

Ostatné antibiotiká

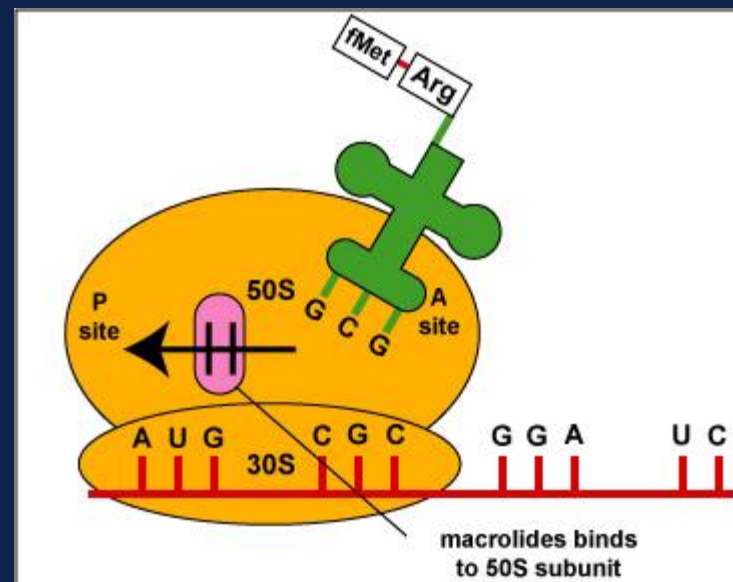
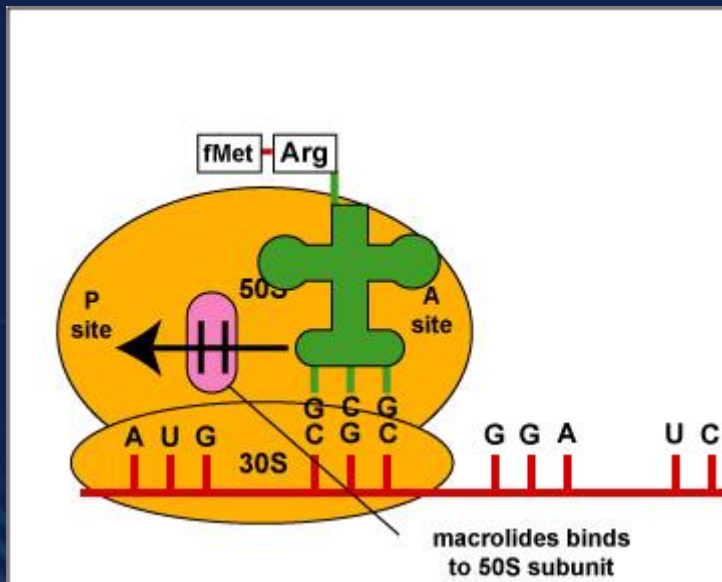


J. Mojžiš



Makrolidové ATB
Linkozamidy
Aminoglykozidy
TTC
Glycylcyklíny
Polypeptidové ATB
Protistafylokokové ATB
ATB na lokálne použitie

Makrolidy (bakteriostatické)



- reverzibilná väzba na 50S podjednotku
- blokáda peptidyltransferázy (peptidické väzby medzi aminokyselinami)
- inhibícia elongácie reťazca a syntézy bielkovín ³

Jednotliví predstavitelia

- *erytromycín*
- *azitromycín*
- *roxitromycín*
- *spiramycín*
- *klaritromycín*
- *josamycín*

Farmakokinetika



Erytromycín

- acidolabilita – ery (sukcinát, stearát – v p.o.tbl.)
- sérové hladiny ovplyvňuje forma, počet dávok, náplň GIT spomaľuje absorpciu
- vynikajúci prechod do tkanív a tekutín (okrem CNS)
- ↑ koncentrácie v pečeni, nemetabolizuje sa
- exkrécia žľochou, stolicou (moč cca 2%)

Klaritromycín

- **acidostabilný**
- **potrava spomaľuje absorpciu ale neznižuje celkové množstvo**
- **metab. v pečeni na aktívny 14- hydroxy klarit.**
- **dobrá distribúcia okrem CNS**
- **vylučovaný žlčou**
- **močom (nezmienený 20 – 40 %, metabolit 10 – 15 %)**

Výhody oproti erytromycínu

nižšia frekvencia GIT intolerancie

dávkovanie 2x denne

Azitromycín

- rýchlo absorbovaný z GIT
- potrava spomaľuje absorpciu
- vynikajúci prechod do tkanív a tekutín (okrem CNS)
- vylučovanie žlčou (moč cca 6 %)
- minimálny metabolizmus (inaktívny metabolit)

Výhody oproti erytromycínu a klaritromycínu

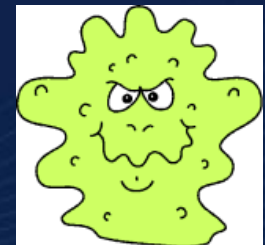
1 x denne

neinhibuje cytochróm P- 450

Makrolid	Väzba na plaz. bielkoviny (%)	Biologický polčas
Erytromycín	70 – 80	1,6 h
Klaritromycín 14-H klaritromycín	40 – 70	3 – 7 h 5 – 9 h
Azitromycín	51	cca 3 dni

Antimikrobiálne spektrum

- širokospektrálne
- G+ aj G– baktérie
- intracelulárne patogény (*mykoplazma*, *chlamýdia*, *rickettsia*)
- *enterobacteriaceae*, *pseudomonas* sú rezistentné
(ery nedifunduje do ich buniek)



Terapeutické použitie

- pneumónia (*mycoplasma, legionella*)
- streptokoky a senzitivne stafylokoky (alternatíva PNC - ORL, koža)
- dentálne infekcie (*spiramycín* prechádza do slín)
- *chlamydia trachomatis* a *rickettsia* (alternatíva TTC)
- toxoplazmóza u primo infekcií a imunokompetentných pacientov (*spiramycín*)
- eradikácia HP (*klaritromycín* v kombinácii s *amoxicilínom* a IPP)
- profylaxia v kolorektálnej chirurgii (plus *neomycín*)

Nežiaduce účinky

- nauzea, gastralgia, vracanie, hnačka
- zriedka ↑ transamináz, imunoalergická hepatída
- ototoxicita (*ery* a vysoké dávky *klaritromycínu*)
- výnimočne kožné alergické reakcie
- interakcie s *teofylínom* a *ergotovými alkaloidmi* (*ery*) a *cyklosporínom* (všetky makrolidy)

Makrolidy

Súhrn

Routes:



Pharmacokinetics:

- Azithromycin $t_{1/2}$ = 3 days
- a 1 g dose provides 7 day coverage
- common therapy consists of 500 mg loading dose & 250 mg/day for 4 more days.

