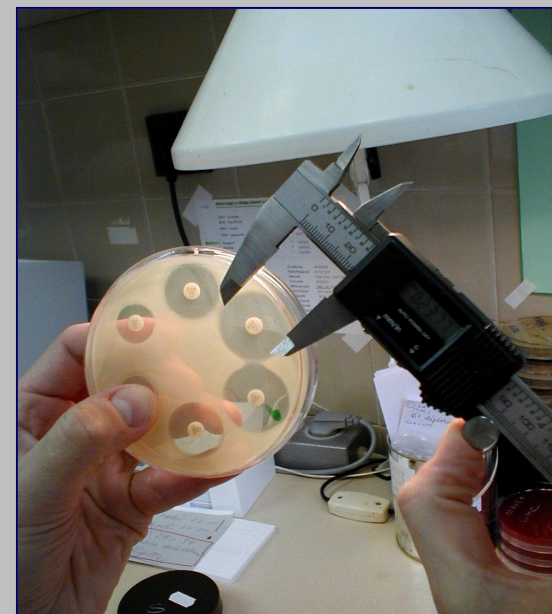


Antibiotika – speciální část - I

betalaktamy, aminoglykosidy a chinolony

Vlastimil Jindrák

Oddělení klinické mikrobiologie a antibiotická stanice
Nemocnice Na Homolce, Praha



Antibiotika - antimikrobiální látky



- antibakteriální léky
- antimykotické léky
- antivirové léky
- antiparazitární léky

Základní rozdělení antibiotik

hlavní skupiny antibakteriálních léčiv



betalaktamy

aminoglykosidy

chinolony

glykopeptidy

makrolidy, azalidy

linkosamidy

ketolidy

streptograminy

oxazolidinony

chloramfenikol

tetracykliny

rifamyciny

sulfonamidy a trimethoprim

polypeptidy

nitroimidazoly

nitrofurany

Základní rozdělení antibiotik

antimykobakteriální léčiva



antibiotika účinná proti mykobaktériím

streptomycin, rifampicin, fluorochinolony

antimykobakteriální léky

PAS (kyselina para-aminosalicylová)

isoniazid

ethambutol

etionamid, pyrazinamid

kapreomycin, cykloserin

Základní rozdělení antibiotik

antimykotika



polyeny

amfotericin B, nystatin

azoly

flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, ketokonazol

echinokandiny

caspofungin

ostatní

flucytosin, griseofulvin

Základní rozdělení antibiotik

antivirotika



antivirotika

analogy nukleosidů (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir)

inhibitory neuraminidázy (oseltamivir, zanamivir)

rimantadin, ribavirin

interferony

antiretrovirová léčiva

analogy nukleosidů (abacavir, zidovudin, lamivudin, zalcitabin)

inhibitory proteáz (indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

Základní rozdělení antibiotik

antiparazitární léčiva



antiprotozoika

chinoliny (chlorochin, meflochin, primachin, chinin)

nitroimidazoly (metronidazol)

sulfonamidy, trimethoprim, pyrimethamin

ostatní (diamidiny, biguanidy, sesquiterpeny, emetin)

antihelmintika

benzimidazoly (mebendazol, albendazol, thiabendazol)

ostatní (niclosamin, piperazin, pyrantel, levamisol)

Charakteristika antimikrobiálních léků

přehled hlavních parametrů



- **mikrobiologická charakteristika**
 - mechanismus a charakter antimikrobiálního účinku
 - antimikrobiální spektrum a získaná rezistence
- **farmakologická charakteristika**
 - chemická struktura a vlastnosti účinné látky
 - farmakokinetika a farmakodynamika (PK/PD parametry)
 - způsoby podání a zásady dávkování
 - interakce
- **klinické použití**
 - indikace volby a indikace alternativní s dávkováním a délkou léčby
 - kontraindikace, toxicita a nežádoucí účinky

BETALAKTAMY

Betalaktamová antibiotika

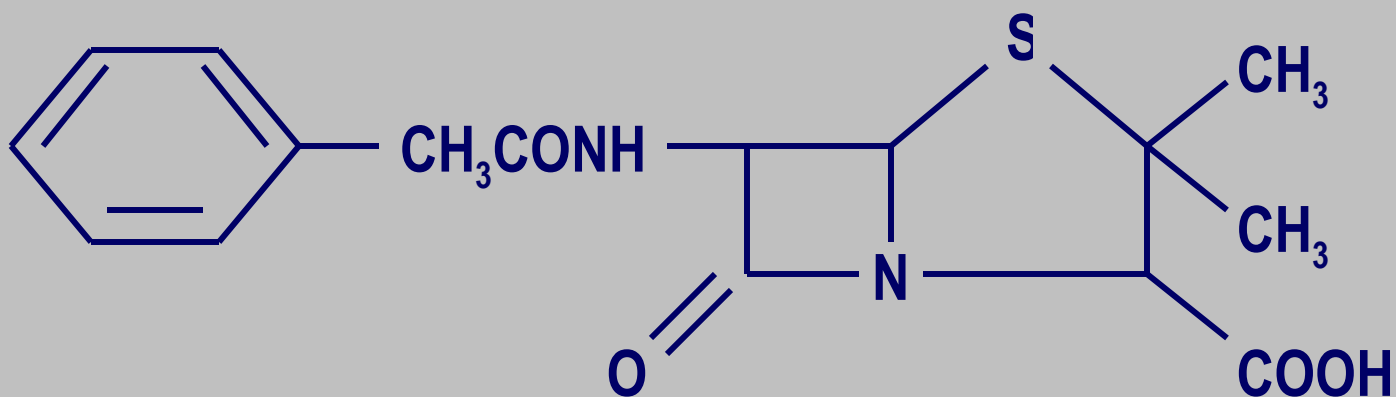
charakteristika skupiny



- chemická struktura odvozená od betalaktamového kruhu
- inhibitory buněčné stěny bakteriální buňky
- působí převážně baktericidně
- účinek závislý na čase
- minimální toxicita
- rezistence – betalaktamázy, změna cílové struktury (aberrantní PBP), porucha peremability, aktivní eflux, ...

