

Antimikrobiální terapie 4

MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 23. 3. 2009



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

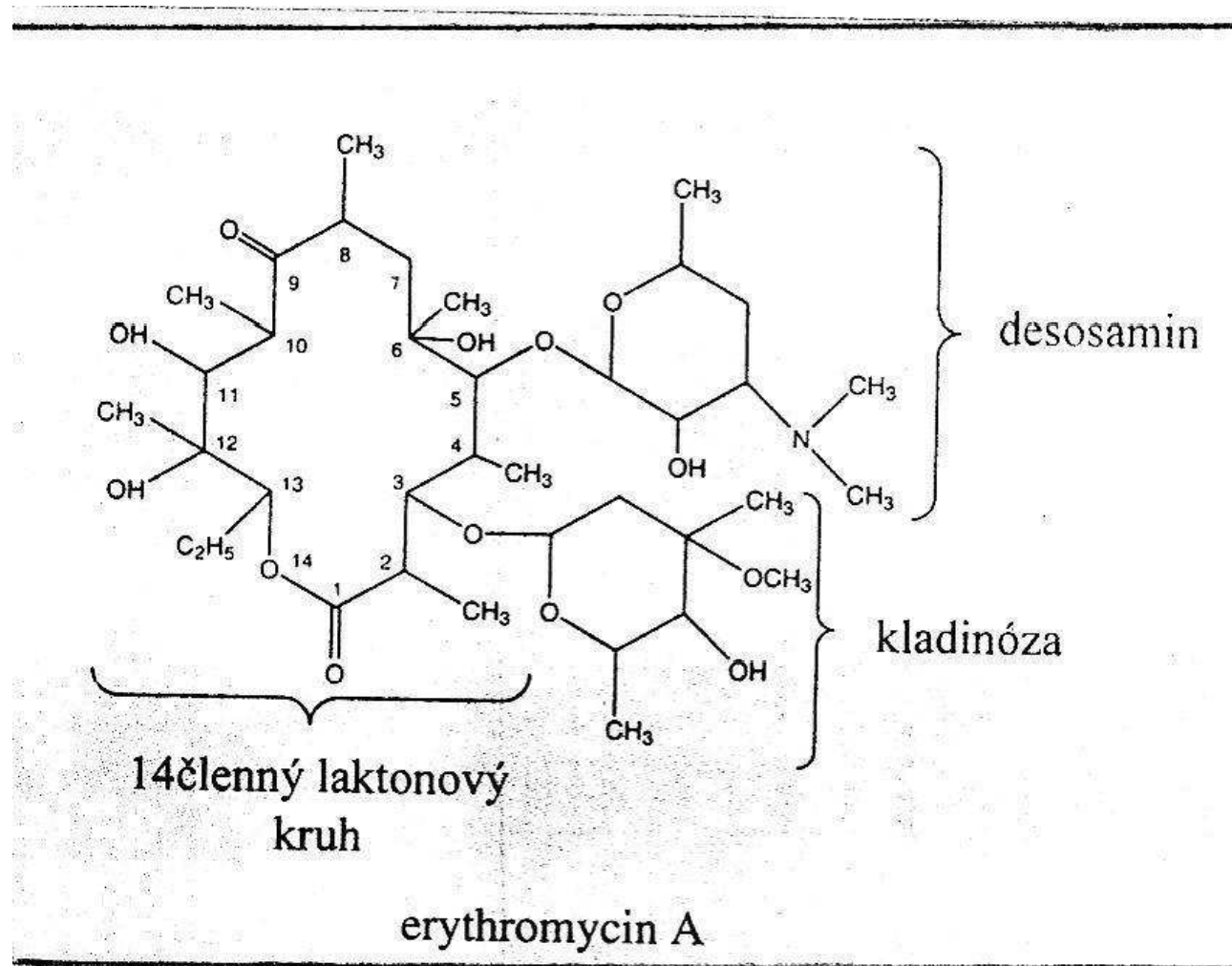
Makrolidy

- Mechanismus účinku : inhibice proteosyntézy na 50 S podjednotce bakteriálního ribozomu
- Dobře pronikají do intracelulárního prostředí, kde se koncentrují, dosahují vysokých koncentrací ve tkáních
- Bakteriostatická, po betalaktamech nejbezpečnější ATB
- V praxi od 50. let, první makrolid - pikromycin objeven v r. 1950