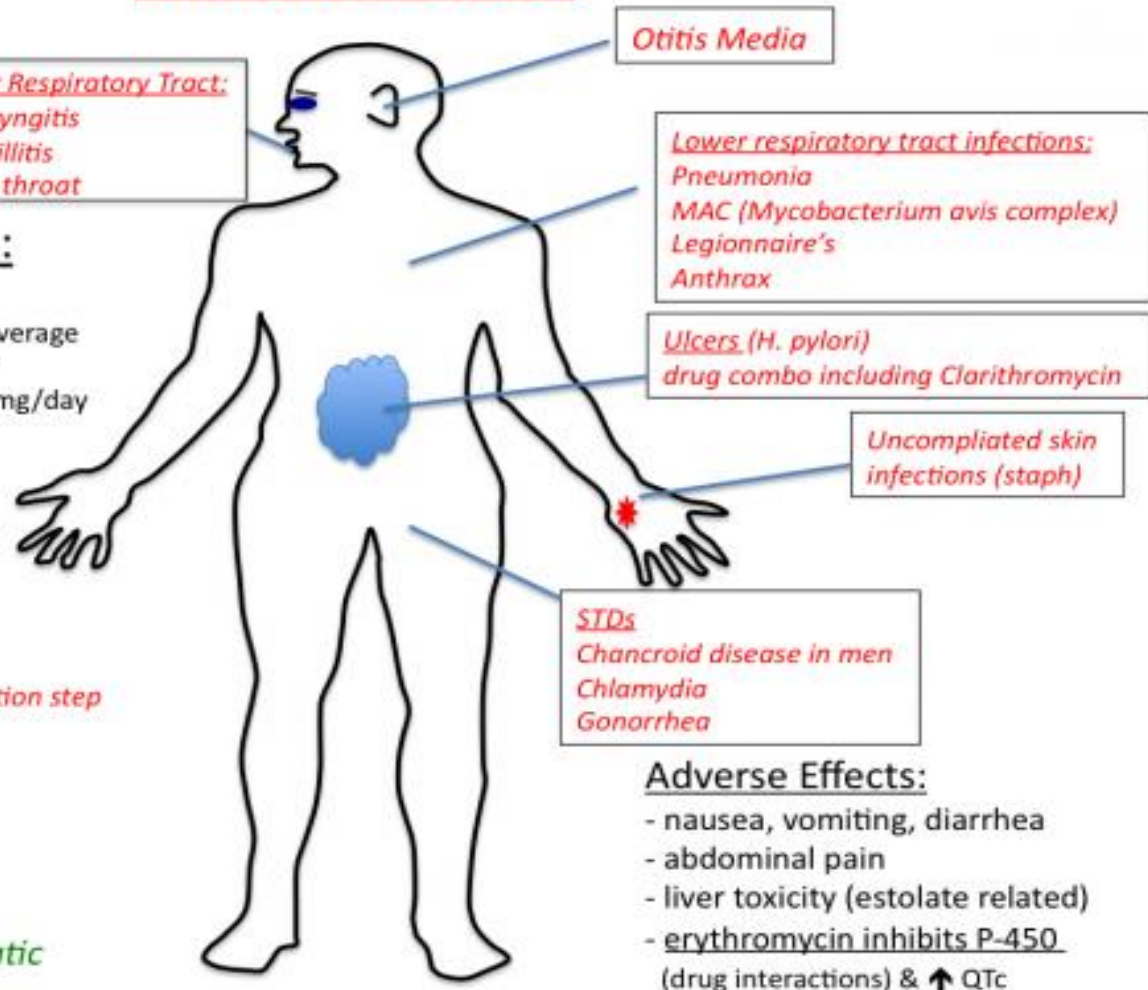
Mechanism:

Bind to 50S & block translocation step in protein synthesis



bacteriostatic

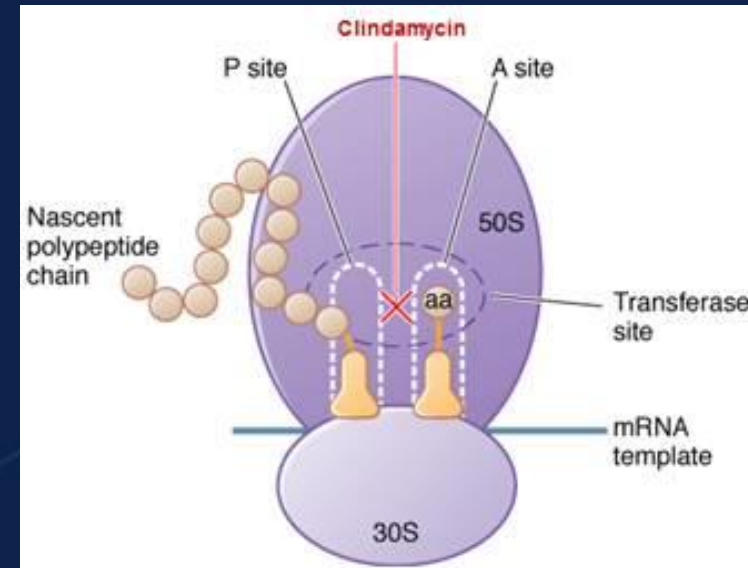
Macrolide Uses



Linkozamidy

(bakteriostatické)

- väzba na 50S ribozomálnu podjednotku
- interferujú s rozvojom iniciačných komplexov & s aminoacylovými translokačnými reakciami
- inhibícia syntézy bielkovín
- *klindamycín* účinnejší ako *linkomycín*



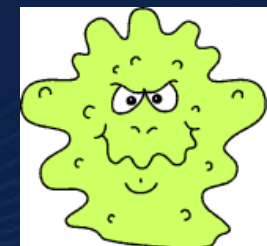
Farmakokinetika



- ***klindamycín* je lepšie resorbovaný z GIT (90%)**
- **dobrý prechod do tkanív (aj kosti) a tekutín (okrem CNS)**
- **aktívny transport do PMNL a MAC**
- **primárna metabolizácia pečeňou, exkrécia močom, žlčou, stolicou**
- **$t_{1/2}$ – 2,5 h, predĺžený pri hepatálnej insuficiencii**