Betalaktamová antibiotika - betalaktamový kruh

chemická struktura benzylpenicilinu

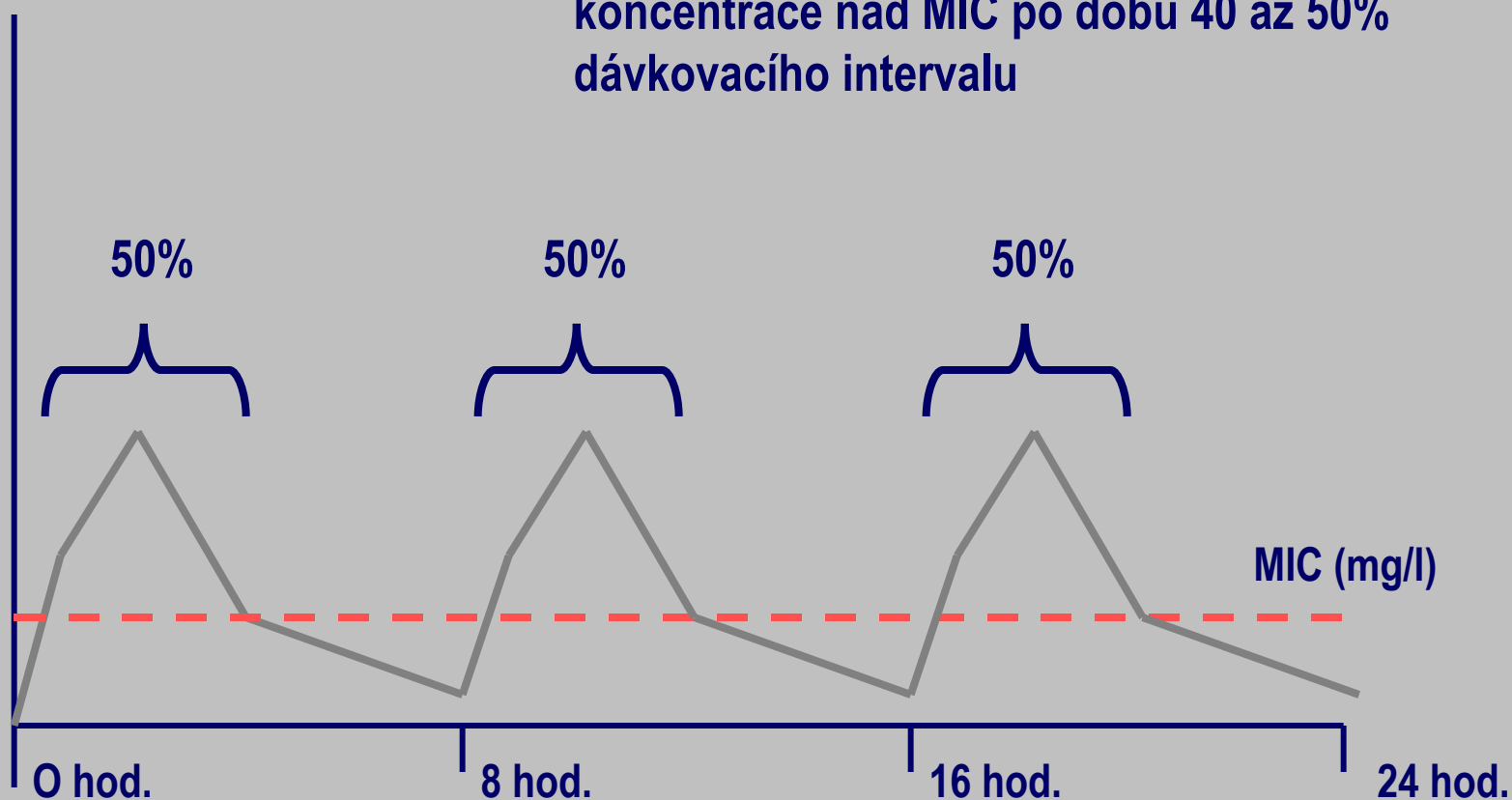


Účinek závislý na čase

betalaktamy

koncentrace (mg/l)

koncentrace nad MIC po dobu 40 až 50%
dávkovacího intervalu



Betalaktamová antibiotika

základní rozdělení



- peniciliny
- cefalosporiny
- karbapenemy
- monobaktamy

BETALAKTAMY PENICILINY

Betalaktamová antibiotika - peniciliny

skupiny



- **peniciliny s úzkým spektrem (vnímavé k betalaktamáze)**
 - penicilin (penicilin G, penicilin V)
- **peniciliny odolné k betalaktamáze**
 - oxacilin
- **peniciliny se širokým spektrem**
 - aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)
- **peniciliny protipseudomonádové**
 - karboxypeniciliny (tikarcilin)
 - ureidopeniciliny (piperacilin)

Betalaktamová antibiotika - peniciliny

kombinace s inhibitory betalaktamáz



- **kompetitivní inhibitory betalaktamáz:**
 - kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam
- **klinicky užívané kombinace:**
 - amoxicilin klavulanát
 - ampicilin sulbaktam
 - tikarcilin klavulanát
 - piperacilin tazobaktam

Antimikrobiální účinnost penicilinů

	PEN	AMP	OXA	PIP	AMC	PPT
S. pyogenes	++	+	+	+	+	+
S. pneumoniae	++	++	+	+	+	+
E. faecalis+	+	-	+	+	+	
St. aureus	(++)	(+)	++	+	++	+
H. influenzae	-	++	-	+	++	+
E. coli	-	+	-	+	+	+
Kl. pneumoniae	-	-	-	-	+	+
Ent. colacae	-	-	-	+	-	+
Ps. aeruginosa	-	-	-	++	-	++
anaeroby	++	+	I	+	++	++

++ vysoce účinný, + účinný, – neúčinný nebo málo účinný, I irrelevantní, **PEN** – penicilin, **AMP** - aminopeniciliny, **OXA** - oxacilin, **PIP** - piperacilin, **AMC** - amoxicilin klavulanát, **PPT**-piperacilin tazobaktam

Betalaktamová antibiotika - peniciliny

penicilin G a V – antimikrobiální spektrum



- penicilin G – benzylpenicilin parenterální forma
- penicilin V – fenoxymetylpenicilin perorální forma
- antimikrobiální spektrum:
 - o streptokoky, pneumokoky, enterokoky, stafylokoky
 - o listerie, korynebakteria, klostridia, aktinomyce, B.anthraxis
 - o treponemy, borelie, leptospiry
 - o gonokoky, meningokoky, pasteurely,
 - o fusobaktérie, orální bakteroidy

Peniciliny - benzylpenicilin (penicilin G)

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o penicilin vnímavý k betalaktamáze (i.v. a i.m. aplikace)
- farmakokinetické parametry:
 - o C_{\max} (i.v. bolus 3g) 400 mg/l
 - o biologický poločas 0,5 hod.
 - o vazba na bílkoviny 60%
 - o distribuční objem 0,2 - 0,7 l/kg
- dávkování (dospělí):
 - o denní dávka: 2,4 - 24 MIU dávkovací interval: 4 - 6 hod.

