

Základy antimikrobiální terapie 5

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

4. 4. 2023

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

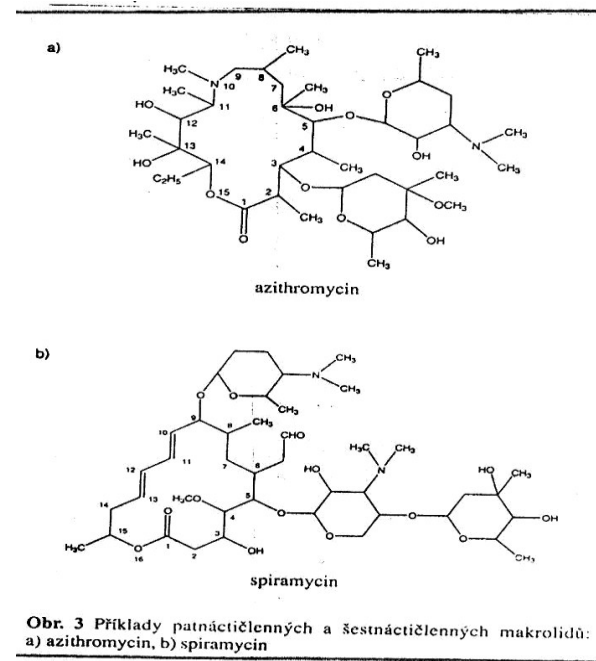
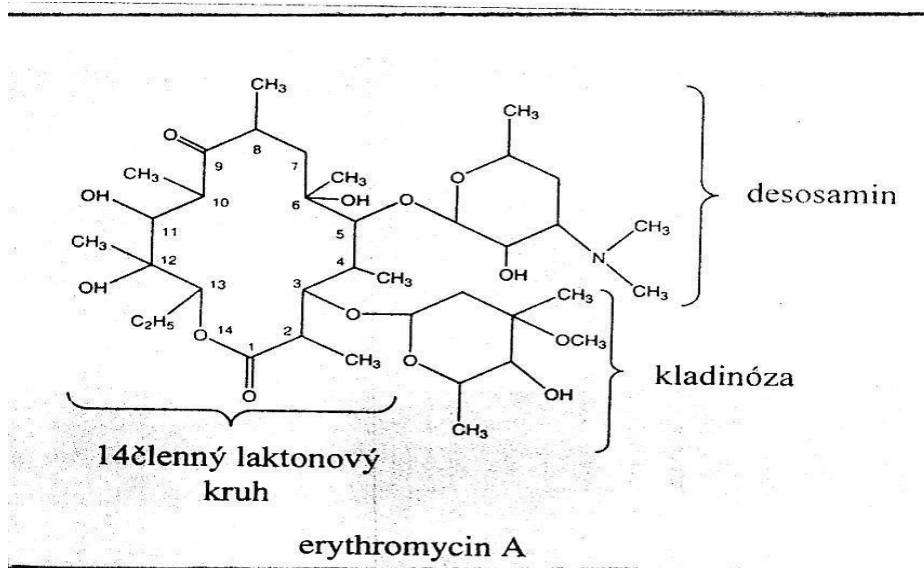
oxazolidinony

+ 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 (15 členný), josamycin a spiramycin (16 členný)

Makrolidy

- 1950 první makrolid – pikromycin (čtrnáctičlenný laktonový kruh jako erytromycin)
- 1952 McGuire izoloval z *Streptomyces erythreus* - erythromycin (I. gen.), první makrolid pro praktické využití
- 1954 další makrolidy –spiramycin, oleandomycin...
- 80. léta II. gen. roxithromycin, azithromycin, klarithromycin

Mechanismus účinku a farmakokinetika makrolidů

Inhibice proteosyntézy na 50 S podjednotce bakteriálního ribozomu.
Bakteriostatická, po betalaktamech nejbezpečnější ATB

- **Dobře pronikají do tkání, tělních tekutin i 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 některých makrolidů! 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 plasmě)**

Farmakokinetika makrolidů

vstřebávání různě, výborný průnik do tkání, i do makrofágů
metabolizace v játrech (lékové interakce), vylučování žlučí,
enterohepatální oběh

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:

