinfekce

- Lymeská neuroborrelióza

## Oční infekce

- Trachom
- Inkluzní konjunktivitida

# Indikace (6)

## Systémové horečnaté a jiné infekce

- Brucelóza
- Návratný tyfus
- Rickettsiózy: skvrnitý tyfus, horečka Skalistých hor, rickettsiovéneštovice
- Q horečka
- Leptospiróza(při alergii na PNC)
- Horečky z krysího kousnutí
- Infekce *Eikenellacorrodens*(PNC, AMP, COT, FQ) a *Pasteurellamultocida*(PNC, AMP, COT)
- Tetanus (PNC, MTN)

# Indikace (7)

## Chemoprophylaxe

- Ranné infekce po břišní operaci (alternativa)
- Cestovatelský průjem (snad jen krátká návštěva do vysoce rizikové oblasti)
- Malárie (krátkodobá profylaxe chlorochin-rezistentního *P. falciparum* v Africe, kde nelze podat meflochin)

# Dávkování - Doxycyklin

- Původní dávkování: 1. den 2x 100mg/d, následující dny 1x 100mg/d
- Běžné dávky: **2x 100mg/d** 7-10 dnů, děti: 4mg/kg.d
- Stejně dávky i i.v.
- Vysoké dávky: teoreticky 0,4g/d

# Tetracykliny- shrnutí

1. gen. tetracyklin, oxytetracyklin
2. gen. **doxycyklin**, minocyklin
3. gen. tigecyklin

Pk: vstřebávání z GIT, průnik do tkání i do buněk, metabolizace v játrech, vyluč. žlučí i močí. Dlouhý poločas.

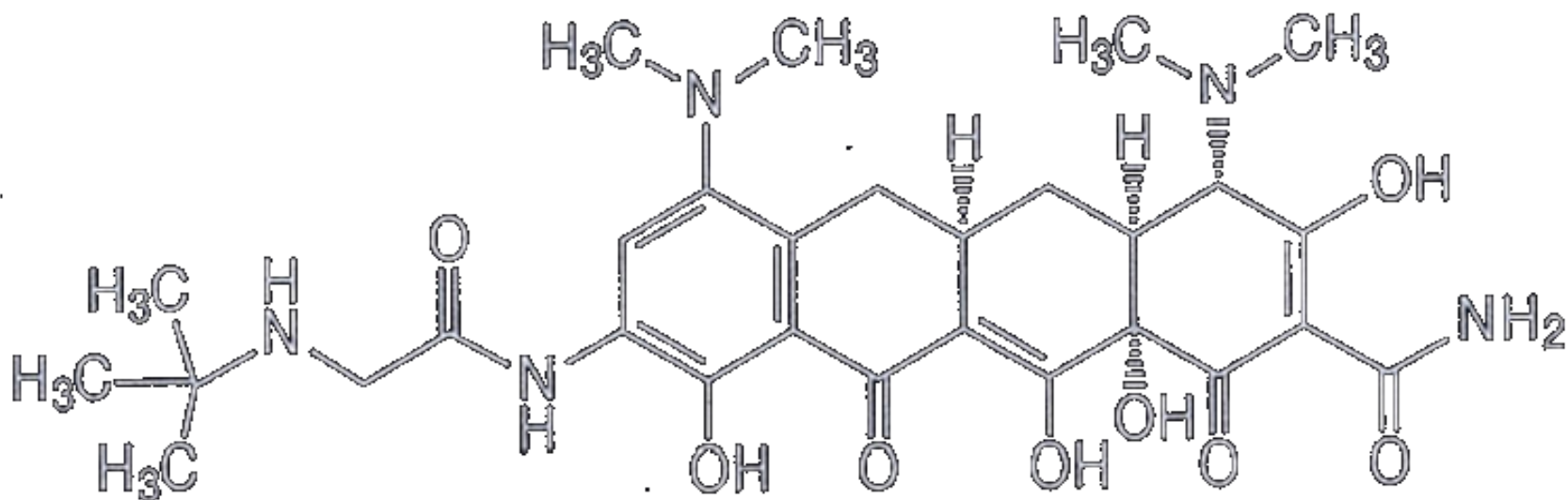
## Spektrum:

- **původně velmi široké (G+, G-, anaerobi, intracelul. mikrobi) avšak bez pseudomonád, enterokoků, *Bacteroides fragilis***

## Indikace:

- **infekce vyvolané mykoplasmaty, chlamydiemi, rickettsiemi, tzv. atypická pneumonie, uretritidy, prostatitidy**
- **zoonózy (lymeská borrelióza, tularémie, brucelóza, ...)**
- **nyní četné rezistence**

# Tigecyklin



Jedinečná struktura tigecyklinu zajišťuje:

1. Rozšířené spektrum aktivity in vitro
2. Vyhnutí se mechanismům rezistence na tetracyklin

# Tigecyklin

Není ovlivněn běžnými mechanizmy rezistence na antibiotika

Ribozomální ochrana

Efluxní pumpy makrolidových a tetracyklinových antibiotik

Alterace vazebných bílkovin pro penicilin (modifikace cílového místa)

Betalaktamázy (včetně širokospektrých betalaktamáz)

Mutace DNA gyrázy

Tigecyklin: vazba na 30S podjednotku ribozomu



# Indikace tigecyklinu

Komplikované infekce kůže a kožních struktur (KIKKS) u dospělých, vyvolané citlivými kmeny:

*Escherichia coli*

*Enterococcus faecalis*\*

*S. aureus* (včetně MRSA)

*Streptococcus agalactiae*

*S. anginosus* group

*S. pyogenes*

*Bacteroides fragilis*

# Indikace tigecyklinu

Komplikované nitrobřišní infekce (kNBI) u dospělých, vyvolané citlivými kmeny:

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*E. coli*

*Klebsiella oxytoca*

*K. pneumoniae*

*E. faecalis*\*

*S. aureus*†

skupina *S. anginosus*

skupina *Bacteroides*

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus micros*

# In vitro účinky proti běžným patogenům

**G+:** *S. aureus*

*E. faecium*

*E. faecalis*

*S. agalactiae*

skupina *S. anginosus*

*S. pyogenes*

Anaerobní bakterie:

Skupina *B. fragilis*

*Prevotella* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*C. Perfringens*

*C. difficile*

**G-:** *E. coli*

*K. pneumoniae*

*K. oxytoca*

*C. freundii*

*E. cloacae*

*E. aerogenes*

*Stenotrophomonas maltophilia*

# In vitro účinky proti ostatním patogenům

- Na meticilin rezistentní *S. aureus* (MRSA)\*
- Na meticilin rezistentní *S. epidermidis* (MRSE)
- Na vankomycin rezistentní *Enterococcus* (VRE)
  - E. faecium*
  - E. faecalis*
- *Acinetobacter baumannii*
- Tigecyklin není ovlivňován gramnegativními bakteriemi produkujícími širokospektré betalaktamázy !!!

# Metabolizmus a vylučování tigecyklinu

- Beze změny se vylučuje hlavně žlučí/stolicí
- Neovlivňuje aktivitu izoform cytochromu P450 (CYP)
- Vykazuje malý potenciál lékových interakcí
  - Není metabolizován cytochromem CYP450, neinhibuje jej ani neindukuje

# Distribuce tigecyklinu v tkáních oproti distribuci v séru

<u>Tkáň/ tekutina</u>	<u>Koncentrace v tkáni oproti koncentraci v séru</u>
Žlučník	38krát vyšší
Tračník	2.1krát vyšší
Tekutý obsah puchýřku na kůži	o 26% nižší než v séru
Alveolární buňky	78krát vyšší
Epiteliální tekutina	o 32% větší než v séru
Plíce	8.6krát vyšší
Synoviální tekutina	0.58krát vyšší
Kost	0.35krát vyšší