Antimikrobiálne spektrum

- širokospektrálne
- väčšina G+ kokov (vrátane penicilín rezistentných SA), anaeróbne (hlavne *Bacteroides*)
- metecilín-rezistentné stafylokoky sú rezistentné
- G- aeróby sú rezistentné



Terapeutické použitie

- veľmi dobrý efekt u anaeróbných infekcií
- alternatíva PNC alebo cefalosporínov pre gram + kokové infekcie
- profylaxia v chirurgii (plus *aminoglykozid*)
- nevhodné pre CNS infekcie
- vo všetkých indikáciach uprednostňovaný *klindamycín*

Nežiaduce účinky

- **pseudomembranózna kolitída (*Clostridium difficile*)**
- **nausea, vomitus**
- **hypersenzitivita**
- **prechodná leukopénia a eozinofília**
- **zmena funkčných hepatálnych testov**

Clindamycin

Súhrn

Clindamycin Therapeutics

Routes:

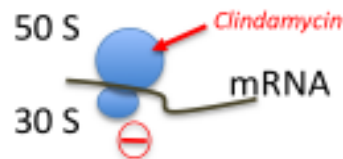


Pharmacokinetics:

- $t_{1/2} = 2.5$ hrs
- penetrates most tissues including abscesses
- does NOT penetrate into CNS or intracellular
- hepatic metabolism, no dosage adjustment with renal failure

Mechanism:

Binds to 50S (same site as erythromycin) & inhibits peptidyl transferase & translocation



bacteriostatic

Oral infections.

Combined w/ pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in sulfa allergy

Lung abscess & aspiration pneumonia:

Rx: Necrotizing fasciitis & Streptococcal toxic shock

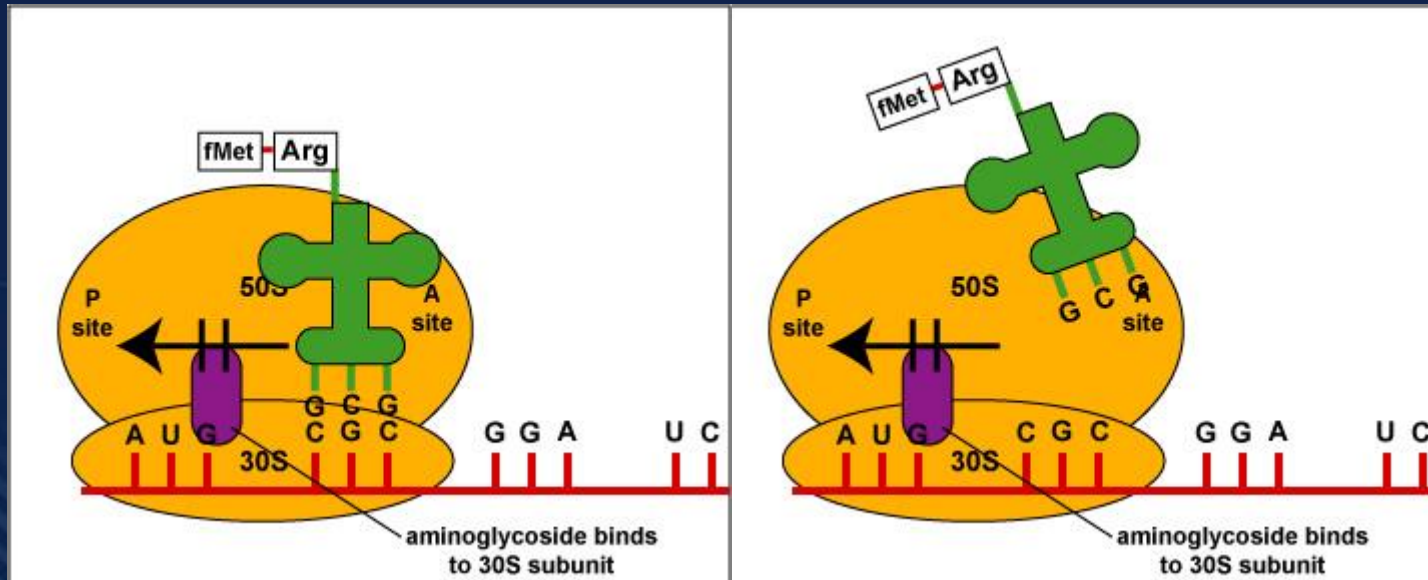
MRSA soft tissue infections

Gyn/Pelvic infections:
Pelvic Inflammatory Dx (PID)

Adverse Effects:

- nausea, vomiting, diarrhea
- fever, rash
- *Clostridium difficile* enterocolitis (~6%)

Aminoglykozidy (baktericídne)



- ireverzibilná väzba na 30S podjednotku

- 3 možné mechanizmy účinku
- **blokáda syntézy proteínov vo fáze iniciácie**
- **nesprávne kódovanie RNA – produkcia nefunkčných alebo toxických proteínov**
- **degradácia polyzómov (polyribozómov) na nefunkčné monozómy**
- „post-antibiotický účinok“: AMG môžu inhibovať rast baktérií aj nejaký čas po poklese plazmatických hladín - výsledok ireverzibilnej väzby na 30S podjednotku ribozómov – intracelulárna kumulácia – možné predĺženie frekvencie dávkovania

Jednotliví predstavitelia

- *kanamycín*
- *streptomycín*
- *tobramycín*
- *gentamycín*
- *amikacín*
- *netilmicín*
- *spektinomycín*
(veľmi podobný AMG)

Farmakokinetika



- **veľmi slabá resorpcia po p.o.**
- **aplikácia i.m. alebo i.v.**
- **slabý prienik do buniek, dobrá tkanivová distribúcia okrem CNS**
- **kombinácia s inhibítormi syntézy bunkovej steny zlepšuje prechod do buniek**
- **exkrécia glomerulárnou filtráciou, aktívna látka**
- **$t_{1/2}$ – 2-3 h**