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

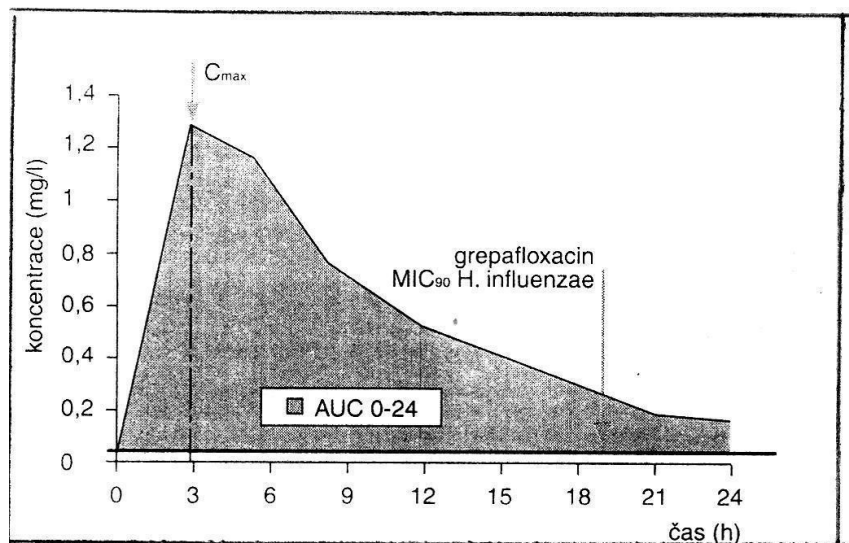
Erythromycin - 10, poměrně rychle se uvolňuje z intracelulárního prostředí

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, i do makrofágů
- metabolizace v játrech (pozor na lékové interakce !)

U více než 150 léků ↑ riziko nežádoucích účinků

antiarytmika (digoxin, verapamil, amiodaron)

antidepresiva (dosulepin, nortryptilin, fluoxetin)

antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, midazolam, diazepam)

antipsychotika (buspiron, levopromazin)

hypolipidemika (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)

imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, metotraxát)

a další (warfarin, kolchicin, metadon, omeprazol, sildenafil, ...)

- vylučování žlučí, enterohepatální oběh
- vylučování na povrch sliznic

- **účinnost novějších ~ AUC, PAE**

- režim podávání (obvykle 2x denně)

- **netoxičnost, minimální alergenicita**

→ dobrá compliance

Přehled makrolidů

Makrolidy

14-členný kruh:

erytromycin

roxitromycin

klaritromycin

16-členný kruh:

spiramycin, josamycin, (tylosin)

15-členný kruh:

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

	ERY	ROX	CLA	AZI	TEL
vstřebávání z GIT	různě	90 %	50-70	40 %	57 %
Vd _{SS} (l/kg)	0,57	3-3,5	3,5-4	23-44	2,9
t _{1/2} (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*

Zohlednění specifík Azitromycinu

Azitromycin se akumuluje ve fibroblastech a ještě víc v polymorfonukleárních leukocytech a v makrofázích, kde dosahuje intracelulárních hladin \square 50 mg/l po dobu delší než 7 dní. S leukocyty pak může být transportován do místa zánětu. Koncentrace antibiotika v ložisku infekce tak může nabýt několikanásobně vyšší úrovně!

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 toxoplasmosy v těhotenství** a makrolidem volby u astmatických pacientů či pacientů po transplantaci ledvin
 - Je alternativou ostatních makrolidů, penicilinů aj. za určitých okolností

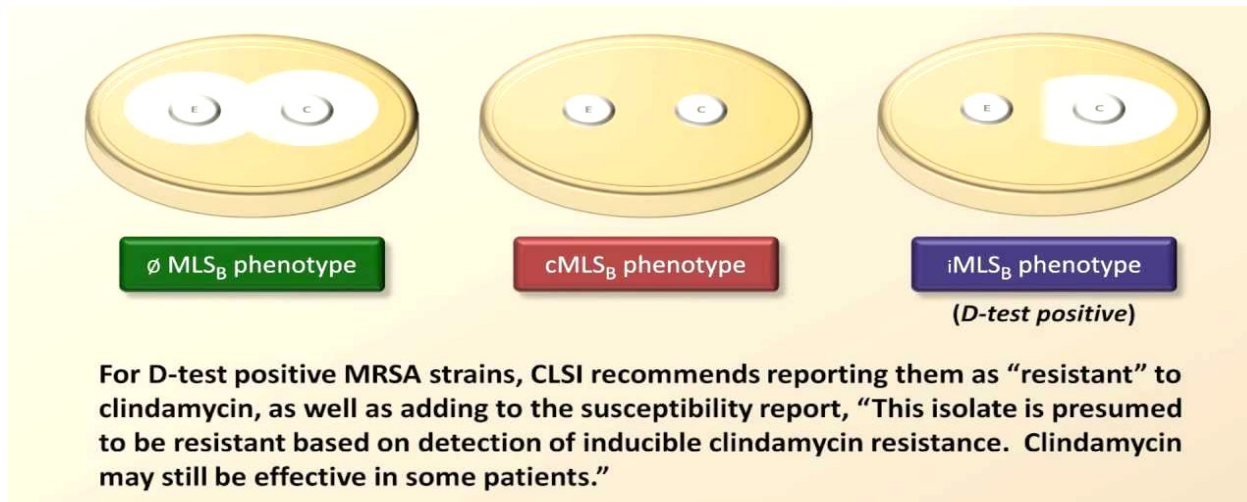
Indikace klarithromycinu a azithromycinu