- 1952 McGuire izoloval z *Streptomyces erythreus* erythromycin, první makrolid pro praktické využití) první gen.)
- Druhá gen. v 80 letech (roxithromycin, azithromycin, klarithromycin)

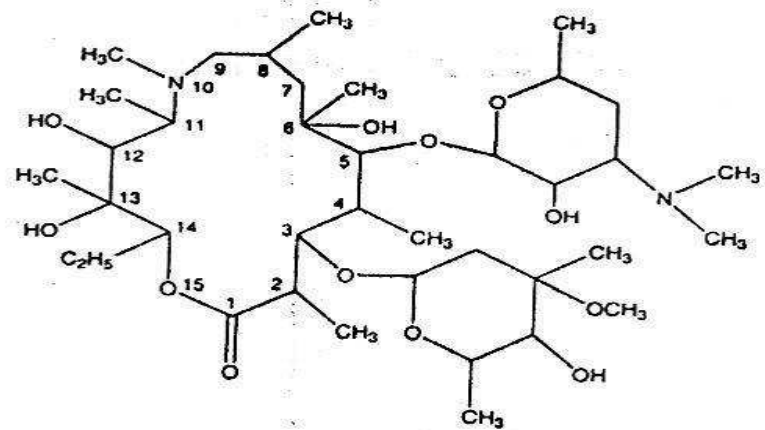
Makrolidy

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

Makrolidy

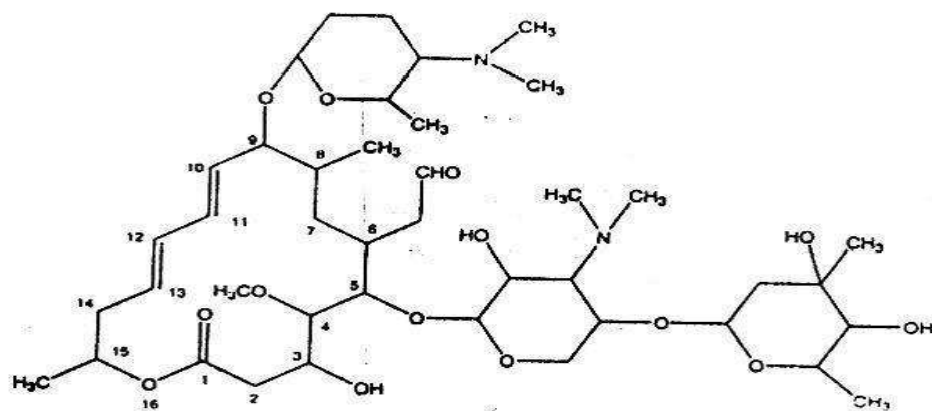


a)



azithromycin

b)



spiramycin

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

Farmakokinetika makrolidů

- 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 na subinhibiční koncentrace 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

