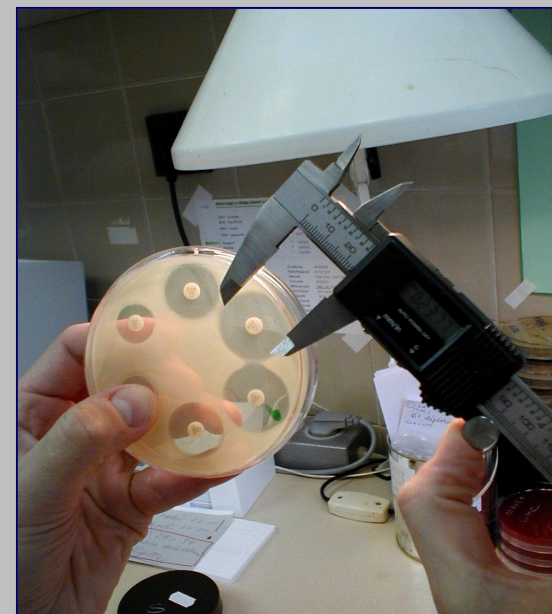


Antibiotika – speciální část - II

glykopeptidy, makrolidy, linkosamidy, ..., antimykotika

Vlastimil Jindrák

Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotická stanice
Nemocnice Na Homolce, Praha



Základní rozdělení antibiotik

hlavní skupiny antibakteriálních léčiv



betalaktamy

aminoglykosidy

chinolony

glykopeptidy

makrolidy, azalidy

ketolidy

linkosamidy

streptograminy

oxazolidinony

chloramfenikol

tetracykliny

rifamyciny

ko-trimoxazol

polypeptidy

nitroimidazoly

nitrofurany

GLYKOPEPTIDY

Glykopeptidy

přehled



- vankomycin
- teikoplanin

- avoparcin

veterinární použití

Glykopeptidy

charakteristika skupiny



- peptidy substituované cukry
- inhibitory buněčné stěny bakteriální buňky
- působí na grampozitivní bakterie
- působí převážně baktericidně
- účinek závislý na čase
- vyšší toxicita (vankomycin - ototoxicita, nefrotoxicita)
- rezistence – změna cílové struktury (VRE, VISA, VRSA)

Glykopeptidy

antimikrobiální spektrum



citlivost

- stafylokoky (S.aureus vč. MRSA, koaguláza negativní druhy)
- enterokoky (E.faecalis, E.faecium)
- streptokoky
- listerie, klostridia, ...

rezistence

- gramnegativní bakterie
- laktobacily, Leuconostoc, Erysipelothrix

Glykopeptidy - vankomycin

charakteristika, farmakokinetika a dávkování

- charakteristika:
 - o parenterální glykopeptidové antibiotikum, nevstřebatelné z GIT
- farmakokinetické parametry:
 - o C_{\max} (i.v. 500 mg) 10-25 mg/l za 1hod. po skončení infuse
 - o biologický poločas 5 - 11 hod.
 - o vazba na bílkoviny 55%
 - o distribuční objem 0,6 l/kg
- dávkování (dospělí):
 - o denní dávka: 2 - 3 g dávkovací interval: 6 - 12 hod.
 - o jednotlivá dávka: 0,5 - 1,0 - 1,5 g

Glykopeptidy - teikoplanin

charakteristika, farmakokinetika a dávkování

- charakteristika:
 - o parenterální glykopeptidové antibiotikum
- farmakokinetické parametry:
 - o C_{\max} (i.v. bolus 400mg) 25 - 40 mg/l za 1 hod.
 - o biologický poločas 90 hod.
 - o vazba na bílkoviny >90%
 - o distribuční objem 0,9 - 1,6 l/kg
- dávkování (dospělí):
 - o denní dávka: 200 - 400 - 600mg dávkovací interval: 24 hod.