- **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 inhibítozem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u **diseminované mykobakteriémie** v kombinaci s dalšími nejméně dvěma 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**



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:

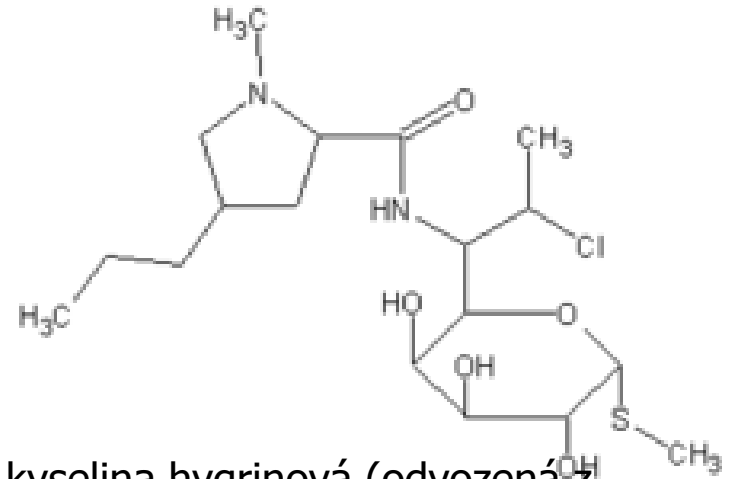
- lehčí infekce, infekce na sliznicích
- u mladých osob s dobrou imunitou
- infekce intracelulárními patogeny
(respir. infekce, urogenit. infekce)

Chyby:

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

LINKOSAMIDY

Původ a historie



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

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

Mechanismus účinku a spektrum 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)

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

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

Významný účinek na většinu **anaerobních bakterií**

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

Klindamycin - farmakokinetika

- resorpce velmi dobrá, výborné střebávání z GIT (lépe nalačno – 90%)
- $T_{1/2}$ 2-3 hod.
- vazba na bílkoviny 15-90% (60%)
- dobrý průnik do tkání i do buněk
- metabolizace v játrech (ale bez lékových interakcí), vyluč. 2/3 stolicí, enterohepatální oběh, vylučování žlučí (koncentrace ve žluči > 100 %)
- vylučování ledvinami 10 – 15 %
- distribuce výhodná, výborný průnik do kostí, měkkých tkání
- vůbec neproniká 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

Přípravky a dávkování

Klindamycin: Dalacin C, Klimicin

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

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

Infekce kostí

Osteomyelitida

Infekce měkkých tkání

Flegmóna/celulitida/ erysipel (v kombinaci s betalaktemem)

Invazivní streptokokové infekce (v kombinaci s betalaktemem)

Nekrotizující fasciitida

Streptokoková myozitida

Syndrom toxického šoku

Bakterémie 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

Infekce plic

Aspirační pneumonie

Plicní absces

Pneumocystová pneumonie (u AIDS)

Indikace

Infekce nervového systému a oka

Toxoplasmová encefalitida (u AIDS)

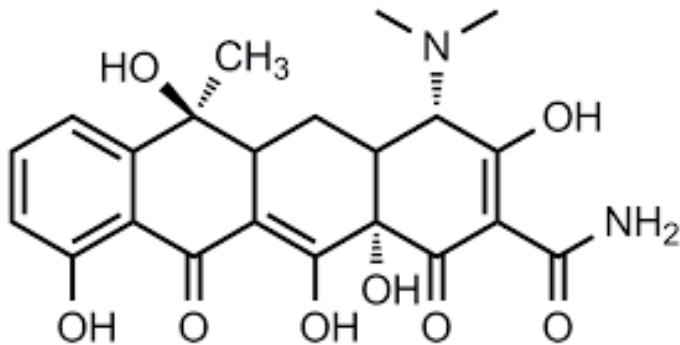
Posttraumatická endoftalmitida (*Bacillus cereus*)