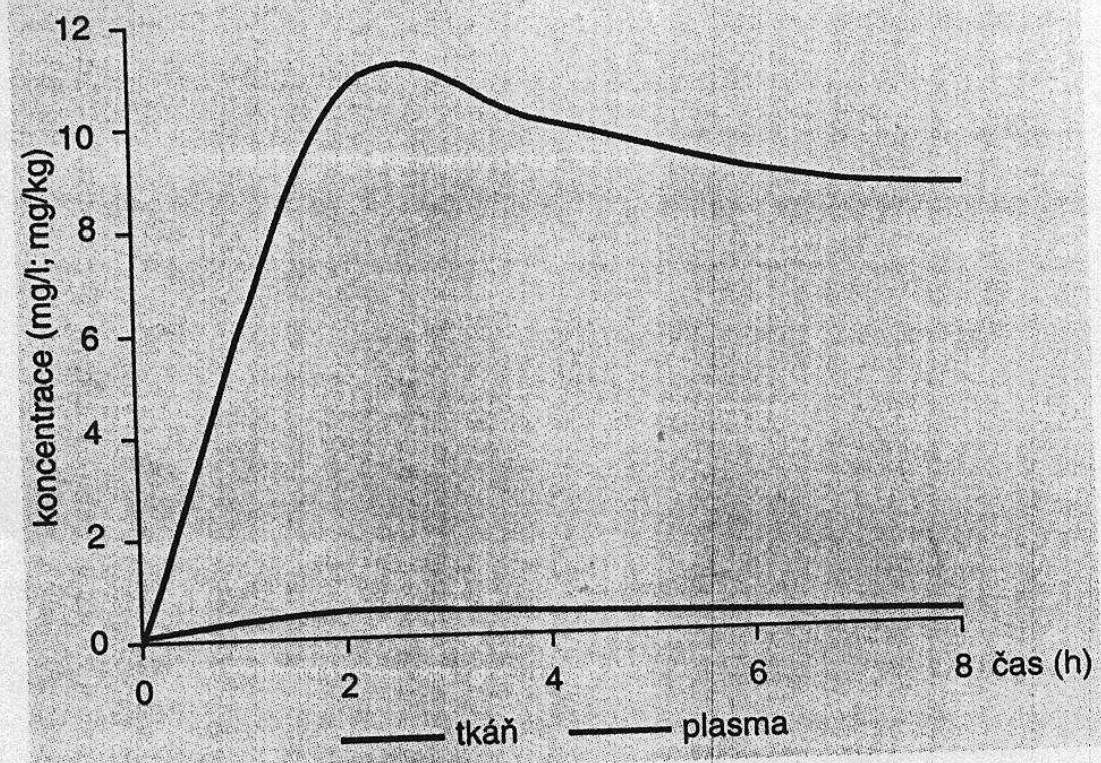
tkáňová koncentrace

Průnik ATB do tkáně = -----

plasmatická koncentrace

Erythromycin 10

Azithromycin více než 100 (kumulace v buňkách)

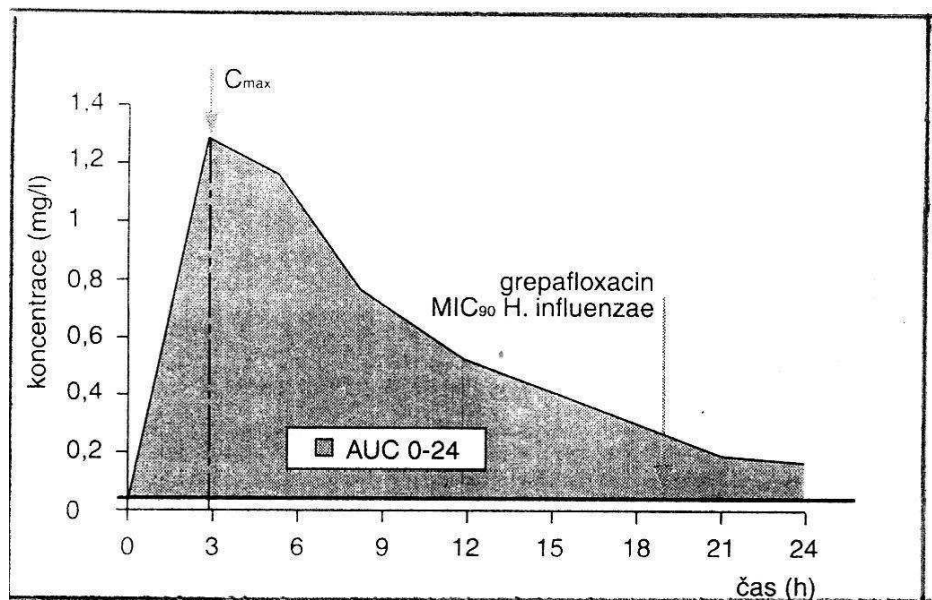


Obr. 10 Porovnání koncentrace azithromycinu po dávce 500 mg i.v. v séru a tkáni

PK/PD parametry makrolidů

ATB závislá na čase- koncentračně
nezávislá (erythromycin, roxithromycin)