Glykopeptidy

priority klinického použití



- infekce vyvolané stafylokoky rezistentními k oxacilinu (MRSA, MRSE)
- pneumokokové a streptokokové infekce (necitlivé k betalaktamům)
- grampozitivní infekce u pacientů alergických k betalaktamům
- infekční endokarditidy (v kombinaci s aminoglykosidy)
- peritonitida jako komplikace peritoneální dialýzy
- postantibiotická kolitida (perorální aplikace)
- empirická léčba febrilní neutropenie

makrolidy, azalidy a ketolidy
linkosamidy
streptograminy

MAKROLIDY AZALIDY KETOLIDY

Makrolidy, azalidy a ketolidy

charakteristika skupiny



- chemicky 14ti a 16ti členné makrolidy, azalidy a ketolidy
- inhibitory proteosyntézy
- působí převážně bakteriostaticky
- účinek závislý na čase (kumulace ve tkáních)
- intracelulární průnik (účinnost na nitrobuněčné patogeny)
- minimální toxicita
- rezistence – enzymatická (inducibilní a konstitutivní MLS typ), aktivní eflux, ...

Antimikrobiální účinnost makrolidů

	ERY	ROX	CLA	SPI	AZI	TEL
S. pyogenes	++	++	++	++	++	++
S. pneumoniae	+	+	+	+	+	+
E. faecalis -	-	-	-	-	-	-
St. aureus	+	+	+	+	+	+
H. influenzae	-	-	+	-	+	-
G neg. tyčky	-	-	-	-	-	-
legionely	+	+	+	+	+	+
mykoplasmata	+	+	+	+	+	+
chlamydie +	+	+	+	+	+	+
anaeroby	V	V	V	V	V	V

++ vysoce účinný, + účinný, – neúčinný nebo málo účinný, **V** variabilní, **ERY** – erytromycin, **ROX** - roxitromycin, **CLA** - klaritromycin, **SPI** - spiramycin, **AZI** - azitromycin, **TEL** - telitromycin

Antimikrobiální spektrum makrolidů

- **grampozitivní koky** (stafylokoky, streptokoky a pneumokoky)
- **grampozitivní tyčky** (C. diphtheriae, Clostridium spp., Listeria)
- **mykobaktéria (atypická mykobaktéria)**
- **patogenní neisserie** (N.gonorrhoeae, N.meningitidis, M. catarrhalis)
- **bordetely**
- **kampylobaktery, Helicobacter pylori**
- **mykoplasmata, chlamydie, legionely**
- **Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum**