Peniciliny - benzylpenicilin (penicilin G)

priority klinického použití



- meningitidy a sepse vyvolané meningokoky, pneumokoky a streptokoky
- pneumokoková pneumonie
- endokarditidy vyvolané viridujícími streptokoky
- alternativa ampicilinu u enterokokových a listeriových infekcí v kombinaci s aminoglykosidy (endokarditida, sepse, meningitida)
- těžké streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání
- aspirační pneumonie a plicní absces vyvolané nesporeujícími anaeroby mimo *B.fragilis*
- aktinomykosa, neuroborreliosa
- antrax, diftérie, červinka
- neurosyfilida, kongenitální syfilida

Peniciliny - benzylpenicilin (penicilin G)

příklady dávkování a délky podávání

- pneumokoková pneumonie - normálně citlivý kmen
 - o 2,4 MIU denně int. 4 - 6 h délka 10 - 14 dnů
- pneumokoková pneumonie - intermediárně citlivý kmen
 - o 8-12 MIU denně int. 4 - 6 h délka 10 - 14 dnů
- endokarditida vyvolaná viridujícími streptokoky
 - o 18 MIU denně int. 4 - 6 h délka 4 týdny
- endokarditida vyvolaná enterokoky (+ aminoglykosid)
 - o 24 MIU denně int. 4 h délka 4 - 6 týdnů
- aktinomykosa
 - o 10 - 20 MIU denně int. 4 - 6 h délka 2 - 6 týdnů

Peniciliny - fenoxymetylpenicilin (penicilin V)

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o penicilin vnímavý k betalaktamáze (p.o. aplikace)
- farmakokinetické parametry:
 - o dostupnost 40 - 70%
 - o biologický poločas 0,5 hod.
 - o vazba na bílkoviny 80%
 - o distribuční objem 0,2 l/kg
- dávkování (dospělí):
 - o jednotlivá dávka: 500 - 750 mg dávkovací interval: 6 - 8 hod.

Peniciliny - fenoxymetylpenicilin (penicilin V)

priority klinického použití, dávkování a délka podávání



- streptokoková tonsilofaryngitida:
 - o 750 mg každých 8 hodin 10 dnů
 - o 500 mg každých 6 hodin 10 dnů
- infekce dutiny ústní a stomatologické infekce
- streptokokové infekce měkkých tkání
- profylaxe revmatické horečky (alternativa penicilinu G)
- erythema migrans (lymeská borreliosa) u dětí

Penicilin

látky odpovídající antimikrobiální účinností penicilinu



- **perorální penicilin**

- penicilin V
- penamecilin

- **parenterální penicilin**

- penicilin G (krystalický penicilin)
- prokain penicilin G
- benzatin penicilin

i.v. aplikace

i.m. aplikace

depotní přípravek

Peniciliny - oxacilin

charakteristika, způsob podání a dávkování



- protistafylokokové antibiotikum chráněné před účinkem stafylokokové betalaktamázy
- určen k parenterální i perorální léčbě
- dávkování v rozmezí 4 - 18 g denně (dospělí)
- dávkovací interval 4 - 6 hodin

Peniciliny - oxacilin

priority klinického použití



- stafylokokové infekce krevního řečiště, srdce a cév (sepse, endokarditida, septická tromboflebitida, endarteritida)
- stafylokoková pneumonie
- stafylokokové infekce kůže a měkkých tkání (pyodermie, abscesy, empyémy, mastitidy)
- stafylokokové infekce kostí a kloubů (osteomyelitidy a hnisavé artritidy)

Peniciliny - aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)

charakteristika, způsob podání a dávkování



- ampicilin (AMP) **parenterální podávání**
- amoxicilin (AMO) **perorální podávání**
- širokospektrá penicilinová antibiotika s účinností proti některým gramnegat. bakteriím (hemofily, enterobakterie)
- **dávkování ampicilinu**
 - 2 - 6 - 12 g denně podle závažnosti infekce, interval 4 - 6 hod.
- **dávkování amoxicilinu**
 - dospělí 0,75 - 1,5 g každých 8 hodin
 - děti 50 - 90 mg na kg a den

Peniciliny - aminopeniciliny (ampicilin, amoxicilin)

priority klinického použití



- **ampicilin**
 - hemofilová meningitida, sepse, epiglottitida
 - meningitidy a sepse vyvolané *Str. agalactiae* a *L. monocytogenes*
 - enterokoková endokarditida a sepse (kombinace s aminoglykosidy)
- **amoxicilin**
 - komunitní respirační infekce (sinusitida, otitida, lehká pneumonie)
 - komunitní nekomplikované močové infekce (alt. ko-trimoxazolu)
 - profylaxe infekční endokarditidy

Peniciliny - ureidopeniciliny - piperacilin

charakteristika, způsob podání a dávkování



- **piperacilin**

protipseudomonádové penicilinové antibiotikum, současně účinné na další gramnegativy, streptokoky a enterokoky
pouze parenterální aplikace

dávkování (dospělí) **4 g každých 4 - 6 hodin**

- **piperacilin tazobaktam**

kombinace s inhibitorem betalaktamázy, rozšířená účinnost (gramnegativy se získanou rezistencí, anaeroby)

dávkování (dospělí) **4,5 g každých 4 - 6 hodin**

Peniciliny - ureidopeniciliny - piperacilin

priority klinického použití



- **piperacilin**
 - pseudomonádové infekce (nozokomiální pneumonie, sepse)
- **piperacilin tazobaktam**
 - úvodní léčba závažných nozokomiálních infekcí (pneumonie, smíšené nitrobršíšní infekce)

BETALAKTAMY **CEFALOSPORINY**

Betalaktamová antibiotika - cefalosporiny

rozdělení



- **1. generace** (cefalotin, cefazolin, cefalexin)
- **2. generace** (cefuroxim, cefamandol)
- **cefamyciny** (cefoxitin, cefotetan)
- **3. generace - základní** (cefotaxim, ceftriaxon)
- **3. generace - protipseudomonádové** (ceftazidim, cefoperazon)
- **4. generace** (cefepim, cefpirom)

Antimikrobiální účinnost cefalosporinů

	CLT	CRX	CXT	CTX	CTZ	CPM
S. pyogenes	++	++	I	+	I	++
S. pneumoniae	+	+	I	++	I	++
E. faecalis-	-	-	-	-	-	
St. aureus	+	+	+	-	-	+
H. influenzae	-	++	I	++	++	++
E. coli	+	+	+	++	++	++
Kl. pneumoniae	+	+	+	++	++	++
Ent. colacae	-	-	-	+	+	++
Ps. aeruginosa	-	-	-	-	++	+
anaeroby	-	-	++	-	-	-