Terapeutické koncentrace u erythromycinu a
roxithromycinu by se neměly dlouhodobě
pohybovat pod hodnotami MIC pro daného
mikroba

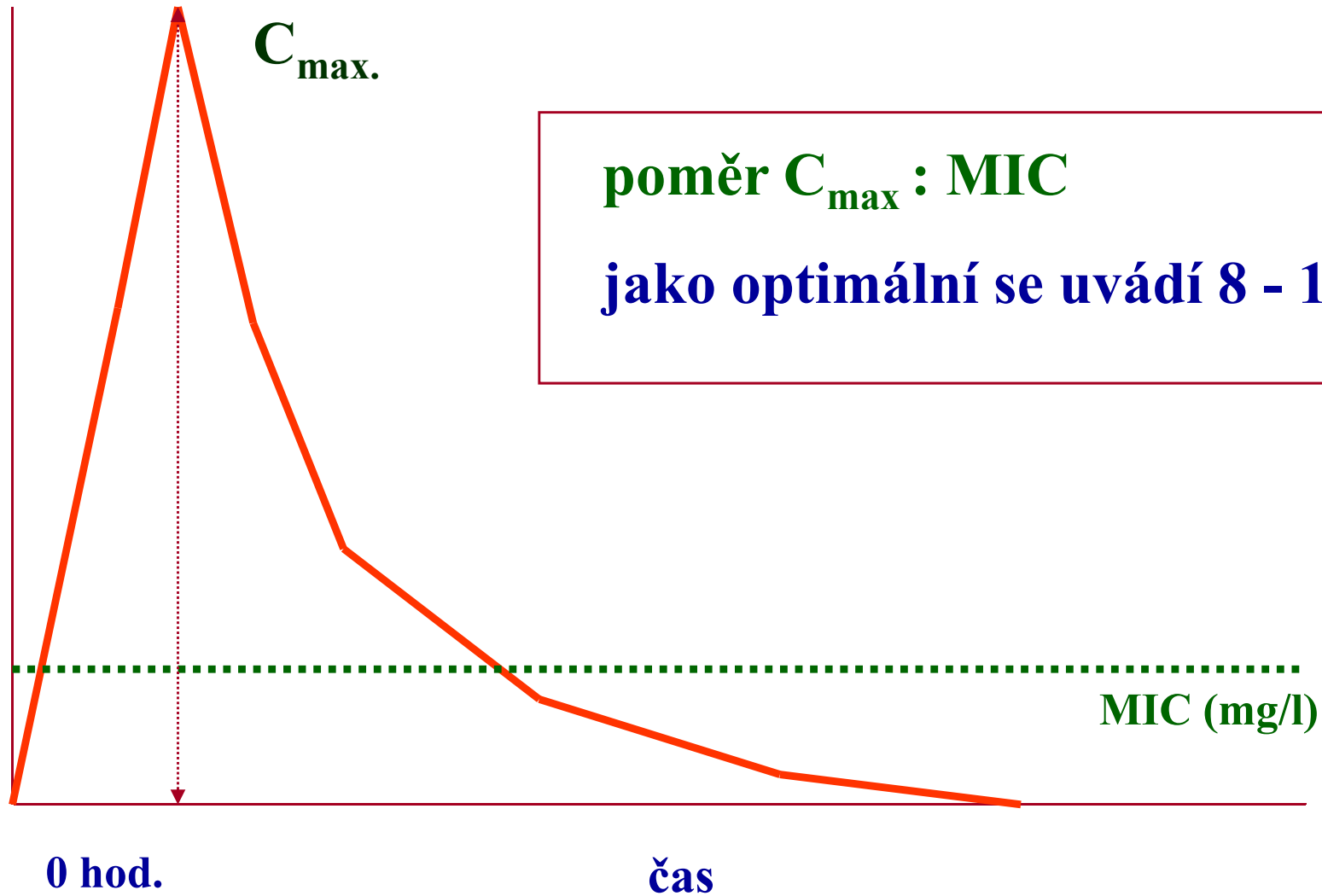


ATB závislá na koncentraci
 (klarithromycin, azithromycin)
 – antimikrobní účinnost
 koreluje s hodnotou poměru
 plochy pod křivkou v
 časovém období 0-24 hod
 (AUC) a minimální inhibiční
 koncentrací (MIC). Poměr
 $AUC/MIC = AUIC$ (area under