Antimikrobiálne spektrum



- väčšina G– tyčíniek
- niektoré G+ baktérie
- *Mycobacterium tuberculosis* (streptomycín)
- liečba kvapavky (spektinomycín - i.m. inj., hlavne pri pacientoch alergických PNC)

sú aktívne transportované do baktérií
enzymatickým systémom závislým od kyslíka

- **Amikacín**
- **semisyntetický derivát kanamycínu**
- **menej toxiciký**
- **najširšie spektrum medzi AMG**
- **môže byť použitý u kmeňov rezistentných na gentamicín a tobramycín**
- **účinný u MDR TBC (kmene rezistentné na kanamycín sú rezistentné aj na amikacín**
- **oto- a nefrotoxicita ako u ostatných AMG**

Terapeutické použitie

t'azké G-, stafylokokové a zmiešané infekcie

profylaxia črevných infekcií (chirurgia)

**lokálne - očné kvapky, masť, koža a pod.
(kanamycín, neomycín)**

TBC (*streptomycín*)

Nežiaduce účinky

- **nefrotoxicita** (10 -20 %) (interferencia s tubulárnou funkciou – vysoké straty Mg^{2+} & Ca^{2+} ; zvyčajne reverzibilné)
- ↑ so súčasným podaním *slučkových diuretík, vankomycínu, amfotericínu...*
- **ototoxicita** (10 %) (ireverzibilná; sluchová & vestibulárna)
- **Nefro+ototoxicita** - terapeutické plazmatické hladiny
- **„curare-like“ efekt** (väzba Ca^{2+} v presynaptickej oblasti; reverzibilá pomocou kalcium glukonátu) – veľmi vysoké dávky
- **hypersenzitivita**

Aminoglykozidy

Súhrn

Routes:

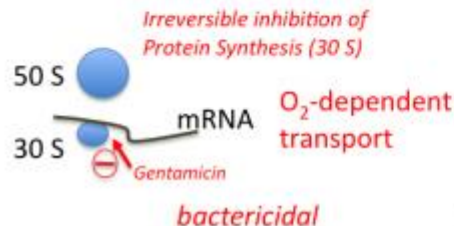


Oral neomycin before
elective bowel surgery
(not absorbed)

Pharmacokinetics:

- Vd = ECS (25% body weight)
- adjust maintenance dosing based upon [creatinine]
- plasma monitoring necessary

Mechanism:



Aminoglycoside Uses

Almost always used along with a
cell-wall synthesis inhibitor

Pneumonia, MRSA,
wide variety of G-
& some G+ bacteria
Upper Resp. Tract Procedures

Rx Endocarditis

Bacteremia, Sepsis
(aerobes only)

Skin infections
(topical)

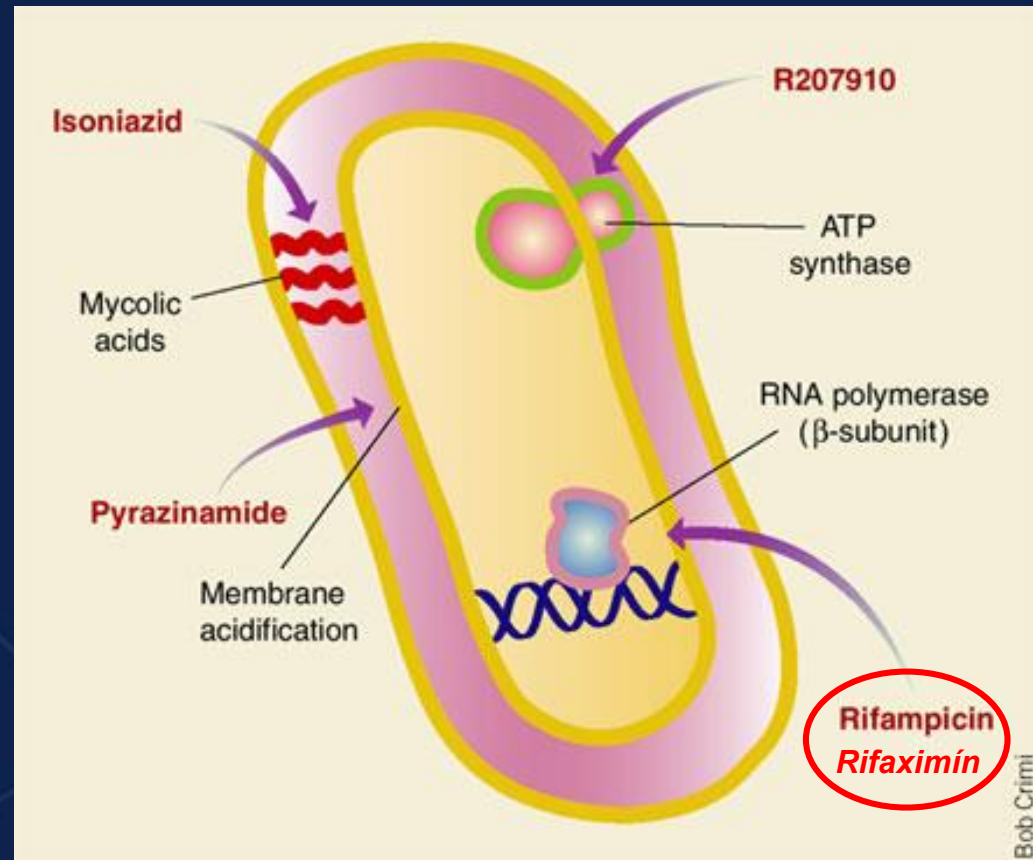
UTIs
GI/GU procedures

Adverse Effects:

- Ototoxicity (rev vestibular & irrev auditory)
- Nephrotoxicity (rev)
- NMJ blockade (high dose)
- Pregnancy Cat C (8th nerve)