++ vysoce účinný, + účinný, – neúčinný nebo málo účinný, I irelevantní, **CLT** – cefalotin, **CRX** - cefuroxim, **CXT** - cefoxitin, **CTX** - cefotaxim, **CTZ** - ceftazidim, **CPM** - cefepim

Cefalosporiny 1. generace - cefazolin - CZL

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- **charakteristika:**
 - parenterální cefalosporin 1. generace (i.v., i.m. aplikace)
- **farmakokinetické parametry:**
 - C_{\max} (i.v. bolus 1g) 180 - 200 mg/l na konci infuze
 - biologický poločas 1,5 - 2,0 hod.
 - vazba na bílkoviny 75 - 85%
 - distribuční objem 10 l
- **dávkování (dospělí):**
 - běžná jednotlivá dávka: 1 - 2 g dávkovací interval: 6 - 8 hod.
 - vysoká dávka u těžkých infekcí: až 12 g denně

Cefalosporiny 1. generace - cefazolin - CZL

klinické použití (hlavní indikace, dávkování, délka léčby)



- profylaxe v chirurgických oborech
- terapeuticky výjimečně jako alternativa jiných antibiotik

Cefalosporiny 1. generace - cefalexin - CLX

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o perorální cefalosporin 1. generace
- farmakokinetické parametry:
 - o dostupnost (p.o.) nad 90%
 - o C_{\max} (500mg p.o.) 10 - 20 mg/l za 1 hod. po podání
 - o biologický poločas 0,5 - 1,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 10 - 15%
 - o distribuční objem 15 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 0,5 - 1 g dávkovací interval: 8 - 12 hod.
 - o maximální denní dávka: 6 g za 24 hod.

Cefalosporiny 1. generace - cefalexin - CLX

klinické použití (hlavní indikace)



- **není lékem volby** (používá se pouze jako alternativa pro léčbu nekomplikovaných streptokokových, pneumokokových, stafylokokových a některých gramnegativních infekcí - např. cystitida vyvolaná *E.coli*)
- streptokoková tonsilofaryngitida
- močové infekce v komunitě (*E. coli*)
- infekce kůže a měkkých tkání (*S. pyogenes*, *St. aureus*)

Cefalosporiny 2. generace - cefuroxim - CRX

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o cefalosporin 2. generace k parenterální i perorální aplikaci
- farmakokinetika:
 - o dostupnost (p.o.) 40 - 50%
 - o C_{\max} (0,75g i.v.) 50 mg/l na konci infuse
 - o C_{\max} (500mg p.o.) 6 - 9 mg/l za 1,8 - 2,5 hod. po podání
 - o biologický poločas 1,1 - 1,4 hod.
 - o vazba na bílkoviny 30%
 - o distribuční objem 11 - 15 l

Cefalosporiny 2. generace - cefuroxim - CRX

dávkování



- dávkování při perorální aplikaci:
 - jednotlivá dávka: 250 - 500 mg dávkovací interval: 12 hod.
- dávkování při parenterální aplikaci:
 - jednotlivá dávka: 0,75 - 1,5 g dávkovací interval: 6 - 8 hod.

Cefalosporiny 2. generace - cefuroxim - CRX

klinické použití (hlavní indikace)



- parenterální:
 - o profylaxe v chirurgických oborech (kardiochirurgie)
 - o terapeuticky výjimečně jako alternativa jiných antibiotik
- perorální:
 - o komunitní respirační infekce: alternativa při rezistenci původce k penicilinům nebo při alergii (akutní tonsilofaryngitida, sinusitida, mesotitida, lehká komunitní pneumonie)
 - o močové infekce: alternativa při rezistenci původce k lékům volby
 - o infekce kůže a měkkých tkání: alternativa základních antibiotik

Cefamyciny - cefoxitin - CXT

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o parenterální cefamycinové antibiotikum
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (1g i.v.) 150 mg/l na konci infuze
 - o biologický poločas 0,7 - 1,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 65 - 80%
 - o distribuční objem 10 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 1 - 2g dávkovací interval: 6 - 8 hod.
 - o vysoká dávka u těžkých infekcí: až 12 g denně

Cefamyciny - cefoxitin - CXT

klinické použití (hlavní indikace)



- klinicky se dnes nepoužívá
- hlavní indikací byly nitrobřišní smíšené infekce s podílem anaerobů

Cefalosporiny 3. generace - cefotaxim - CTX

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o parenterální cefalosporin 3. generace
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (1g i.v.) 90 mg/l na konci infuse
 - o biologický poločas 1,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 40%
 - o distribuční objem 32 - 37 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 1 - 2 g dávkovací interval: 8 - 12 hod.
 - o vysoká dávka u těžkých infekcí: až 12 g denně

Cefalosporiny 3. generace - ceftriaxon - CTR

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o parenterální cefalosporin 3. generace
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (1g i.v.) 120 - 150 mg/l na konci infuse
 - o biologický poločas 6,0 - 9,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 95%
 - o distribuční objem 0,15 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 1 - 2 g dávkovací interval: 24 h.
 - o vysoká dávka u těžkých infekcí: až 4 g denně

Cefalosporiny 3. generace - cefotaxim, ceftriaxon

klinické použití (hlavní indikace)



- **infekce CNS** (bakteriální meningitida, neuroborreliosa)
- **respirační infekce** (těžká komunitní pneumonie, nozokomiální pneumonie, akutní epiglotitida)
- **invazivní pneumokokové a hemofilové infekce vyvolané kmeny necitlivými k penicilinům** (meningitidy, pneumonie, atd.)
- **závažné infekce močového ústrojí** (akutní pyelonefritida, urosepse)
- **mimostřevní salmonelové infekce** (infekční endarteritida, aortitida)

Cefalosporiny 3. generace - ceftazidim - CTZ

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o širokospektrý parenterální cefalosporin 3. generace s protipseudomonádovou účinností
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (2g i.v.) 185 mg/l na konci infuze
 - o biologický poločas 1,5 - 2,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 10%
 - o distribuční objem 16 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 1 - 2 g dávkovací interval: 8 hod.

Cefalosporiny 3. generace - ceftazidim - CTZ

klinické použití (hlavní indikace)



- závažné infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* (infekce krevního řečiště a sepse, nozokomiální pneumonie)
- závažné infekce vyvolané multirezistentními gramnegativními tyčkami se zachovanou citlivostí k CTZ

Cefalosporiny 4. generace - cefepim - CPM

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o širokospektrý cefalosporin 4. generace
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (2g i.v.) 190 mg/l na konci infuze
 - o biologický poločas 2,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 10 - 19%
 - o distribuční objem 14 - 20 l
- dávkování (dospělí):
 - o běžná jednotlivá dávka: 1 - 2 g dávkovací interval: 8 - 12 hod.