 the inhibitory curve).
 Optimální antibakteriální
 aktivita je AUIC 125 a více,
 nižší hodnoty mohou
 selektovat rezistentní kmeny

**Cílem dávkovacího režimu u
 klarithromycinu a
 azithromycinu je dosažení
 maximální koncentrace
 účinné látky , neboli
 koncentrace makrolidu by
 měla převyšovat MIC zhruba
 10x**

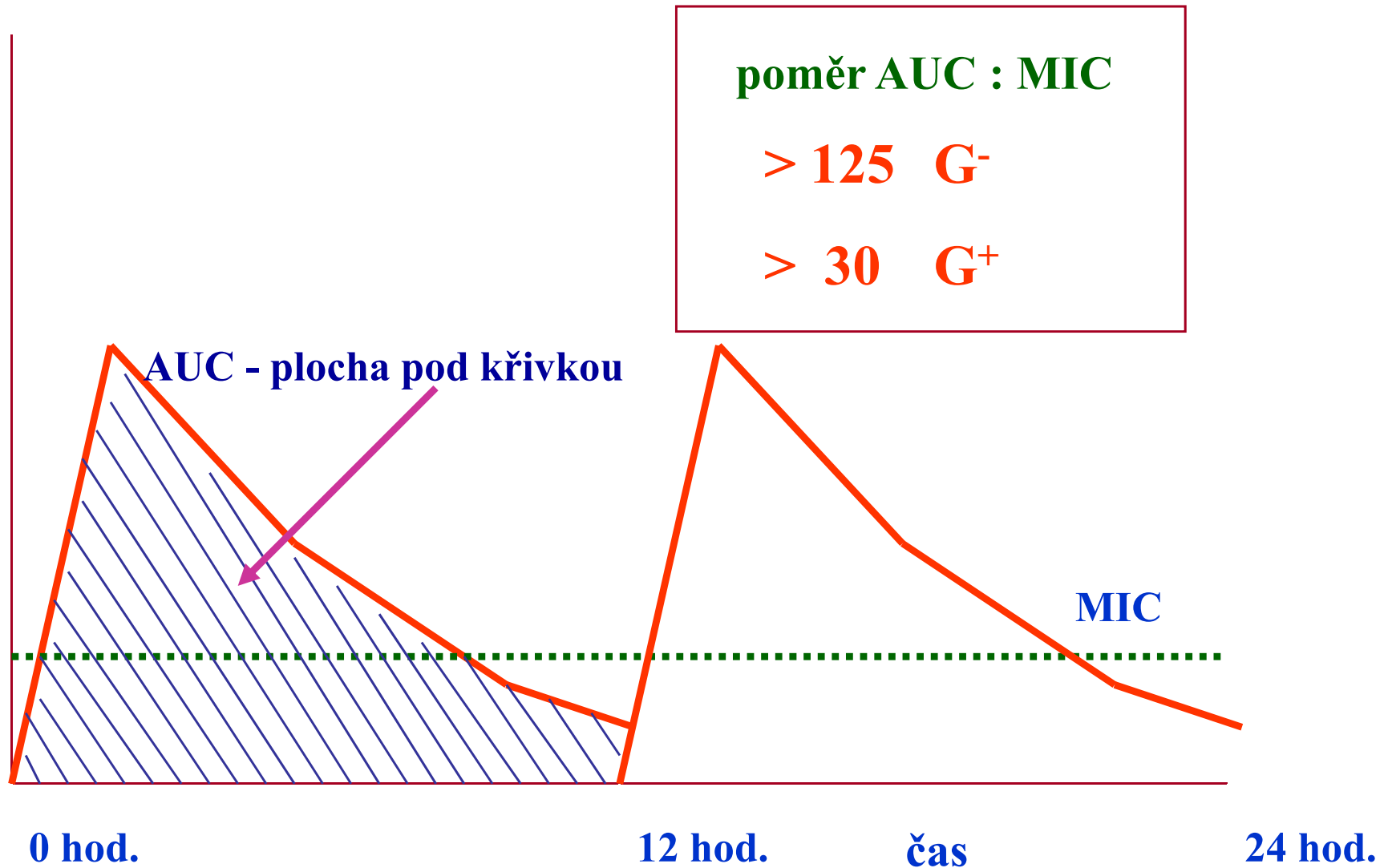
Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Přehled makrolidů a azalidů