Rifaximín

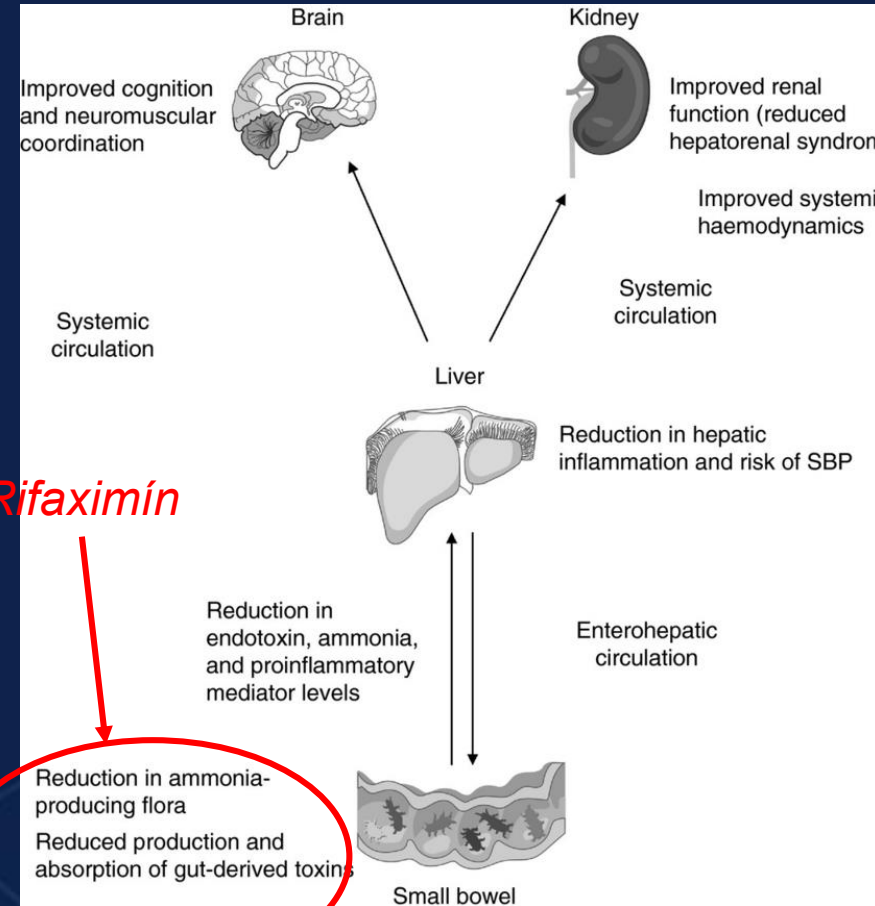
- antibiotikum zo skupiny **rifamycínov** (ako **rifampicín**)
- Irreverzibilná inhibícia bakteriálnej DNA-dependentnej RNA polymerázy & následne inhibuje bakteriálnu syntézu RNA





Antibakteriálne spektrum

- širokospektrálne antibiotikum - väčšina:
- G+ & G-
- aeróby & anaeróby
(vrátane NH₃ produkujúcich druhov)
- môže inhibovať delenie baktérií deaminujúcich ureu, čím ↓ tvorbu amoniových & iných zlúčenín, ktoré sa považujú za dôležité pri patogenéze hepatálnej encefalopatie





Farmakokinetika a NÚ

Kinetika

- po p.o. aplikácii je *rifaximín* veľmi slabo absorbovaný (< 1%)
- nie je degradovaný ani metabolizovaný počas prechodu cez GIT
- je skoro výhradne a úplne vylučovaný stolicou (96.9 % podanej dávky)

Najčastejšie NÚ

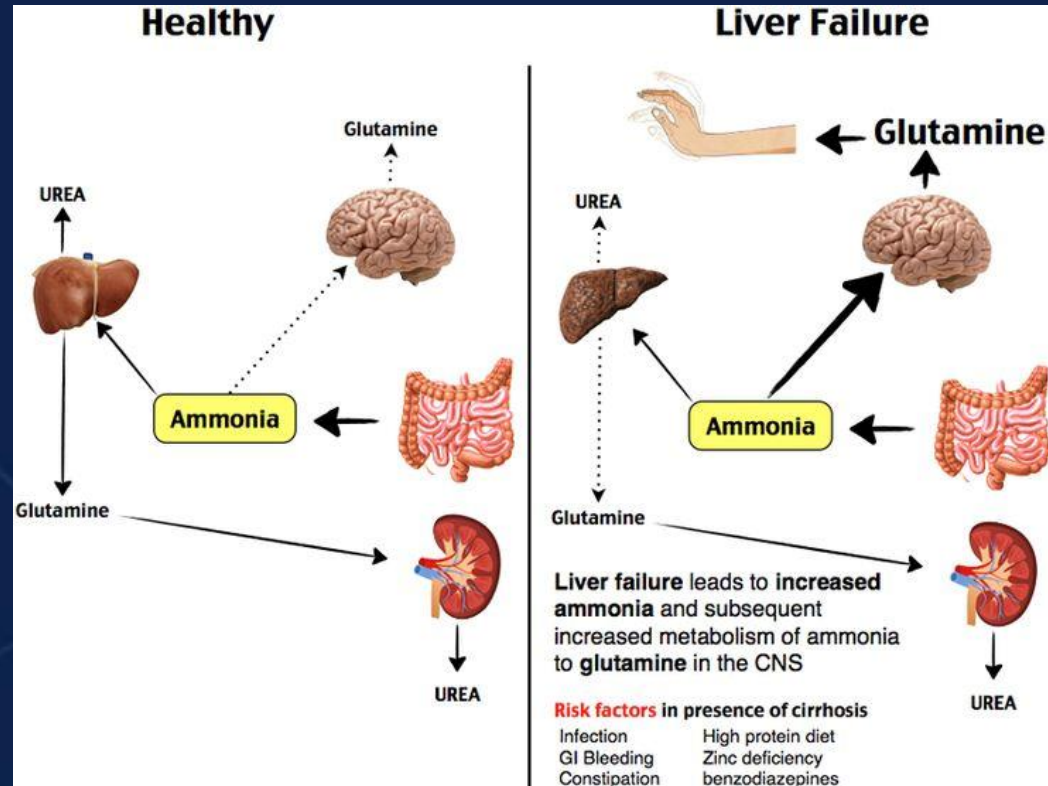
($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

- abdominálna bolesť, abdominálna dystenzia, hnačka, nausea, vracanie, ascites
- závrate, bolesti hlavy, depresia
- dyspnoe
- rash, pruritus
- svalové spazmy, artralgia
- periférny edém