Cefalosporiny 4. generace - cefepim - CPM

klinické použití (hlavní indikace)



- infekce vyvolané enterobaktériemi produkujícími chromozomální betalaktamázu typu *ampC* (enterobaktery, citrobaktery, serácie, atd.), infekce vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* (infekce krevního řečiště a sepse, nozokomiální pneumonie)

BETALAKTAMY **KARBAPENEMY**

Betalaktamová antibiotika - karbapenemy

charakteristika



- semisyntetická nebo syntetická betalaktamová antibiotika
 - mimořádně široké antimikrobiální spektrum (grampozitivity, gramnegativy vč. *P. aeruginosa* a acinetobakterů, anaeroby)
 - účinnost proti multirezistentním kmenům (gramnegativy)
 - vysoce pravděpodobná klinická účinnost v úvodní léčbě závažných, především nozokomiálních infekcí
-
- imipenem **IMI**
 - meropenem **MER**

Karbapenemy - imipenem (IMI), meropenem (MER)

farmakokinetika a dávkování



	IMI	MER
• farmakokinetika:		
o C_{\max} (500 mg i.v.)	20 mg/l	23 mg/l
o biologický poločas	1,0 hod.	1,0 hod.
o vazba na bílkoviny	20%	2%
o distribuční objem	0,2 l	0,3 l
• dávkování (dospělí):		
o běžná jednotlivá dávka:	1 g	1 g
o dávkovací interval:	6 - 8 hod.	6 - 8 hod.
o maximální denní dávka:	4 g	6 g

Karbapenemy

priority klinického použití



- **úvodní léčba život ohrožujících bakteriálních infekcí**
- **úvodní léčba nozokomiální pneumonie (zejména pozdní typ)**
- **infekce CNS (bakteriální meningitida, ventrikulitida - MER)**
- **smíšené nitrobřišní infekce (možnost monoterapie)**
- **akutní nekrotizující pankreatitida (prevence i terapie infekce nekrosy pankreatu)**
- **acinetobakterové infekce**
- **infekce vyvolané multirezistentními enterobakteriemi (producenti ESBL, chromozomální betalaktamázy)**

AMINOGLYKOSIDY

Aminoglykosidy (aminocyklitoly)

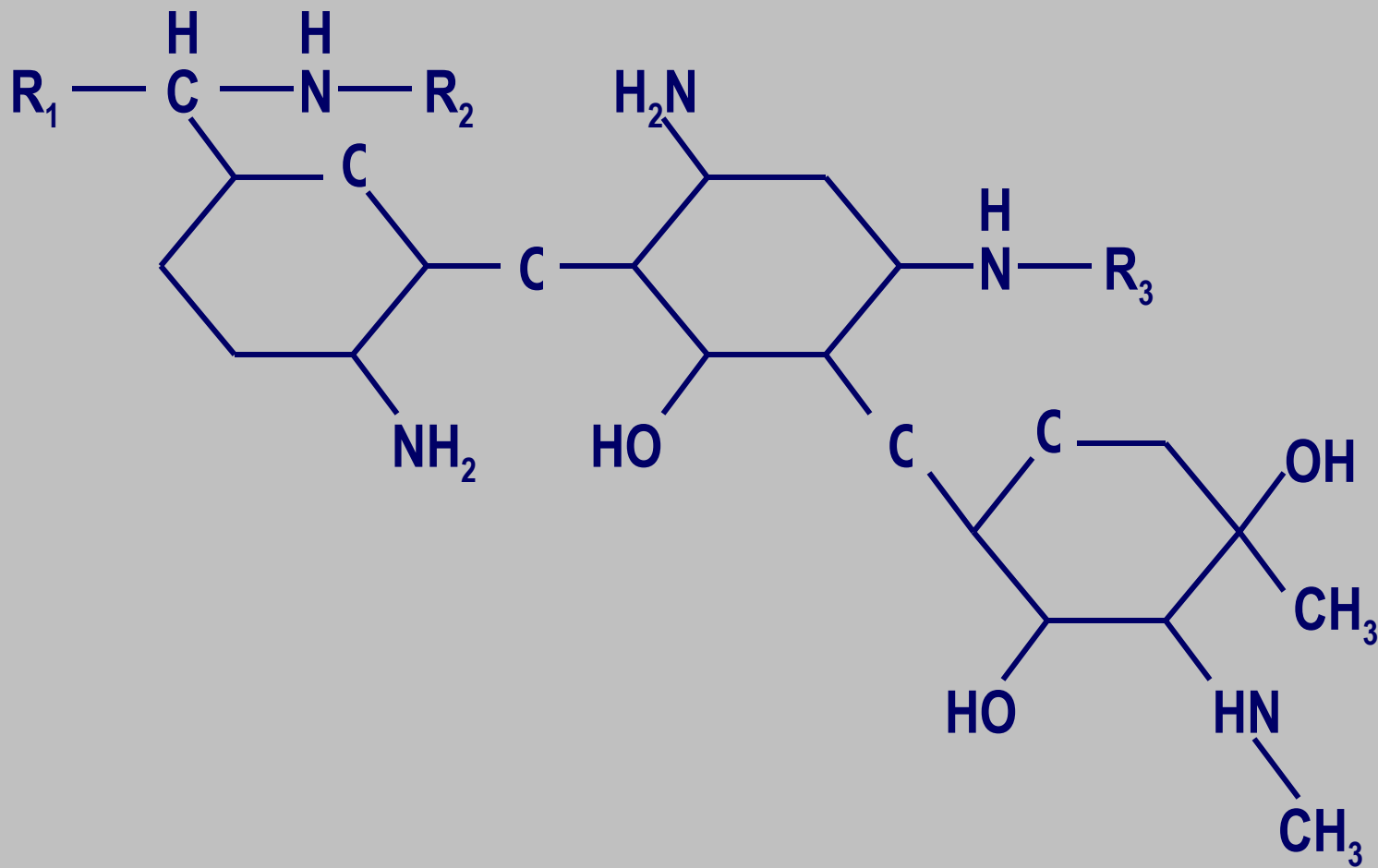
charakteristika



- glykosidicky vázané aminocukry nebo aminoalkoholy
- inhibitory proteosyntézy
- působí převážně baktericidně
- účinek závislý na koncentraci
- významná toxicita (nefrotoxicita, ototoxicita, neuromuskul. blokáda)
- rezistence: destruuující enzymy (AAC - N-acetyltransferázy, APH O-fosfotransferázy, ANT-O-nukleotidyltransferázy), změna cílové struktury (alterace vazby na ribozom), aktivní efflux