# Dávkování tigecyklinu

- Standardní dávka
  - Úvodní dávka 100 mg nitrožilně následovaná každých 12 hodin i.v. dávkou 50 mg
  - Indikována u pacientů ve věku  $\geq 18$  let
  - Farmakokinetika se nemění v souvislosti s věkem, pohlavím nebo rasovým původem
- Poškození ledvin
  - Nejsou nutné žádné úpravy dávek
  - Nodialyzovatelný
- Jaterní poškození
  - U pacientů s mírným až středním poškozením nejsou nutné žádné úpravy dávek
  - U pacientů s těžkým jaterním poškozením (třída C podle Child-Pugha) následuje po úvodní dávce 100 mg i.v. dávka 25 mg i.v., aplikovaná každých 12 hodin (dvakrát denně)

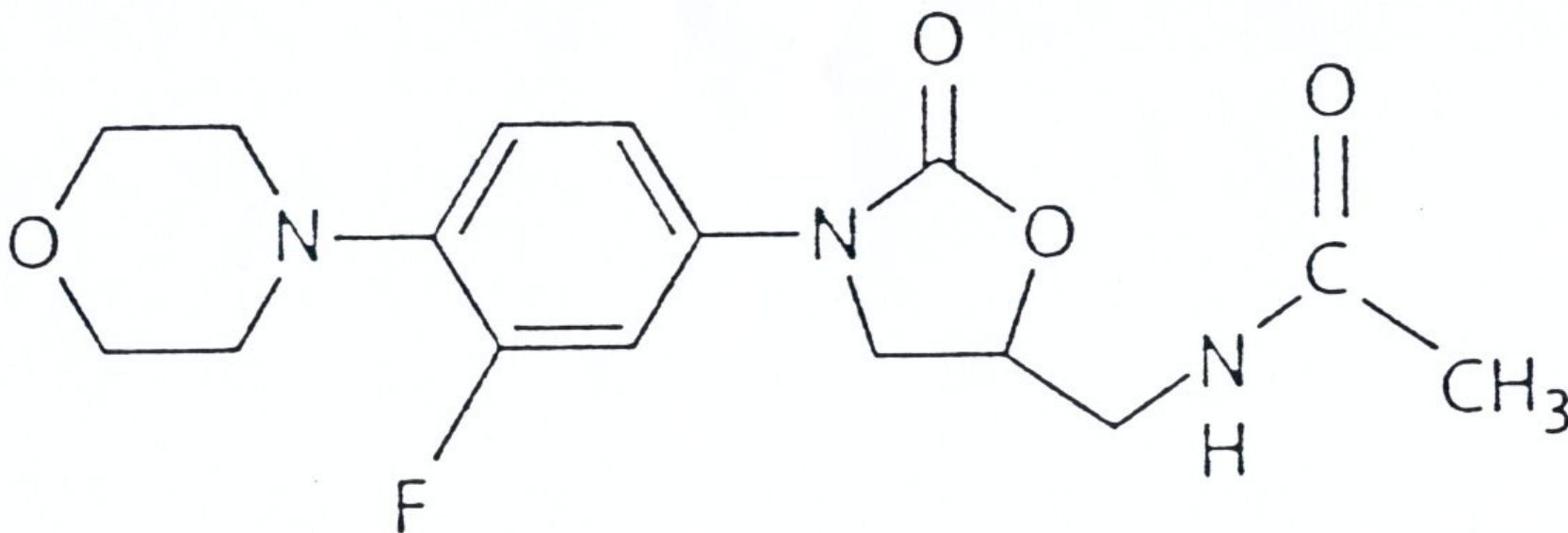
# Tigecyklin - souhrn

- ✓ První obchodně dostupný glycylycyklin
  - Jediná látka s rozšířeným spektrem aktivity in vitro
  - Vykazuje in vitro aktivitu namířenou proti **MRSA a VRE**; **širokospektré batalaktamázy** jej neovlivňují\*
- ✓ Odpovídající empirická volba u kNBI nebo kIKKS†
  - Pacientům s dysfunkcí ledvin nebo mírnou až střední jaterní dysfunkcí není třeba dávky upravovat
  - Nemetabolizuje se cytochromem P450, nenavozuje jeho inhibici ani jej neindukuje
  - Představuje alternativu u pacientů alergických na penicilin



# Linezolid

**(1.oxazolidinon) unikátní ATB (chemoterapeutikum)**  
**Pharmacia → Pfizer**



# Linezolid

---

## účinek pouze na G+ bakterie:

Staphylococcus aureus	Clostridium perfringens
koag.-negat. stafylokoky	Peptostreptococcus spp.
Enterococcus spp.	Fusobacterium spp.
Streptococcus pyogenes	Prevotella spp.
Streptococcus pneumoniae	(Bacteroides spp.)
Listeria monocytogenes	
Corynebacterium spp.	(Mycobacterium spp.)
Bacillus spp.	

# Linezolid

---

- účinek primárně bakteriostatický  
(cidní na streptokoky a citlivé pneumokoky)
- účinek time-dependentní ( $T > MIC$ )
- PAE in vitro 1-2 hod, in vivo 3-4 hod
- eliminační poločas : 4,7 – 7,4 hod
- metabolizace zvl. v ledvinách

# Linezolid

---

vstřebávání výborné, i po jídle

distribuce je větší než ECT ( $V_d$  40-50 L)