Indikácie

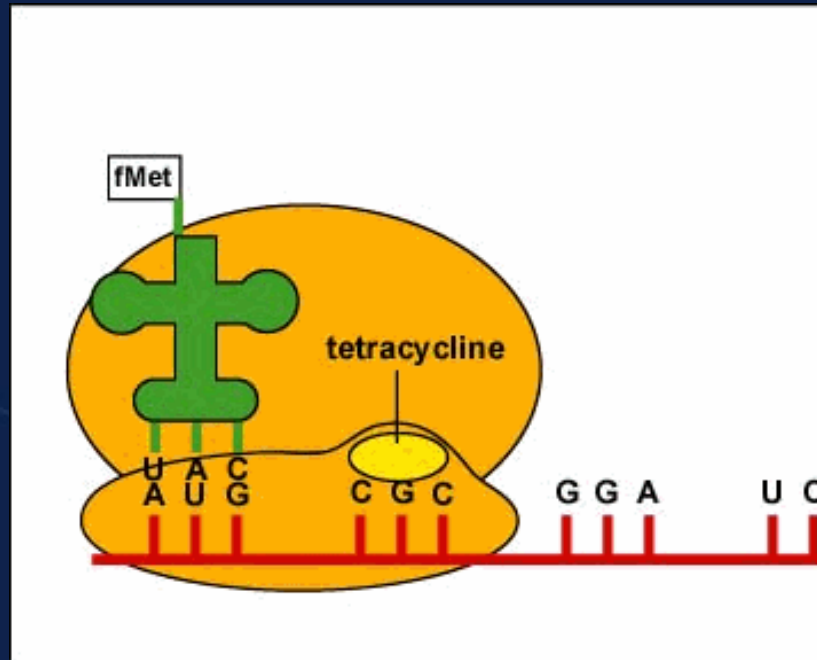
↓ rekurencie epizód zjavnej **hepatálnej encefalopatie**

- vhodný na prevenciu & liečbu **cestovateľskej hnačky**
- pri **syndróme dráždivého čreva** (môže byť efektívny odstraňovaním chronických funkčných symptómov nafukovania & zdúvania, ktoré sú bežné)
- môže sa tiež použiť spolu s **vankomycínom** pri liečbe pacientov s relapsom infekcií ***Clostridium difficile***



Tetracyklíny

(bakteriostatické)



- **blokujú bakteriálnu transláciu**
(väzba tRNA na 30S ribozomálnu podjednotku)
- **inhibícia syntézy bielkovín**

Jednotliví predstavitelia

1. skupina

- **tetracyklín**
- **chlórtetracyklín**
- **oxytetracyklín**


2. skupina

- **doxycyklín**
- **minocyklín**

Tetracyklíny

Farmakokinetika

Skupina 1:

- rýchla a nekompletná (25 – 60%) resorpcia po *p.o.*;
aplikácia aj parenterálne
- menej lipofilné  okrem ***rolitetracyklínu*** (len *i.v.*)
solí kalcia a di- a tri-valentných iónov ↓ resorpciu
- **žiadny nepodlieha metabolizmu** (okrem *tetracyklínu* – 5%)
- nezmenené vylučované žlčou (môžu 5x prekročiť koncentrácie v krvi) a močom (50%)

Tetracyklíny

Farmakokinetika – Skupina 2

Doxocyklín

- skoro kompletne absorbovaný (cca 95%)
- 5x lipofilnejší (ako Skupina 1)



(i.v.)

- **doxocyklín–kovové** iónové komplexy sú nestabilné pri kyslom pH (viac doxocyklínu sa dostáva do duodena & absorbuje v porovnaní s látkami predchádzajúcej skupiny)
- potrava má menší vplyv na absorpciu (ako u Skupiny 1)
- u ľudí neboli zistené žiadne metabolity
- renálna (35-60%) & biliárna eliminácia (koncentrácie v žlči môžu byť 10–25x vyššie ako v sére)
- **dlhý eliminačný polčas** (12 - 25 h)

Tetracyklíny

Farmakokinetika – Skupina 2

Minocyklín



.v)

- skoro kompletne absorbovaný (95-100%)
- 10x lipofilnejší (ako Skupina 1)
- potrava nemá vplyv na absorpciu (ani na C_{\max} alebo AUC)
- v CSF boli popísané koncentrácie < 50% sérových
- má viacero metabolitov (fekálna eliminácia zodpovedá asi 20 – 35% dávky)
- C_{\max} - po 2-3 h po p.o. dávke s predĺženým sérovým polčasom (12–18 h)

Tetracyklíny

Antimikrobiálne spektrum

- širokospektrálne ATB proti G+ & G- baktériam
- vysoko aktívne na intracelulárne parazity (*mycoplasma, rickettsia, chlamydia, brucella*)
- TTC sú **zriedkavo liekmi prvej voľby** u bežných bakteriálnych infekcií (rezistencia & existencia menej toxických ATB)
- výhodná alternatíva k liekom prvej voľby (*penicilín G & aminopenicilíny, streptomycín, makrolidy*)

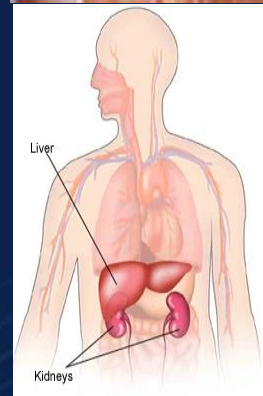
Terapeutické použitie

- intracelulárne parazity (*mycoplasma, chlamydia, rickettsia, legionella, leptospira, toxoplasma*)
- ORL infekcie
- akútne exacerbácie chronických respiračných infekcií
- infekcie žlčníka a žlčových ciest
- urogenitálne infekcie
- kožné infekcie

Tetracyklíny

NÚ

- **iritujúce substancie** (tromboflebitída, nausea, vracanie, hnačka – zriedkavé pri dobre absorbovaných TTC)
- **superinfekcie** (rezistentné baktérie - *C. difficile* alebo stafylokokové enterokolitídy & kvasinky - *Candida*)
- **rast dlhých kostí u nezrelých detí, zmena farby a kvality zubov** (kontraindikované v tehotenstve & u detí do 8 rokov)
- **hepatotoxicita** (zvlášť zraniteľné sú tehotné & ženy po pôrode s renálnymi ochoreniami)
- **renálna toxicita** (TTC sa akumulujú v toxických koncentráciách okrem doxycyklínu)
- **koža (fototoxicita; častejšie u doxycyklínu > tetracyklínu > minocyklínu – najmenej fototoxický)**