Makrolidy, azalidy a ketolidy

přehled

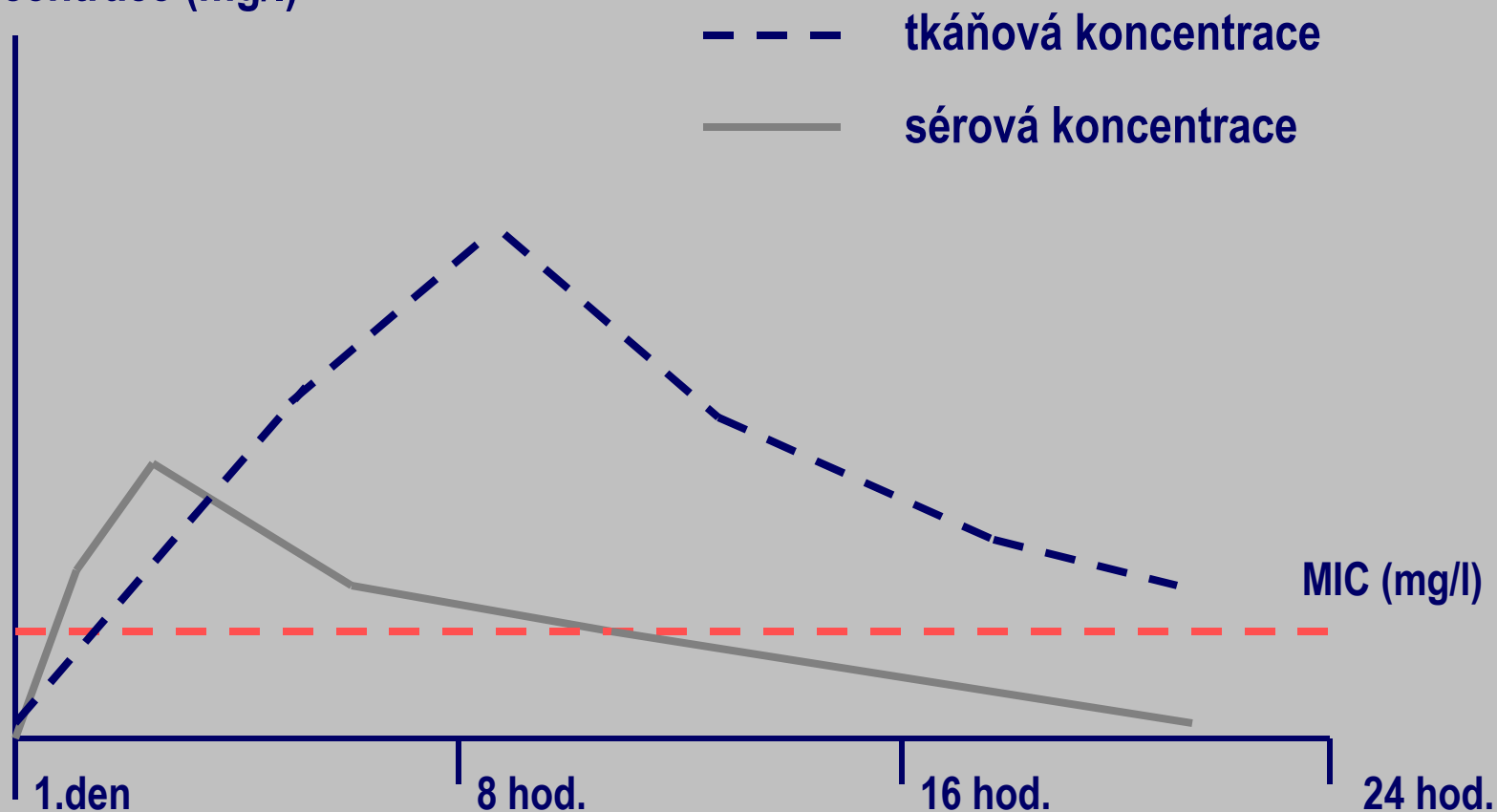


- 14 - členné makrolidy
 - erytromycin, roxitromycin, klaritromycin
- 16 - členné makrolidy
 - spiramycin
- azalidy
 - azitromycin
- ketolidy
 - telitromycin

Účinek závislý na čase s kumulací ve tkáních

farmakodynamika makrolidů

koncentrace (mg/l)



Makrolidy, azalidy a ketolidy

dávkování (dospělí)



	jednotlivá dávka	interval
erytromycin p.o.	250 - 500 - 1000 mg	6 h.
erytromycin p.e.	600 - 1200 mg	6 h.
roxitromycin	150 - 300 mg	12 h.
klaritromycin p.o.	250 - 500 mg	12 h.
klaritromycin p.e.	500 - 1000 mg	12 h.
spiramycin	500 mg - 1 g	8 h.
azitromycin	500 mg	24 h.
telitromycin	800 mg	24 h.

Erytromycin

klinické použití



- infekce horních cest dýchacích (akutní tonsilofaryngitida, sinusitida, mesotitida - při alergii k betalaktamům)
- tonsilofaryngitida vyvolaná *Arcanobacterium haemolyticum*
- infekce dolních cest dýchacích (komunitní pneumonie, atypická pneumonie, AECB)
- infekce kůže a měkkých tkání
- urogenitální infekce (mykoplasmata, chlamydie, gonokoky)
- legionelosa (v kombinaci s rifampicinem)
- dávivý kašel, difterie
- kampylobakteriosa
- syfilis (při alergii k penicilinu)

Klaritromycin

klinické použití



- viz erytromycin
- infekce vyvolané *Helicobacter pylori* (v kombinacích)
- diseminovaná mykobakteriosa (v kombinacích)