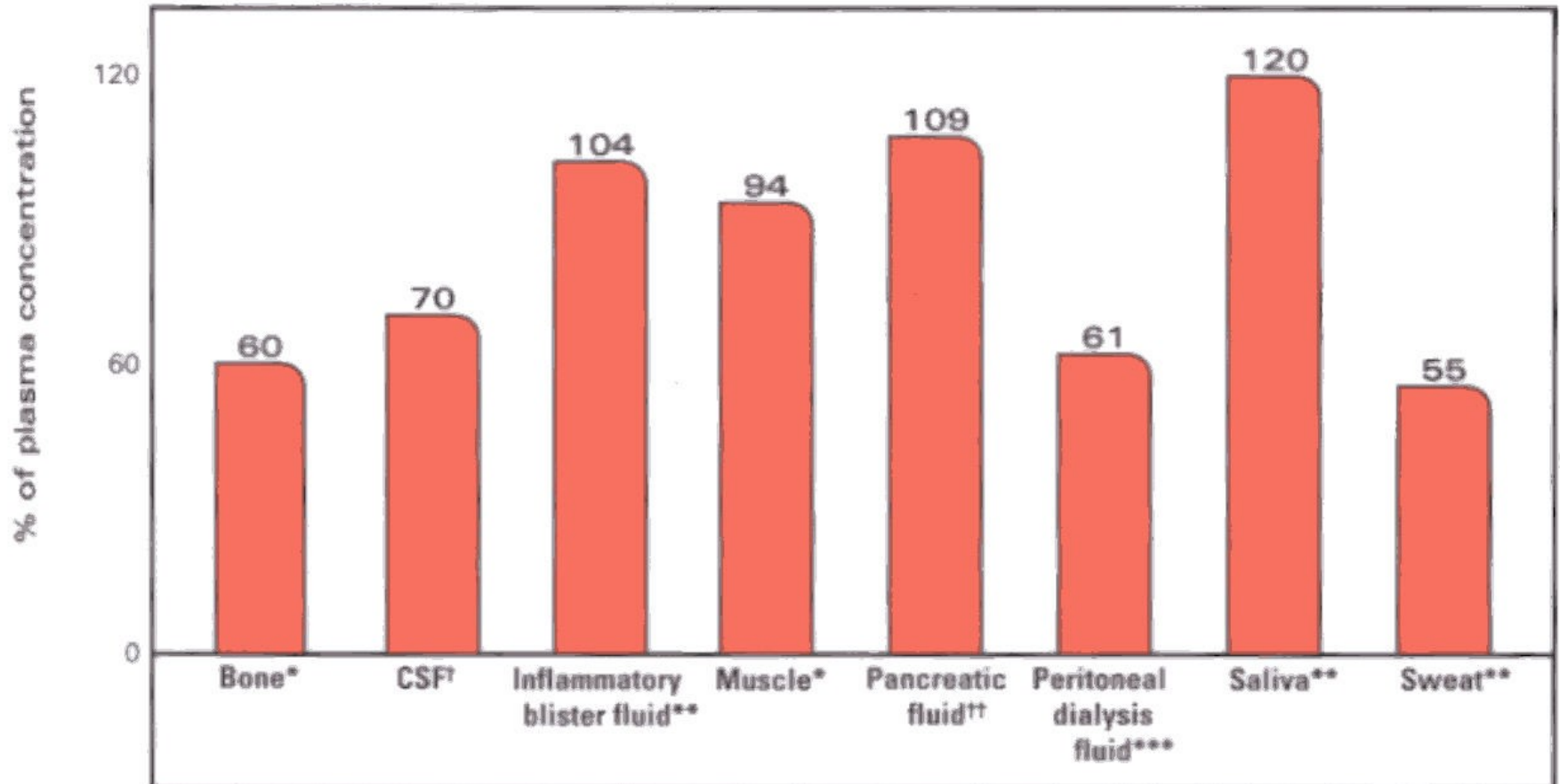
vazba na bílkoviny 31%

biologický poločas cca 5 hod

vylučování močí (30% v původní formě)  
ve stolici 10%

# Linezolid - průnik

Zyvox penetrates well into multiple body sites<sup>1-6</sup>



**epithelial lining fluid 4x víc než v séru**

# Toxicita a NÚ

- Hematologické komplikace – trombocytopenie (4%),
- úbytek hemoglobinu (2%)
- Periferní neuropatie, poruchy vidění
- Výjimečně hypertenze, průjem, zvracení
- Nepřekračovat dobu podání 28 dnů !

# Linezolid

---

ATB je registrováno(FDA) pro:

- nozokomiální pneumonie
- komunitní pneumonie
- komplikované Gram+ infekce kůže a měkkých tkání
- infekce vyvolané VRE

Alternativa:

- infekce kostí a kloubů
- jiné Gram+ infekce
- Gram+ infekce u imunosuprimovaných osob
- infekční endokarditida

# Linezolid - dávkování

---

**Jednotné schéma: 600 mg á 12 hod, i.v. či p.o.**  
**(děti do 12 let 10 mg/kg á 8 hod)**

včetně - starých osob, obézních osob, ICU  
- osob s renální insuficiencí (evt. eliminace při HD)  
- osob s jaterní lézí

**Doba podávání 10-14 dní, maximálně 28 dní**  
**při léčbě IE opakovaně 6 týdnů (až 3 měsíce)**



# Linezolid - shrnutí

---

## Výhody:

- nezkřížená rezistence
- **vynikající tkáňová distribuce**, včetně poruch periferního prokrvení, diabetická noha...
- u pneumonií: vysoké koncentrace v plicní tkáni, jednoduché podávání, snadný switch – p.o. málo NÚ, interakcí
- **100 % biologická dostupnost p.o. formy**
- Snížení produkce toxinů ? – PVL, CDI ...
- U lehkých a středních forem renálního selhání netřeba redukovat dávku...
- V ČR zatím minimální výskyt rezistence

## Nevýhody:

- omezené spektrum indikací
- rigidní dávkovací schéma
- vysoká cena