Aminoglykosidy

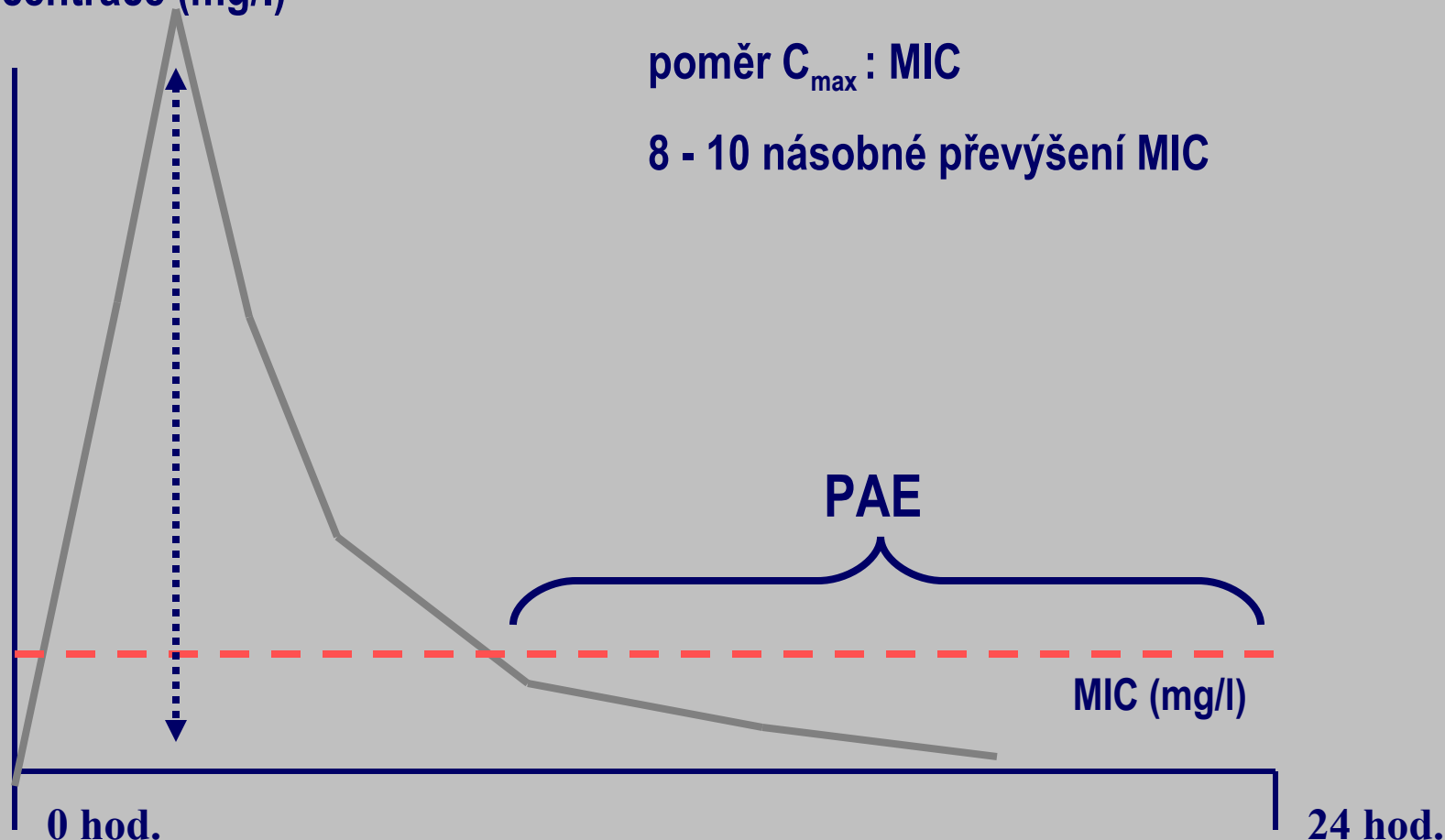
chemická struktura gentamicinu



Účinek závislý na koncentraci

aminoglykosidy

koncentrace (mg/l)



Aminoglykosidy (aminocyklitoly)

rozdělení



- skupina neomycinu (NEO)
 - skupina kanamycinu (KAN)
 - skupina gentamicinu (GEN)
-

NEO

neomycin

KAN

kanamycin
tobramycin
amikacin

GEN

gentamicin
netilmicin
isepamicin

ostatní

streptomycin
spektinomycin

Aminoglykosidy

antimikrobiální spektrum (GEN, AMI)



- enterobakterie
- *Pseudomonas aeruginosa*
- acinetobaktery a jiné nefermentující tyčinky
- stafylokoky

- enterokoky (citlivost k vysokým koncentracím)
- streptokoky (pouze v kombinaci s betalaktamy)

- neúčinné na anaeroby

Aminoglykosidy

farmakokinetika a dávkování



	gentamicin	amikacin
o biologický poločas	2 hodiny	2,2 hodiny
o vazba na bílkoviny	pod 10%	3 - 11%
o distribuční objem	0,25 l/kg	0,25 - 0,3 l/kg
o dávka na kg a den	3 - 5 mg	15 mg
• podávání jednou denně:		
o dávka	240 - 400 mg	1,0 - 1,5 g
• intermitentní podávání:		
o jednotlivá dávka	80 - 120 mg	500 mg
o interval	8 hodin	8 - 12 hodin