Spiramycin

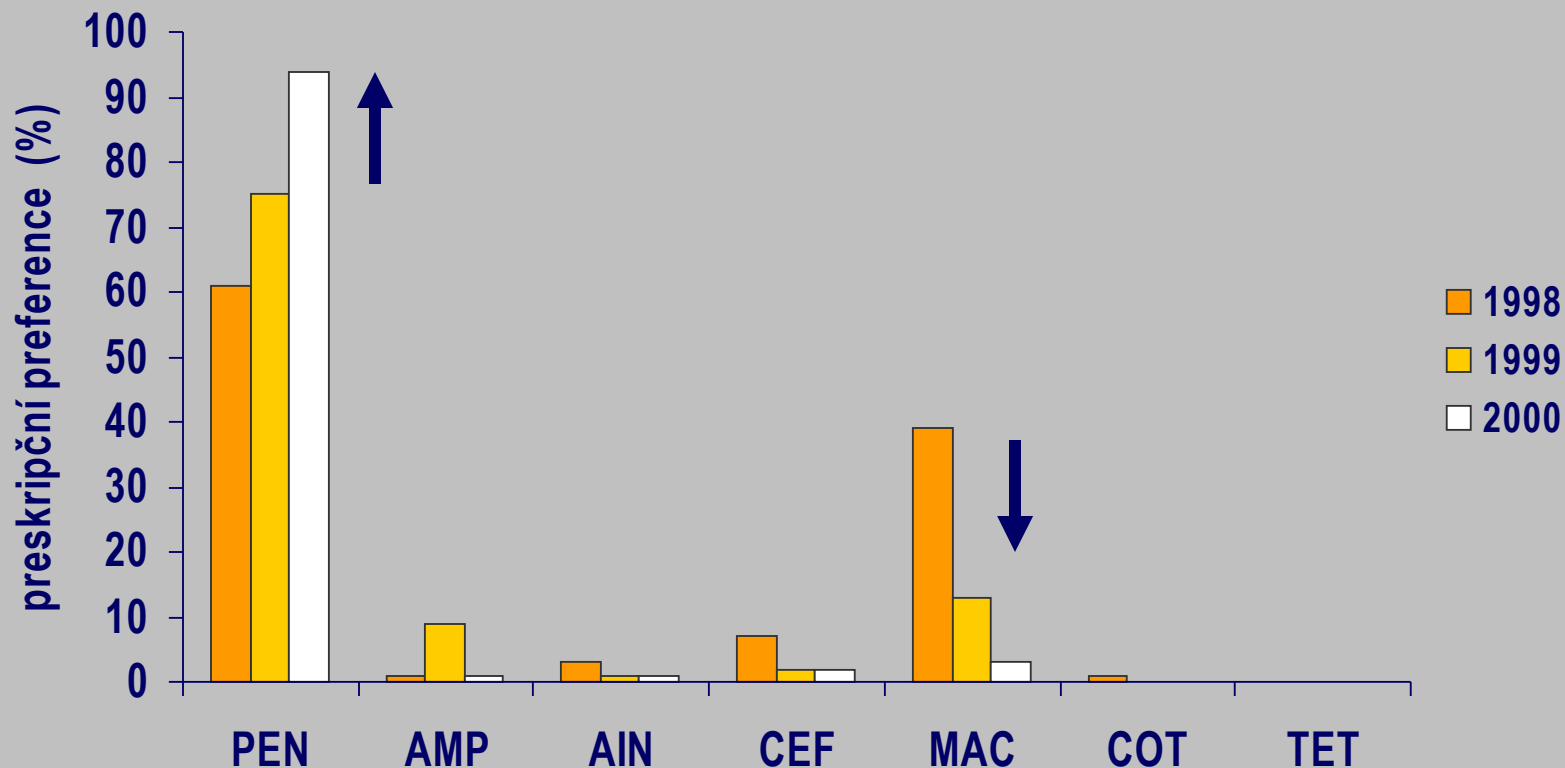
klinické použití



- viz erytromycin
- toxoplasmosa (primární, v těhotenství, kongenitální)
- makrolid volby u astmatiků léčených teofylinem a transplantovaných pacientů na cyklosporinu (interakce)
- stomatologické infekce