Glycylcyklíny

Tigecyklín

- bakteriostatické ATB, derivát minocyklínu
- MOA: inhibícia proteosyntézy; väzba na 30S
- širokospektrálne (aj MRSA, MDR-streptokoky a VRE); aj anaeróbne baktérie
- Pseudomonas, proteus – rezistentné
- terapia vážnych infekcii kože a podkožných tkanív; abdominálne infekcie
- NÚ: najčastejšie GIT dyskomfort

Polypeptidové antibiotiá

Polymyxíny

- polymyxín B, E (kolistín)
- MOA: narušenie plazmatickej membrány; detergenty
- G- tyčinky; G+ menej citlivé
- Voči rezistentným *P. aeruginosa* alebo karbapenemázu produkujúcim *Enterobacteriaceae*
- Po p.o. sa nevstrebávajú
- NÚ: neurotoxicita, nefrotoxicita, alergie
- Pozn. používajú sa iba v prípade neúčinnosti bezpečnejších ATB

Chloramfenikol

- Širokospektrálne, bakteriostatické ATB
- MOA: inhibícia proteosyntézy - väzba na 50S podjednotku ribozómov
- Extrémne liposolubilný
- Meningitídy, mor, cholera, týfus
- NÚ: myelosupresia, agranulocytóza, aplastická anémia, leukémia (?), GBS, alergia
- Pozn. antibiotikum, ktorého použitie je vyhradené iba pre ťažké infekcie vyvolané citlivými mikróbmi, ktoré nie je možné liečiť inými, menej toxickými antibiotikami.

Protistafylokovové ATB

Vankomycín

Teikoplanín

Telavancín

Daptomycín

Ceftarolín

Linezolid

Vankomycín

- glykopeptidové antibiotikum
- inhibícia syntézy bakteriálnej steny
- **liek voľby u MRSA**
- **Gram+ baktérie - Listeria, Rhodococcus, Peptostreptococcus**
- **bakteriostatický voči enterokokom**
- **Slabá absorpcia po p.p. podaní**

Indikácie

IV: infekcie MRSA: pneumonie, endokarditídy, osteomyelitídy, kožné infekcie

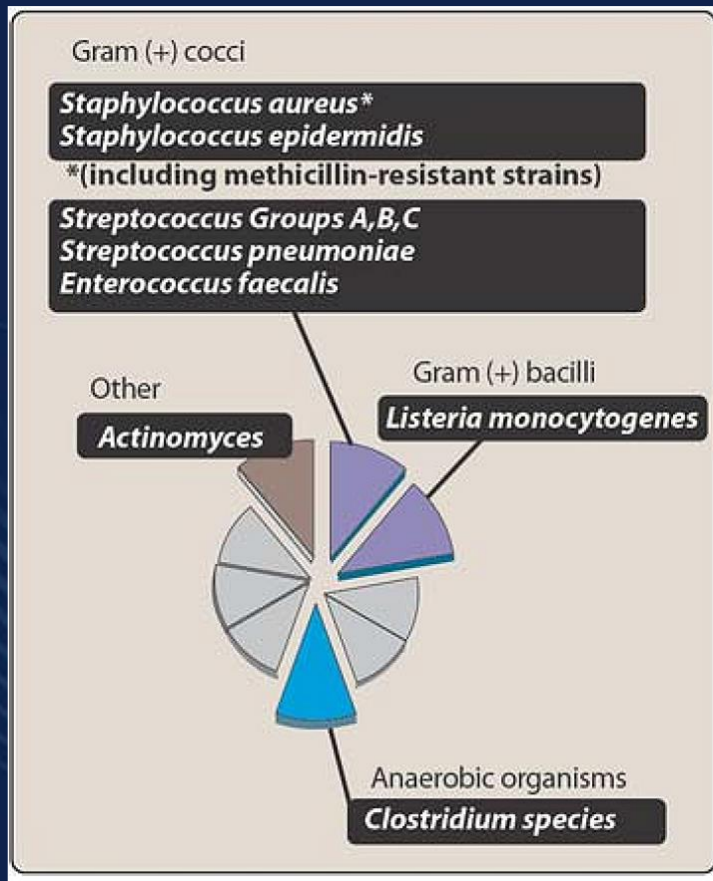
PO: pseudomembranózna kolitída (preferovaný metronidazole)

Stafylokokové infekcie u pacientov alergických na PNC

Pozn. nepoužívať u nealergických (PNC) pacientov – účinok je pomalší ako u β -laktámov – môže mať nepriaznivý klinický výsledok

NÚ: “Red Man” syndróm, oto-, nefrotoxicita

Spektrum a NÚ



NÚ

- časté – horúčka fever, zimnica, flabitída v mieste aplikácie
- „red neck“ syndróm, šok – uvoľnenie histamínu pri rýchlej infúzii
- Ototoxicita a nefrotoxicita – hlavne v kombinácii s podobnými látkami

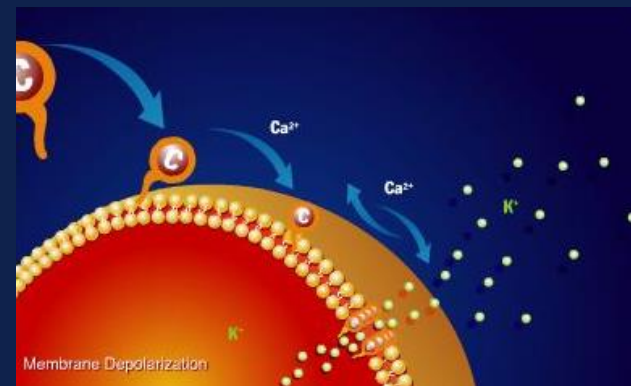
Teikoplanín

- glykopeptidové antibiotikum
- inhibícia syntézy bakteriálnej steny (iné miesto ako β -laktámy)
- Baktericídny/bakteriostatický
- G+ baktérie vrátane MRSA
- Nie je skrížená rezistencia s β -laktámami, AMG, TTC; možná s vankomycínom
- Indikácie: osteomyelitída, septická artritída, nekardiálna bakterémia, septikémia
- NÚ: najčastejšie horúčka, nauzea, vomitus, pruritus, hnačka (možná aj nefro- a ototoxicita)
- “Red Man” syndróm