Systémové horečnaté infekce

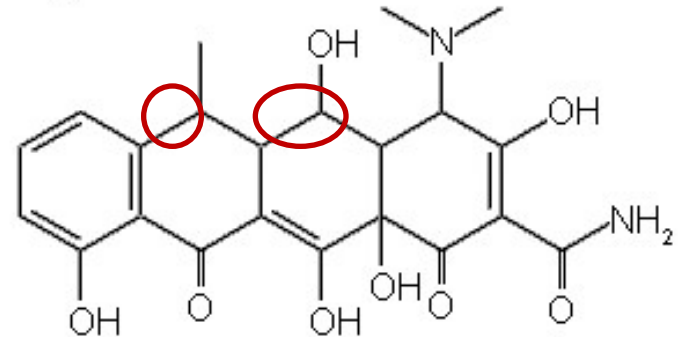
Malárie

Babesióza

Tetracykliny



tetracyklin



doxycyklin

základem je čtyřčlenný hydronaftacenový kruh

1. generace

1945-8 **chlortetracyklin** ze *Streptomyces aureofaciens*

1948-9 **oxytetracyklin** ze *Streptomyces rimosus*

1953 **tetracyklin**

2. generace

1967 **doxycyklin**

1972 **minocyklin**

2-3x vyšší účinnost, 2-3x delší poločas

10x nižší dávkování, méně NÚ

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

metabolizace v játrech, enterohepatální oběh

výborné vstřebávání, průnik do tkání, do buněk, do biofilmu

vyučování žlučí, enterohepatální oběh, 1/3 vylučována močí

Doxycyklin:

Resorpce dobrá (bez mléčných výrobků)

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

T_{1/2} - 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, proto užívat s jídlem

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

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

Poškození jater; lékové interakce (jaterní cytochrom CYP3A4)

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 (Ca^{2+} , Mg^{2+} , 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

Infekce srdce a krevních cév

- Lymeská karditida
- Infekční endokarditida vyvolaná *Coxiella burnetii*

Respirační infekce

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

Gastrointestinální infekce

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

Indikace

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)

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

Neuroinfekce

- Lymeská neuroborrelióza

Oční infekce

- Trachom
- Inkluzní konjunktivitida

Systémové horečnaté a jiné infekce

- Brucelóza
- Návratný tyfus
- Rickettsiózy: skvrnitý tyfus, horečka Skalických hor, rickettsiovéneštovice
- Q horečka
- Leptospiróza(při alergii na PNC)
- Horečky z krysího kousnutí
- Infekce *Eikenella corrodens*(PNC, AMP, COT, FQ) a *Pasteurella multocida*(PNC, AMP, COT)
- Tetanus (PNC, MTN)

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: 400mg/den

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.

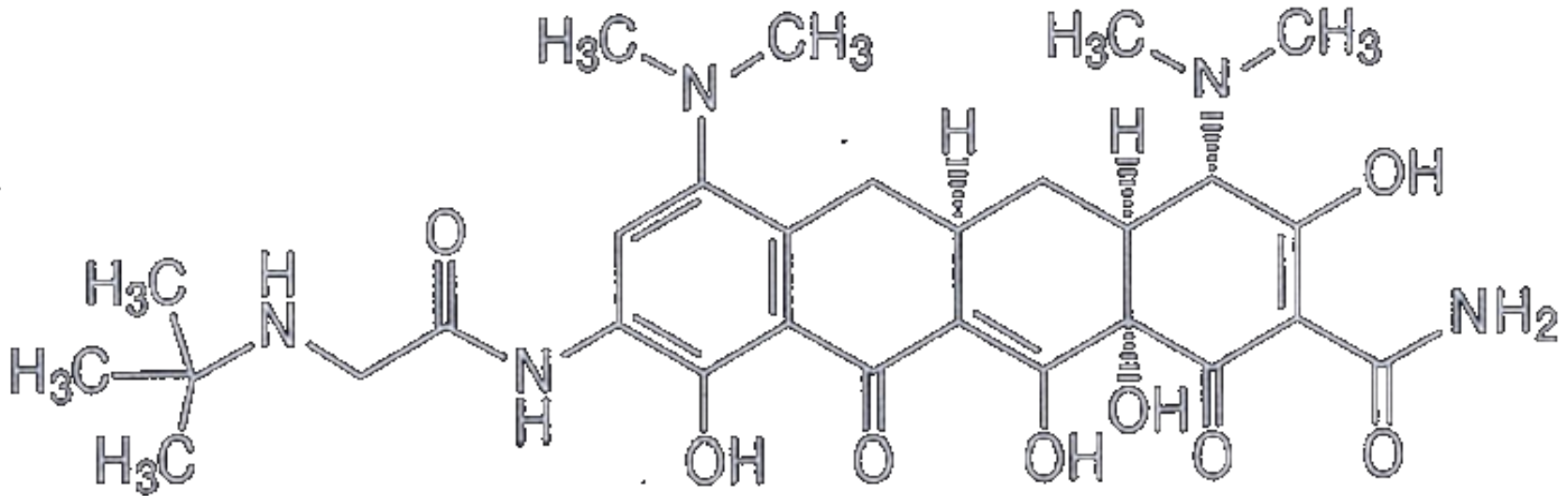
Spektrum:

- **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

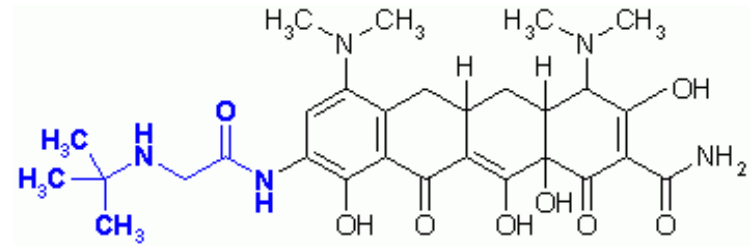


Jedinečná struktura tigecyklinu zajišťuje:

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

Tigecyklin: vazba na 30S podjednotku ribozomu, není ovlivněn běžnými mechanismy rezistence na antibiotika

Tigecyklin (Tygacil)



- Glycylcyklin (2005)
- **bakteriostatický**
- působí na Gram+ i Gram-, vč. MRSA, ESBL nepůsobí na *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp.
- registrován: **léčba komplikovaných břišních infekcí, a komplikované infekce kůže**
- V_d 7-8 l/kg, $t_{1/2} \approx 40$ hod
- NÚ: hlavně GI nesnášenlivost
- interakce se sympatomimetiky, dopaminem, antidepresivy
- dávkování: **100 mg na úvod, pak 50 mg á 12 hod. i.v., dnes se doporučuje vyšší dávkování tj. 200mg/den**
- výrobce: Pfizer (dříve Wyeth)

Využití: výhodný pro léčbu CAP/VAP vyvolanou citl. kmeny; dávkování ale musí být dvojnásobné (*Gandjini H, et al. 2012*).

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

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

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
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
 - Dle SPC: Úvodní dávka 100 mg nitrožilně následovaná každých 12 hodin i.v. dávkou 50 mg
 - Dle zkušeností: 200mg/den tj. 100mg každých 12 hodin
 - Indikována u pacientů ve věku ≥ 18 let
 - Při 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)

Chloramfenikol

1928: objev penicilinu (1941-2 první léčebné použití)
léčba G+ infekcí, lues, kapavky

1943: objev streptomycinu (*Streptomyces griseus*)
léčba G- infekcí a TBC

PEN + STM: léčba IE, břišních infekcí

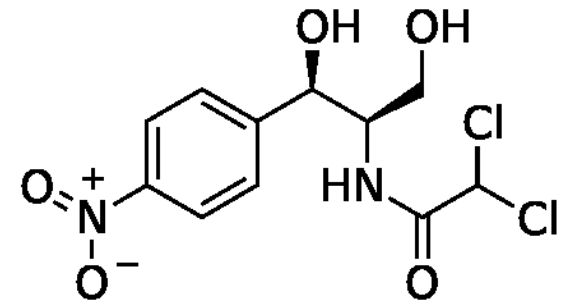
1947: chloramfenikol (*Streptomyces venezuelae*)
první širokospektré antibiotikum
léčba skvrnitého tyfu

1949: chemická identifikace a syntéza
první ATB vyrobené chemicky



Mildred Catherine Rebstock
(1919-2011)

Chloramfenikol



Inhibice ribozomu, rezistence není zkřížená s jinými ATB

Spektrum: G+: streptokoky (vč. *Str. pneumoniae*), *Corynebacterium* spp,
L. monocytogenes, *B. anthracis*,

G-: *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*,
Brucella spp., *Pasteurella* spp., *Helicobacter pylori*

+ většina striktních anaerobů

+ rody: *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*

Nespolehlivý: *S. aureus* (vč. MRSA), enterobakterie, ...