Změny preskripčních preferencí u angín

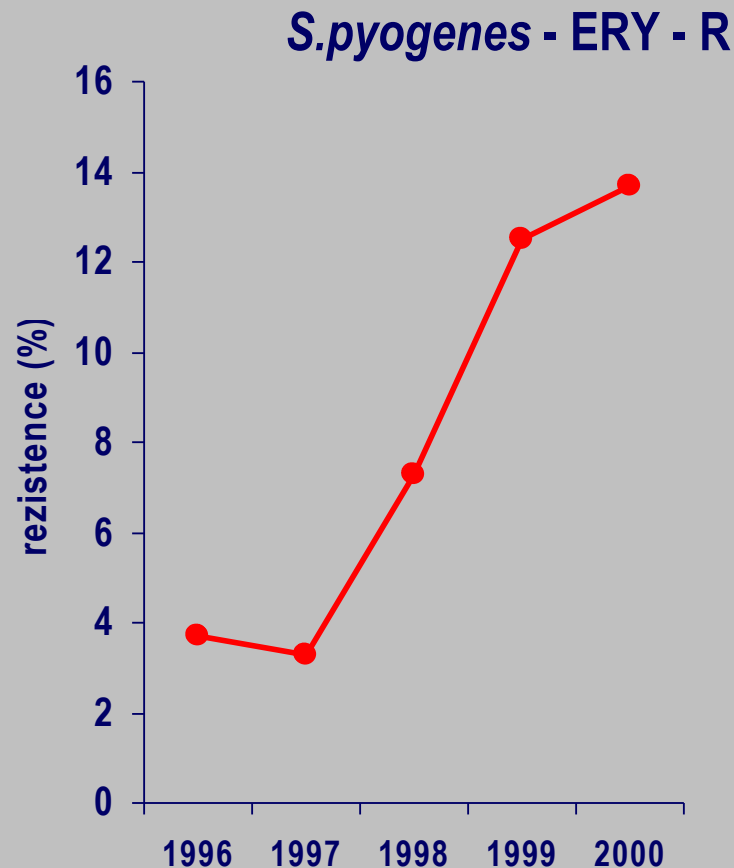
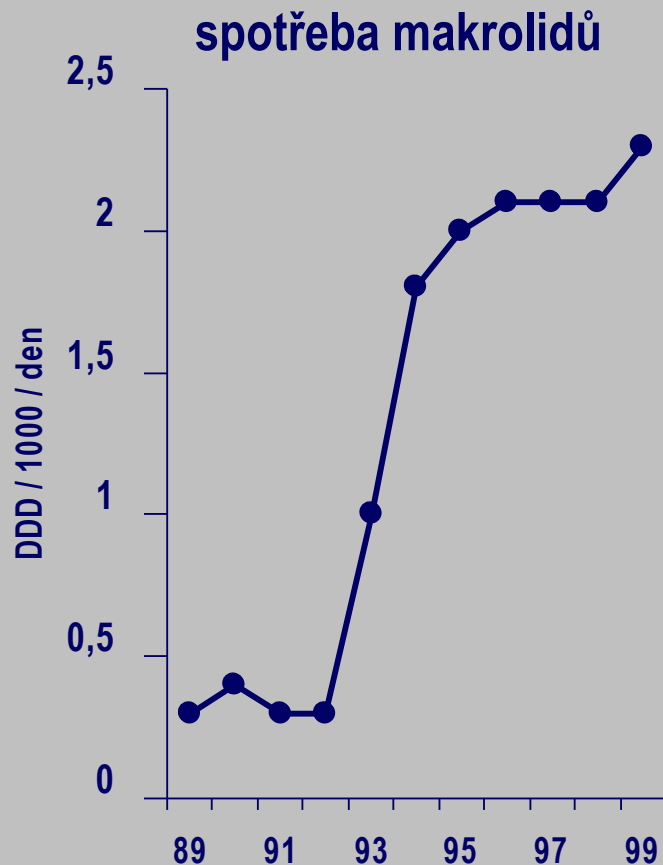
opakovaný preskripční audit u 10 pediatriů (1998-1999-2000)



PEN - penicilin, **AMP** - aminopeniciliny, **AIN** - ko-aminopeniciliny, **CEF** - cefalosporiny,
MAC - makrolidy, **COT** - co-trimoxazol, **TET** - tetracykliny

Spotřeba makrolidových antibiotik a rezistence

Streptococcus pyogenes v České republice



LINKOSAMIDY

Linkosamidy

přehled



- linkomycin
- klindamycin

Linkosamidy

charakteristika skupiny



- inhibitory proteosyntézy
- působí převážně bakteriostaticky
- účinek závislý na čase
- dobrý tkáňový a intracelulární průnik
- minimální toxicita
- rezistence – enzymatická (inducibilní a konstitutivní MLS typ)