Aminoglykosidy

farmakodynamika



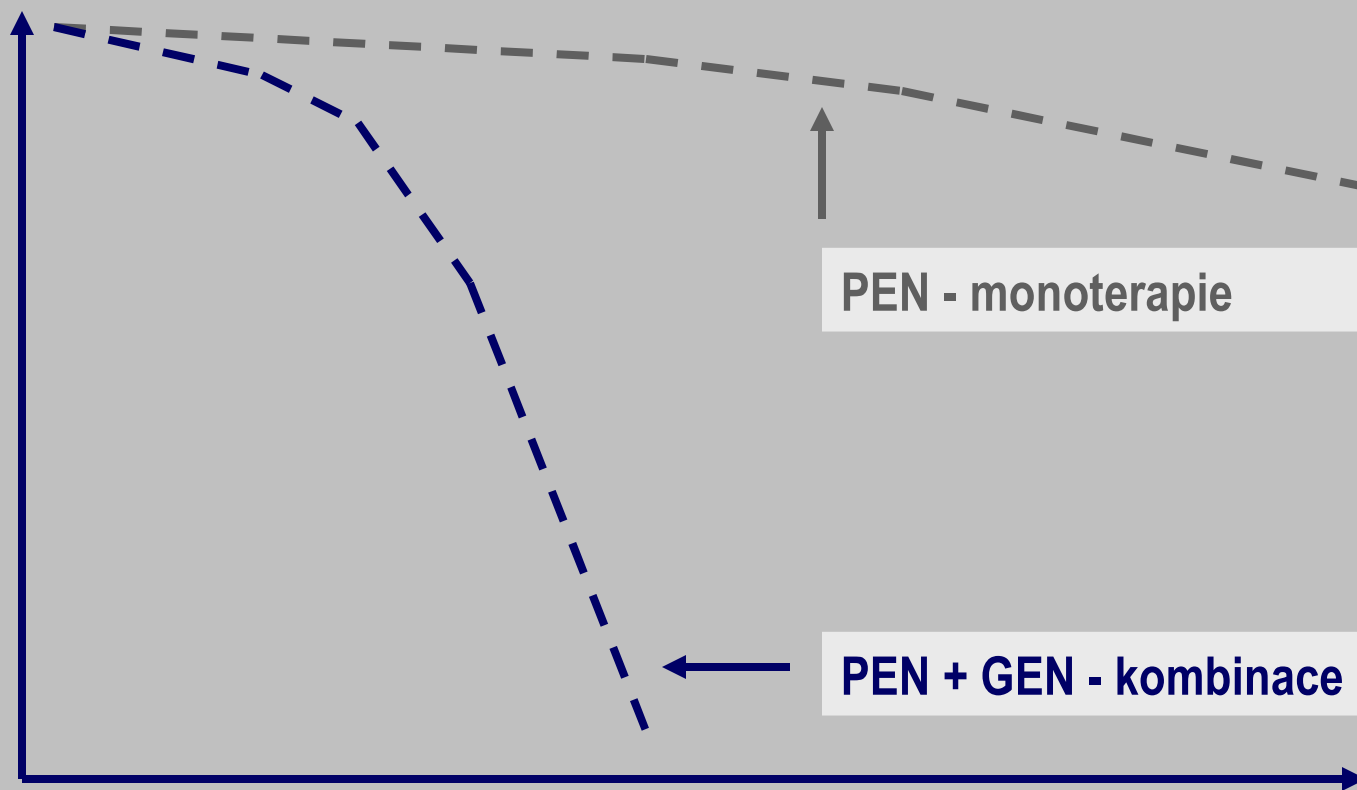
- **gramnegativní infekce** podávání jednou denně
 - významný PAE
 - krátkodobá aplikace
 - nižší riziko toxicity
- **grampozitivní infekce** intermitentní podávání
 - nevýznamný PAE
 - synergický efekt kombinace s betalaktamy a glykopeptidy
 - vyšší riziko toxicity

Aminoglykosidy - „bacterial killing curve“

enterokoková endokarditida - efekt kombinované léčby



inokulum



Aminoglykosidy

priority klinického použití



- kombinovaná léčba gramnegativních systémových infekcí
- kombinovaná léčba závažných pseudomonádových infekcí (seps, pneumonie)
- kombinovaná léčba streptokokových, enterokokových a stafylokokových systémových infekcí (endokarditidy, seps)
- kombinovaná léčba nitrobřišních infekcí (peritonitidy)
- kombinovaná léčba infekcí kostí a měkkých tkání (chir. rány)
- močové infekce (u nekomplikovaných i v monoterapii)
- lokální léčba bakteriálních infekcí CNS (intrathékalní aplikace, zejména nozokomiální gramnegativní infekce)

CHINOLONY

Chinolony

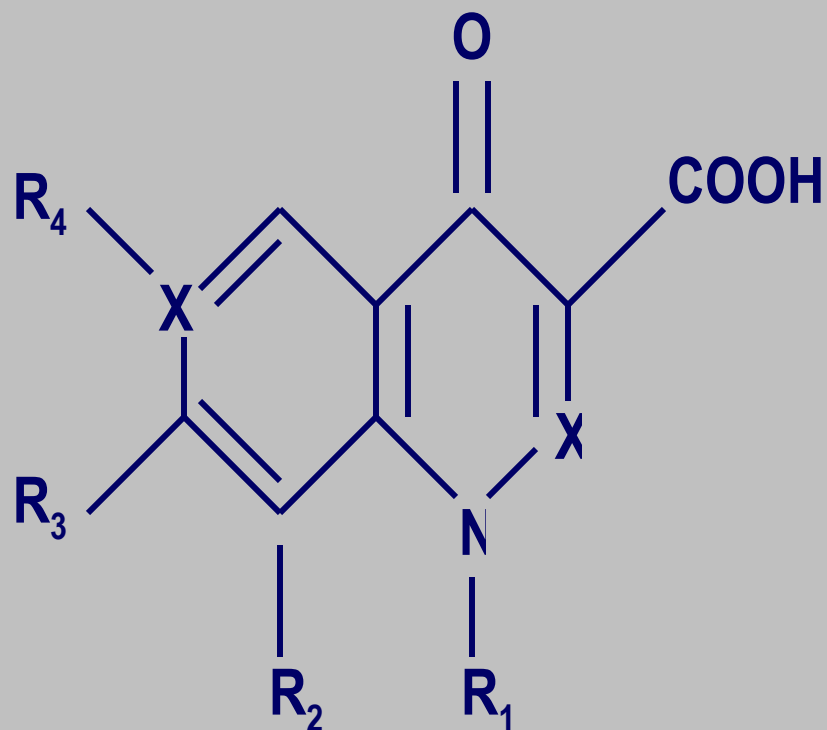
charakteristika



- 4-chinolonové jádro
- inhibice syntézy bakteriálních nukleových kyselin (inhibice DNA-gyrázy a DNA-topoizomerázy)
- působí převážně baktericidně
- účinek závislý na koncentraci (poměr AUC : MIC)
- toxicita (hepatotoxicita, fototoxicita, neurotoxicita)
- rezistence: změna cílové struktury (chromozomální mutace topoizomerázy II a IV), aktivní efflux

Chinolony

chemická struktura



Účinek závislý na koncentraci

chinolony

koncentrace (mg/l)