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

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 respir. 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

Indikace erythromycinu

- Lék první volby pro mykoplasmatické pneumonie, legionellové pneumonie infekce způsobené kamylobaktery, 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 klarithomycinu 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 inhibítorem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u diseminované mykobakteriízy v kombinaci s dalšími nejméně dvěma tuberkulostatiky
- **Azithromycin (SUMAMED)** není lékem volby, dávkování 500 1x denně
- Oba jsou alternativou jako erythromycin

MLS

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

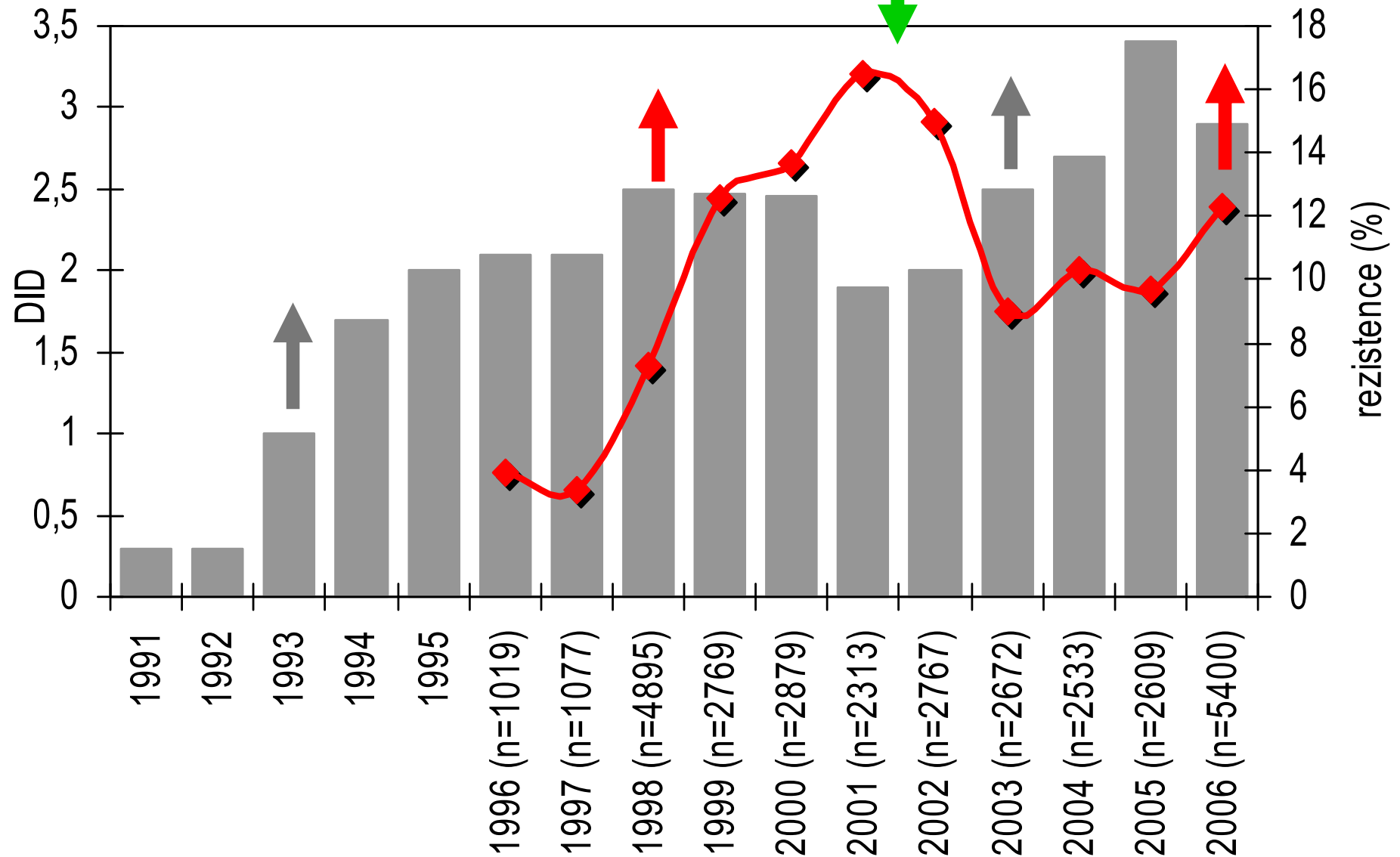
MLS rezistence

Rezistence k erythromycinu znamená rezistenci ke všem makrolidům, ale ne vždy k linkosamidům a streptograminům

Bakteriální rezistence vzniká:

- změnou vazebného místa (nejčastější)
- enzymatickou modifikací ATB
- změnou transportu
- efluxní pumpy
- změnou propustnosti bakteriální stěny

Spotřeba makrolidů (J01FA) a rezistence *Streptococcus pyogenes*



■ spotřeba (DID) ◆ rezistence (%)