Linkosamidy - klindamycin

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o linkosamidové antibiotikum k p.o. i p.e. aplikaci
- farmakokinetické parametry:
 - o biologická dostupnost 80 - 90%
 - o biologický poločas 2 - 3 hod.
 - o vazba na bílkoviny 94%
 - o distribuční objem 43-74 l/m²
- dávkování (dospělí):
 - o jednotlivá dávka p.o.: 150 - 300 - 450 mg interval: 6 hod.
 - o jednotlivá dávka p.e.: 300 - 1200 mg interval: 6 hod.
 - o maximální denní dávka: 4,8 g

Linkosamidy - linkomycin

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o linkosamidové antibiotikum k p.o. i p.e. aplikaci
- farmakokinetické parametry:
 - o biologická dostupnost 20 - 35%
 - o biologický poločas 4 - 6 hod.
 - o vazba na bílkoviny 72%
- dávkování (dospělí):
 - o jednotlivá dávka p.o.: 500 mg interval: 6-8 hod.
 - o jednotlivá dávka p.e.: 600 - 2400 mg interval: 6-8 hod.
 - o maximální denní dávka: 8,0 g

Linkosamidy

priority klinického použití



- infekce kůže a měkkých tkání (stafylokokové a streptokokové)
- infekce kostí a kloubů (osteomyelitidy, artritidy, spondylodiscitidy)
- streptokokové infekce (při alergii k penicilinu, invazivní infekce)
- anaerobní infekce
- aktinomykosa (alternativa penicilinu)
- bakteriální vaginosa
- akne
- toxoplasmosa

STREPTOGRAMINY

Streptograminy - quinopristin / daphlopristin

charakteristika



- **peptidová antibiotika**
- **streptograminy skupiny A a B (synergie)**
- **pristinamycin IIA, pristinamycin IA**
- infekce vyvolané kmeny *Enterococcus faecium* rezistentními k vankomycinu
- infekce vyvolané multirezistentními stafylokoky (MRSA)
- infekce vyvolané mulirezistentními pneumokoky (PEN, ERY)

Streptograminy - quinopristin / daphlopristin

aplikace, dávkování, použití



- parenterální podání (i.v.)
- 7,5 mg / kg každých 8 hodin
- **závažné infekce vyvolané multirezistentními kmeny *Enterococcus faecium*, stafylokoky a pneumokoky**

OXAZOLIDINONY

Oxazolidinony

charakteristika skupiny



- unikátní chemická struktura
- inhibitory proteosyntézy
- působí převážně bakteriostaticky
- účinek závislý na čase (významný PAE)
- vynikající tkáňový a intracelulární průnik
- unikátní farmakokinetika, vynikající biologická dostupnost
- shodné kinetické parametry při p.o. a p.e. podávání
- malá toxicita
- rezistence – zatím velmi vzácná

Oxazolidinony - linezolid

antimikrobiální účinnost



grampozitivní bakterie

- **stafylokoky** (vč. kmenů rezistentních k oxacilinu - MRSA)
- **streptokoky a pneumokoky** (vč. kmenů rezistentních k penicilinu)
- **enterokoky** (vč. kmenů rezistentních ke glykopeptidům)

Oxazolidinony - linezolid

dávkování a priority klinického použití



dávkování

- **perorálně** 600 mg každých 12 hodin
- **parenterálně** 600 mg každých 12 hodin

hlavní indikace

- **závažné infekce vyvolané multirezistentními G+ patogeny**
 - komunitní a nozokomiální pneumonie vyvolaná G+ patogeny
 - infekce kůže a měkkých tkání
 - jiné závažné grampozitivní infekce (zatím mimo SPC)

CHLORAMFENIKOL

Chloramfenikol

charakteristika



- první širokospektré antibiotikum
- inhibitor proteosyntézy
- působí převážně bakteriostaticky
- účinek závislý na čase
- vynikající tkáňový a intracelulární průnik, průnik do CNS
- významná toxicita (aplastická anemie, gray baby syndrom)
- rezistence – destruuující enzymy