Televancín

- lipoglykopeptidové ATB, baktericídne
- semisyntetický derivát vankomycínu
- MOA: inhibícia syntézy bakteriálnej steny + narušenie funkcie bakteriálnej bunkovej membrány (10x účinnejší ako vankomycín)
- baktericídny voči MRSA, VRSA a VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*)
- NÚ: najčastejšie zmena chuti, nauzea, vomitus, “Red Man” syndróm

Daptomycín



- Cyklické lipopeptidové ATB; baktericídne
- MOA: V prítomnosti Ca^{2+} , sa viaže na bakteriálnu membránu s následnou depolarizáciou a stratou K^+
- i.v. aplikácia
- Aktívny voči MRSA a VRSA
- Indikovaný pri SAB (*S. aureus* bakterémia), infekciách kože a podkožia a pravostrannej endokarditíde
- Vážne infekcie kože a podkožných štruktúr
- Neúčinný pri pneumóniách – interferencia so surfaktantom – inaktivácia daptomycínu
- NÚ: hypotenzia, opuchy GIT, diskomfort, eozinofília

Ceftarolin



- cephalosporín V. generácie

Schválený na terapiu nozokomiálnych nákaz spôsobených citlivými G- a G+ baktériami vrátane MRSA/VRSA

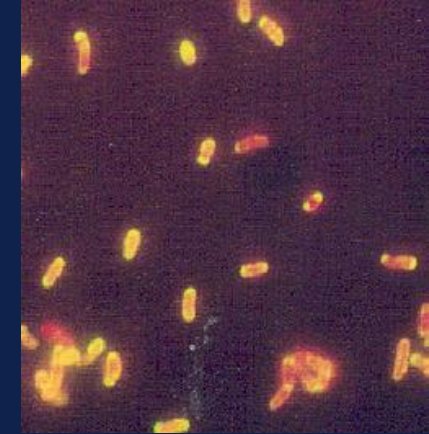
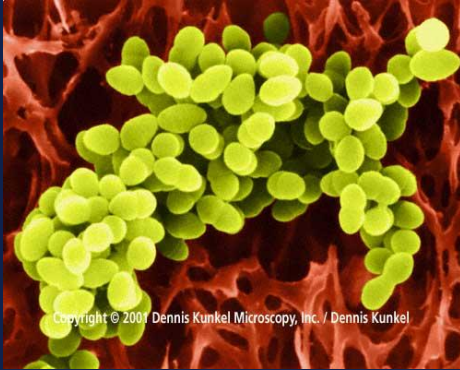
Širšie spektrum voči G+ ako iné CFS

**Infekcie kože a podkožných tkanív spôsobené S. aureus,
CAP**

Linezolid

- Bakteriostatické ATB zo skupiny oxazolidinónov
- Baktericídne voči streptokokom
- Inhibícia proteosyntézy, väzba na 50 S podjednotku
- Primárne G+ koky (staf., strep., enter.), *L. monocytogenes*, *corynebacterium*
- Nedoporučuje sa pra MRSA bakterémiu
- NÚ: nauzea, hnačka, bolesti hlavy
- Aplikácia viac ako 10 dní - trombocytopénia

Antibiotiká na lokálne použitie



- Väčšina lokálnych antibiotík je aktívna voči *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*.
- Anaeróbnne G+ *Propionibacterium acnes* – akné

- Medzi najčastejš používané patria:

mupirocín

polymyxín B

bacitracín

neomycín

gramicidíny

Mupirocín

- Izolovaný z *Pseudomonas fluorescens*
- MOA: inhibícia bakteriálnej izoleucyl-tRNA syntetázy
- Účinný iba voči G+ baktériám
- Aj voči MRSA (nárast rezistencie)
- Esterová väzba je rýchlo hydrolyzovaná v pečeni – nemožnosť použiť p.o. alebo i.v

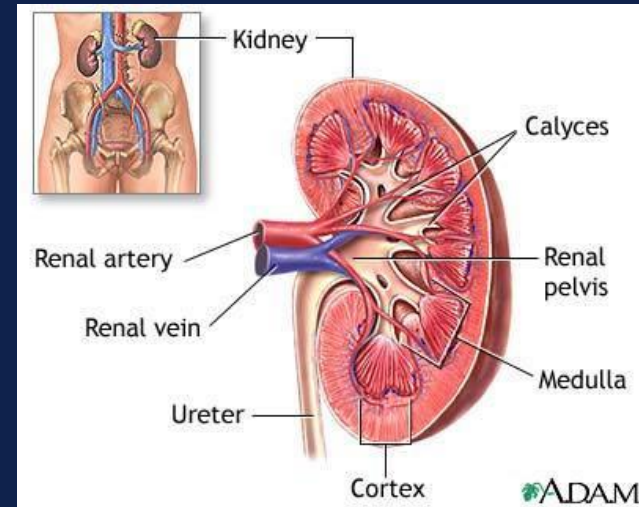
Polymixín B

- Patrí medzi polypeptidové ATB
- MOA: viaže sa na lipopolysacharidy plazmatickej membrány a narúša jej integritu – zvýšená permeabilita
- Aktívny voči G- baktériám (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*)
- Vysoká nefrotoxicita, môže byť použitý iba lokálne

Bacitracín

- MOA: interferencia so syntézou bakteriálnej steny
- Primárne používaný voči *S. aureus* a *Streptococci* spp.
- Väčšina G- baktérií je rezistentná

Neomycín



- Patrí medzi AMG
- Extrémne nefrotoxický, účinný voči G- a niektorým G+ baktériám
- Možné hypersenzitívne reakcie

Gramicidíny

- Malé peptidy (15 aminokyselín)
- Zmes rôznych gramicidínov (A, B, C, D, S)
- MOA: Gramicidíny sa chovajú ako ionofory; spájajú sa, čím vytvárajú malé póry – únik esenciálnych katiónov z cytoplazmy
- Širokospektrálne G⁺ aj G⁻ mikroorganizmy

- **Gramicidín S je výrazne hemolytický – narušenie cytoplazmatickej membrány**

Tyrotricín

Peptidová zmes - 80% tyrocidínov a 20% gramicidínov

MOA: tyrocidíny narúšajú prísun živín cez bakteriálnu membránu (? interferencia s lipidmi v membráne),
gramicidíny – póry

G+ (stafylokoky, streptokoky); infekcie ústnej dutiny a
hltana

Pozn: Doritricín

Ďakujem za pozornosť