Baktericidní: *Str. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*

Rezistence: chloramfenikol-acetyltransferázy (CATs)

přenos na plasmidu

Chloramfenikol

PK: lipofilní: **dobré vstřebávání, výborný průnik do tkání vč. CNS a očí**
glukuronizace v játrech (lékové interakce), vylučování močí

NÚ: - GIT obtíže, alergie, dysmikrobie, lékové interakce
- poruchy CNS, neuropatie
- gray baby syndrom (cyanóza, vzedmutím břicha, zvracení a případně oběhový kolaps) u nezralých novorozenců
- postižení kostní dřeně: a) reverzibilní, závislá na dávce, spontánně ustoupí po vysazení

b) ireverzibilní- **aplastická anémie**, většinou s odstupem 2-4 měsíce, vyskytuje se zřídka, dop. kontrola KO cca za 6 měsíců po podání CHMP

Použití: **široké spektrum vč. anaerobů, výborný průnik do tkání**

- **břišní tyfus a paratyfy, septické formy salmonelózy,**
- **epiglotitida a jiné těžké hemofilové infekce, pertusse,**
- **hnisavé meningitidy a cerebritida**
- **smíšené komunitní infekce (absces mozku, v břišní dutině)**

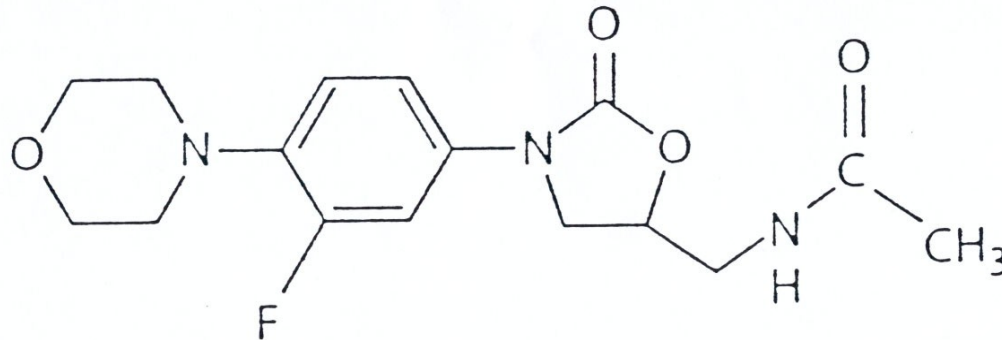
ALE: časté rezistence (ne na nozokomiální infekce), bakteriostatický (ne na sepse), myelotoxicita (jen po vyčerpání jiných možností)

Oxazolidinony

odvozeny z herbicidů (1978)

čistě chemické produkty, blokují seskládání ribozomu

linezolid, 2000



rezistence není zkřížená s jinými ATB

Linezolid

účinek pouze na G+ bakterie:

Staphylococcus aureus
koag.-negat. stafylokoky
Enterococcus spp.
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Listeria monocytogenes
Corynebacterium spp.
Bacillus spp.

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
(Bacteroides spp.)

(Mycobacterium spp.)

Linezolid

- účinek primárně bakteriostatický
(cidní na streptokoky a citlivé pneumokoky)
- účinek time-dependentní ($T > MIC$)
- PAE 3-4 hod
- biologický poločas : 4,7 – 7,4 hod
- vazba na bílkoviny 31%
- metabolizace v různých tkáních (bez lékových interakcí), zvl. v ledvinách
- vstřebávání výborné, i po jídle
- distribuce je větší než ECT (V_d 40-50 L), dobrý průnik do tkání (50-75 % hladin v krvi),
- vylučování močí (30% v původní formě) ve stolici 10%

Toxicita a NÚ

kumulativní toxicita vůči kostní dřeni, vzácně i vůči nervům (poruchy vidění); proto omezená doba podávání (do 14-28 dnů)

- 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)
- U lehkých a středních forem renálního selhání netřeba redukovat dávku...
- V ČR zatím minimální výskyt rezistence

Nevýhody:

- omezené spektrum indikací
- rigidní dávkovací schéma
-