Chloramfenikol

antimikrobiální spektrum



- stafylokoky, streptokoky a pneumokoky
- enterobakterie, některé NFT
- salmonely vč. *S. typhi*, shigely
- bordetely, hemofily, neisserie
- anaeroby včetně aktinomycet
- ricketsie

Chloramfenikol

dávkování a priority klinického použití

- **dávkování (dospělí):**
 - 50 mg / kd a den ve 4 dávkách (interval 6 hod.)
- infekce *S. typhi* a jiné závažné salmonelové infekce
- rickettsiové infekce
- bakteriální meningitida
- invazivní hemofilové infekce, dávivý kašel
- destruktivní plicní léze vyvolané anaeroby
- infekce oka (lokální aplikace)

TETRACYKLINY

Tetracykliny

charakteristika



- širokospektrá antibiotika
- inhibitory proteosyntézy
- působí převážně bakteriostaticky
- účinek závislý na čase
- vynikající tkáňový a intracelulární průnik
- průměrná toxicita
- rezistence – aktivní eflux, změna cílové struktury

Tetracykliny

antimikrobiální spektrum



- **grampozitivní koky**
 - stafylokoky, streptokoky (mimo *S.agalactiae*, enterokoků),
- **grampozitivní tyčky**
 - aktinomycety, listerie, klostridia, *B.anthraxis*
- **gramnegativní bakterie**
 - hemofily, neiserie, moraxely, legionely, brucely, francisely, vibria, kampylobaktery, helicobaktery, aeromonády, plesiomonády,
- **ostatní**
 - mykoplasmata, chlamydie, ricketsie, coxiely, spirochety, anaeroby

Tetracykliny

priority klinického použití



- **respirační infekce**
 - atypická pneumonie (infekce *Mycoplasma pneumoniae* nebo *Chlamydia pneumoniae*)
- **střevní infekce**
 - cholera, profylaxe průjmu cestovatelů
- **urogenitální infekce**
 - negonokoková uretritida, cervicitida (infekce *Chl. trachomatis*, urogenitální mykoplasmata)
 - Lymphogranuloma venereum
 - pánevní zánětlivá nemoc

Tetracykliny

priority klinického použití



- **ostatní indikace**
 - lymeská borreliosa
 - brucelosa
 - trachom
 - Q horečka
 - návratný tyf
 - akne

Tetracykliny - doxycyklin

dávkování



- **běžné dávkování**
 - 200 mg 1. den, dále 100 mg jednou denně
- **závažné infekce**
 - 200 mg jednou denně (100 mg každých 12 hodin)
- **acne vulgaris**
 - 50 mg denně po 6 týdnů i déle

RIFAMYCINY

Rifamyciny - rifampicin

charakteristika



- inaktivace bakteriální DNA-dependentní RNA polymerázy
- baktericidní účinek
- vynikající tkáňový a intracelulární průnik
- častý výskyt rezistence (nutno používat v kombinacích)

Rifamyciny - rifampicin

antimikrobiální spektrum



- *Mycobacterium tuberculosis* a jiná mykobakteria
- stafylokoky (St. aureus a koaguláza negativní stafylokoky)
- streptokoky a pneumokoky
- patogenní neisseria (gonokoky, meningokoky)

Rifamyciny - rifampicin

priority klinického použití a dávkování



- tuberkulosa a mykobakteriosy (vč.lepry)
- závažné multirezistentní stafylokokové infekce (endokarditida, ...) v kombinaci s glykopeptidy (oxacilinem)
- profylaxe při výskytu invazivního meningokokového onemocnění (eliminace nasofaryngeálního nosičství)
- podání perorální a intravenosní
- dávkování 300 až 600 mg každých 12 hodin

KO-TRIMOXAZOL

Ko-trimoxazol

charakteristika



- kombinace sulfonamidu (sulfametoxazol - 400 mg) a diaminopyrimidinu (trimetoprim - 80 mg) - poměr 5:1
- bakteriostatický až baktericidní efekt
- dobrý průnik do tělesných tekutin a tkání (vč. CNS)
- relativně široké spektrum vč. některých protozoí (Pneumocystis carinii)
- rezistence existuje hlavně u sulfonamidové složky