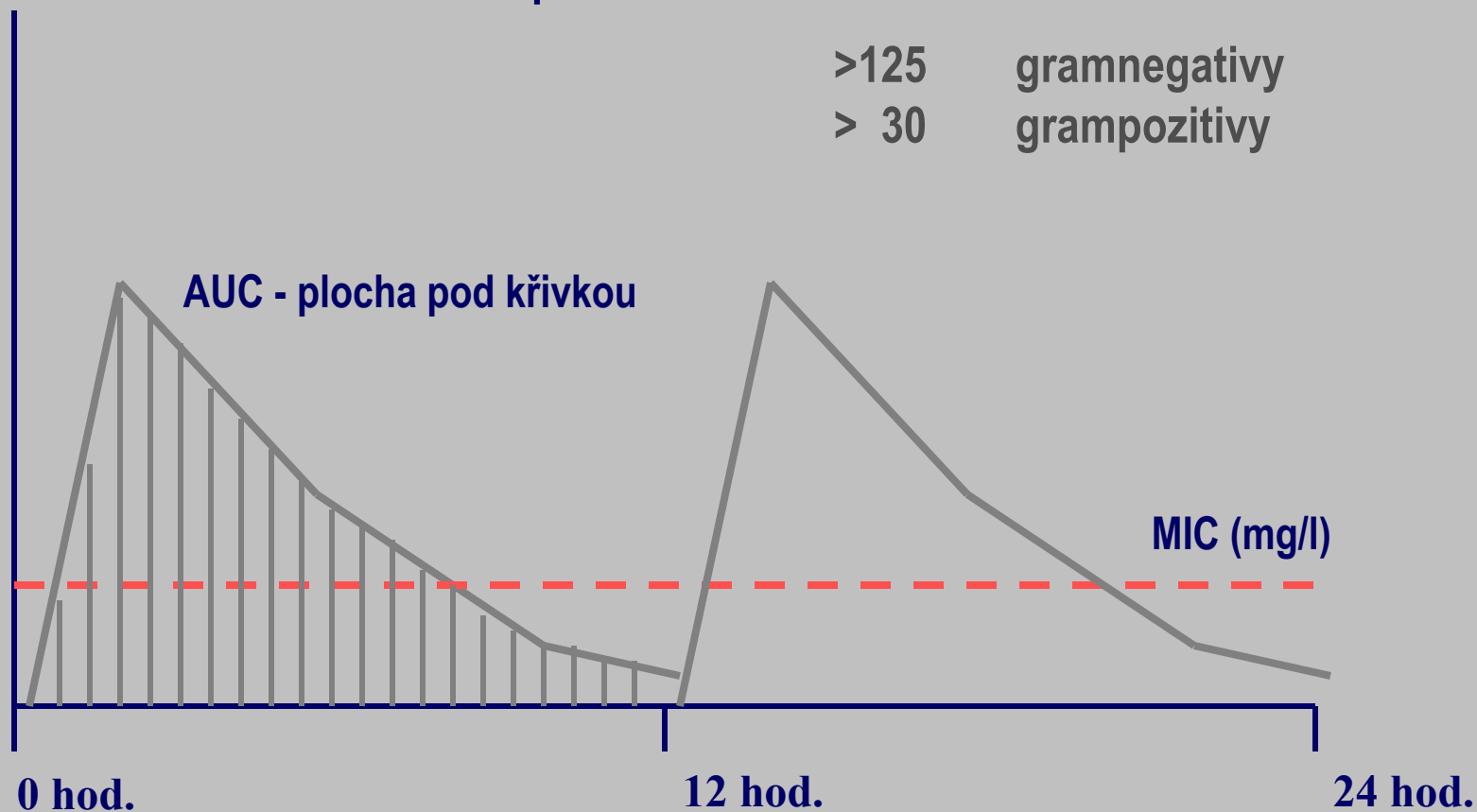
poměr AUC : MIC

>125

gramnegativy

> 30

grampozitivy



Chinolony

klasifikace



- skupina 1 - **močová chemoterapeutika**
- skupina 2 - **systémově účinné fluoroquinolony**
- skupina 3 - **respirační fluoroquinolony**
- skupina 4 - **širokospektré fluoroquinolony**

Chinolony

klasifikace



skupina 1

kys. pipemidová
kys. nalidixová
kys. oxolinová

skupina 2

norfloxacin
pefloxacin
ofloxacin
ciprofloxacin
levofloxacin

skupina 3

gatifloxacin
sparfloxacin

skupina 4

trovafloxacin
moxifloxacin

Antimikrobiální účinnost chinolonů

	sk. 1	sk. 2	sk. 3	sk. 4
<i>S. pyogenes</i>	-	-	+	+
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	+	++
<i>E. faecalis</i> -	-	-	+	
<i>St. aureus</i>	-	+	+	++
<i>H. influenzae</i>	-	++	+	++
<i>E. coli</i>	+	++	+	++
<i>Kl. pneumoniae</i>	+	++	+	++
<i>Ent. colacae</i>	+	++	+	+
<i>Ps. aeruginosa</i>	-	++	+	+
anaeroby	-	-	-	+
++ vysoce účinný, + účinný, – neúčinný nebo málo účinný				

Chinolony

priority klinického použití systémově účinných chinolonů



- **systémově účinné chinolony jsou ve většině klinických situací alternativami základních antibiotik (léků volby)**
- infekce močového ústrojí
- sexuálně přenosné infekce
- infekce respiračního ústrojí
- infekce kůže a měkkých tkání
- osteomyelitidy a septické artritidy
- střevní infekce
- meningitidy

Chinolony - ciprofloxacin - CIP

charakteristika, farmakokinetika a dávkování



- charakteristika:
 - o systémově účinný chinolon 2. skupiny- parenterální i perorální
- farmakokinetika:
 - o C_{\max} (200mg i.v.) 3,5 mg/l na konci infuze
 - o C_{\max} (500mg p.o.) 1,5 - 2,0 mg/l za 1 - 2 hodiny
 - o biologický poločas 3,0 - 4,0 hod.
 - o vazba na bílkoviny 20 - 40%
 - o distribuční objem 3 - 4 l/kg
- dávkování (dospělí):
 - o per os: jednotlivá dávka: 500 - 750 mg interval: 12 h.
 - o i.v.: jednotlivá dávka: 200 - 600 mg interval: 12 h.

Chinolony - ciprofloxacin - CIP

distribuce v organismu



- vynikající průnik do tělesných tekutin a tkání
 - o tkáňové koncentrace shodné s plazmatickými
 - o v mozkomíčním moku cca 50%
 - o kumulace ve tkáni plic a prostaty
- vynikající intracelulární průnik
 - o koncentrace ve fagocytech shodné s plazmatickými

Chinolony - ciprofloxacin - CIP

priority klinického použití



- infekce močového ústrojí, prostatitida
- nekomplikovaná gonorrhoe (léčba jednou dávkou)
- respirační infekce (hnisavá bronchitida, AECB, pneumonie mimo pneumokokové, infekční komplikace cystické fibrosy)
- legionelosa
- gramnegativní osteomyelitida
- střevní infekce (salmonelosa, shigelosa, kampylobakteriosa, cholera)
- mykobakteriosy (v kombinacích)
- mykoplasmové a chlamydiové infekce