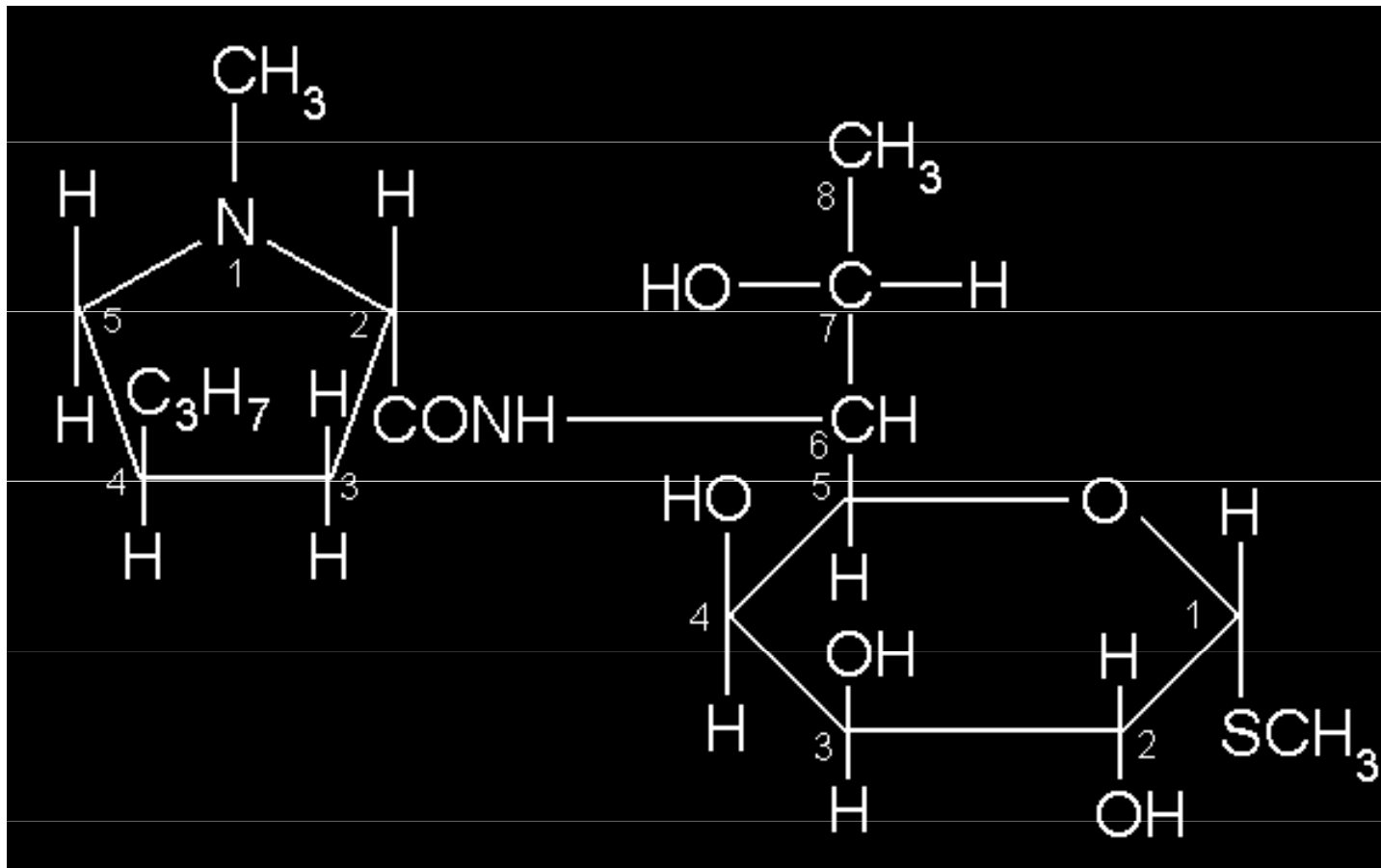
LINKOSAMIDY

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)

Chemické složení

linkomycinu



- 6-amino- α -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)

Bakteriální rezistence k linkosamidům

- **Produkce ribozomální metylázy – zkřížená rezistence s makrolidy (MLS rezistence)**

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, horší do likvoru

Farmakokinetika linkosamidů

- Vylučování ledvinami 10 – 15 %
- Koncentrace ve žluči > 100 %
- Velmi dobrý průnik do kostí
- Vůbec nepronikají do mozkomíšního moku

Nežádoucí účinky

obecně vzácné

- 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

Indikace

- Osteomyelitida
- Peritonitis
- Nitrobřišní abscesy
- Septický abortus
- Bakteriální vaginóza
- Infekce měkkých tkání
- Infekce parodontu a horních dýchacích
- Aspirační pneumonie
- Plicní absces
- Pneumocystová pneumonie
- Toxoplasmová encefalitida
- Posttraumatická endoftalmitida
- Malárie

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**

- Běžné dávky: 3-4x 0,5g/d p.o.
- Vysoké dávky: 20-30(-40)g/d i.v. 600- 1800 mg 4x denně, max. 8g denně

- **Klindamycin**

- Běžné dávky: 10-25mg/kg.d (4x/d) p.o., 4x 300 nebo 3x 450mg/d i.v.
 - Vyšší dávky: 30-40mg/kg.d (4x/d) p.o., 4x 600 nebo 3x 900mg i.v.m, max. 4x 1200 mg, max 4,8g denně
- Orální dávky jsou omezeny s ohledem na vedlejší účinky