Ko-trimoxazol

antimikrobiální spektrum



- stafylokoky a pneumokoky
- hemofily
- enterobakterie (vč. salmonel a shigel)
- acinetobaktery, *B. cepacia*, *S. maltophilia*
- *Nocardia asteroides*
- *Pneumocystis carinii*

Ko-trimoxazol

priority klinického použití a dávkování

- pneumocystová pneumonie
 - nokardiosa
 - močové infekce
 - akutní exacerpace chronické bronchitidy
 - akutní otitis media
-
- dávkování (dospělí): 960 až 1440 mg každých 12 hodin

POLYPEPTIDY

Polypeptidy

charakteristika



- polypeptidová antibiotika (polymyxiny)
- účinnost vůči gramnegativním tyčkám
 - většina enterobaktérií, pseudomonády, acinetobaktery
- významná toxicita (nefrotoxicita, neurotoxicita)
- polymyxin B - lokální použití
- polymyxin E (kolistin) - lokální a systémové použití

Polypeptidy - kolistin

priority klinického použití a dávkování



- nozokomiální multirezistentní gramnegativní infekce
 - cystická fibrosa (inhalační aplikace)
 - selektivní bakteriální dekontaminace
-
- dávkování (dospělí) 2 MIU každých 8 hodin (i.v., i.m.)

NITROIMIDAZOLY

Nitroimidazoly

charakteristika



- **metronidazol, ornidazol** (p.e., p.o. i lokální podávání)
- **antiparazitární léčiva** (účinnost na protozoární infekce)
- **antibakteriální léčiva** (účinnost na anaerobní bakterie)
- **obvyklé dávkování** 500 mg každých 8 hodin
- **hlavní indikace**
 - anaerobní infekce různé lokalizace
 - postantibiotická kolitida (p.o. aplikace roztoku)
 - bakteriální vaginosa

NITROFURANY

Nitrofurany

charakteristika



- **nitrofurantoin (p.o. aplikace)**
- **močové chemoterapeutikum**
- **široké spektrum účinku (E.coli, enterokoky, ...)**
- **léčba nekomplikovaných infekcí vývodných močových cest, zejména v komunitě (akutní cystitida)**
- **dlouhodobá profylaxe recidivujících močových infekcí**
- **dávkování (terapie) 100 mg každých 6 hod.**
- **dávkování (profylaxe) 100 mg 1x denně na noc**

ANTIMYKOTIKA AZOLY

Antimykotika

azoly



- ketokonazol (perorální léčba slizniční kandidosy)

azolová antimykotika pro léčbu systémových infekcí:

- flukonazol (C. albicans)
- itrakonazol (C. albicans, non-albicans kandidy)
- vorikonazol (C. albicans, non-albicans kandidy, aspergilosa)

Antimykotika

azoly - dávkování



- **flukonazol (C. albicans)**
 - p.o.: 150 mg jednorázově, 50-100 mg každých 24h.
 - p.e.: 200 - 400 mg každých 24 hodin
- **itrakonazol (C. albicans, non-albicans kandidy)**
 - p.o.: 100 - 200 mg každých 12 až 24 hodin
 - p.e.: 200 mg každých 24 až 12 hodin
- **vorikonazol (C. albicans, non-albicans kandidy, aspergilosa)**
 - p.o.: 200-400 mg každých 12 h. 1. den, dále 100-200 mg každých 12 h.
 - p.e.: 6mg / kg každých 12h. 1.den, dále 4mg / kg každých 12h.

Azoly

hlavní indikace



	FLU	ITR	VOR
slizniční a kožní kandidosa	+	+	+
systémová, invazivní kandidosa	+	+	+
kandidosa FLU rezistentní		+	+
aspergilosa		+	+

ANTIMYKOTIKA POLYENY

- nystatin (lokální polyenové antimykotikum)
- amfotericin B (systémové polyenové antimykotikum)
- liposomální formy amfotericinu B (nižší toxicita)
- dávkování
 - 0,25 - 1,0 - 1,5 mg / kg denně
 - lipidové formy 1 - 5 mg / kg denně