

Antimikrobiální terapie 4

Makrolidy, linkosamidy

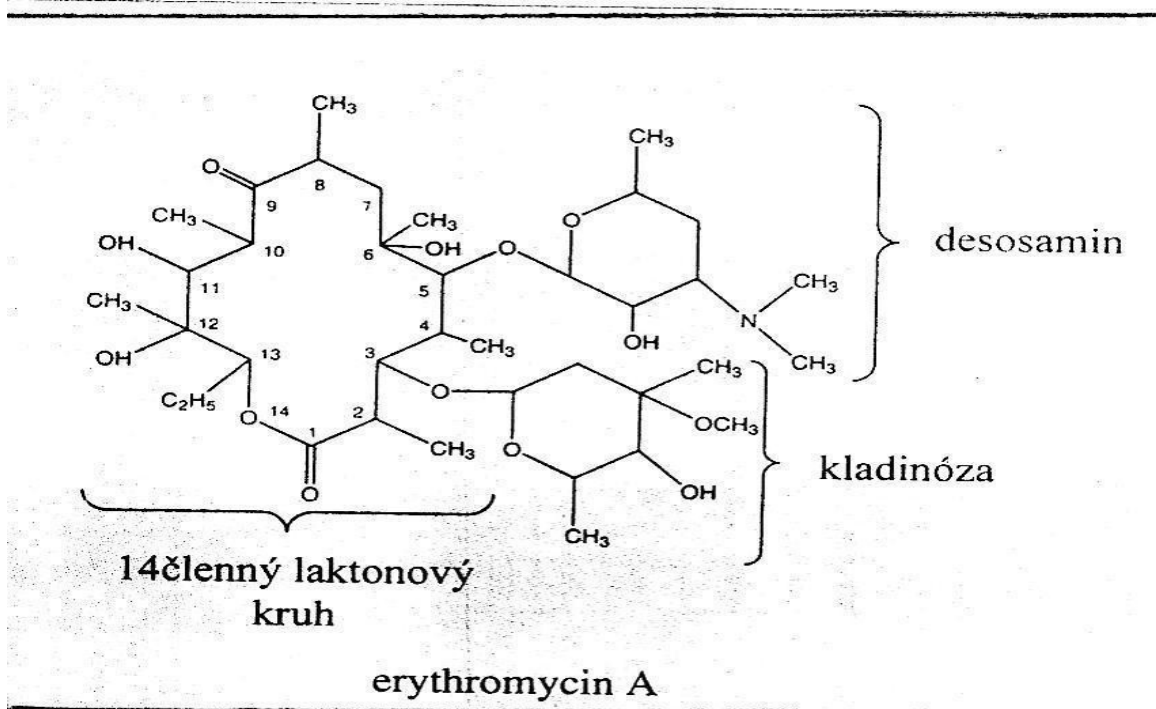
MUDr. Renata Tejkalová

Antibiotické středisko FNUSA 29. 3. 2011



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

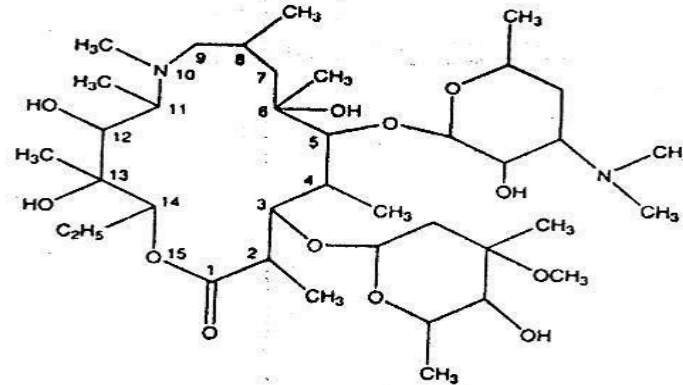
Makrolidy



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

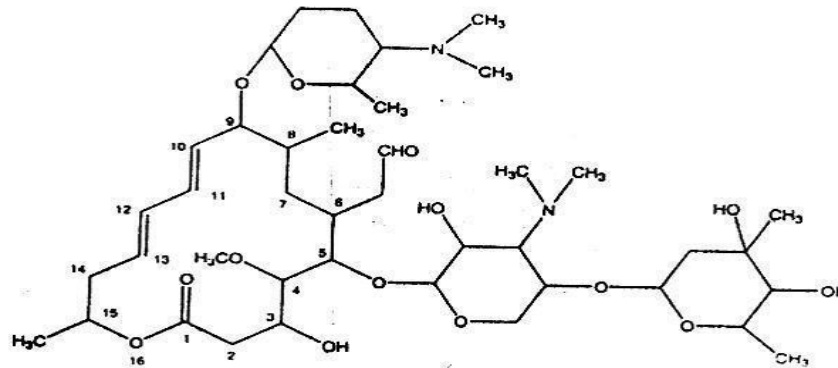
Azithromycin, spiramycin

a)



azithromycin

b)



spiramycin

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

Makrolidy

- 1950 první makrolid – pikromycin (čtrnáctičlenný laktonový kruh jako erytromycin)
- 1952 McGuire izoloval z **Streptomyces erythreus** erythromycin (první gen.), první makrolid pro praktické využití
- 1954 další makrolidy –spiramycin, oleandomycin...
- druhá gen. v 80 letech (roxithromycin, azithromycin, klarithromycin)
- V České republice používán od 50. let erytromycin

- 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

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 dlouhý eliminační poločas a 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 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

Poměr průniku antibiotika do tkáně:

tkáňová koncentrace

Průnik ATB do tkáně = -----

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

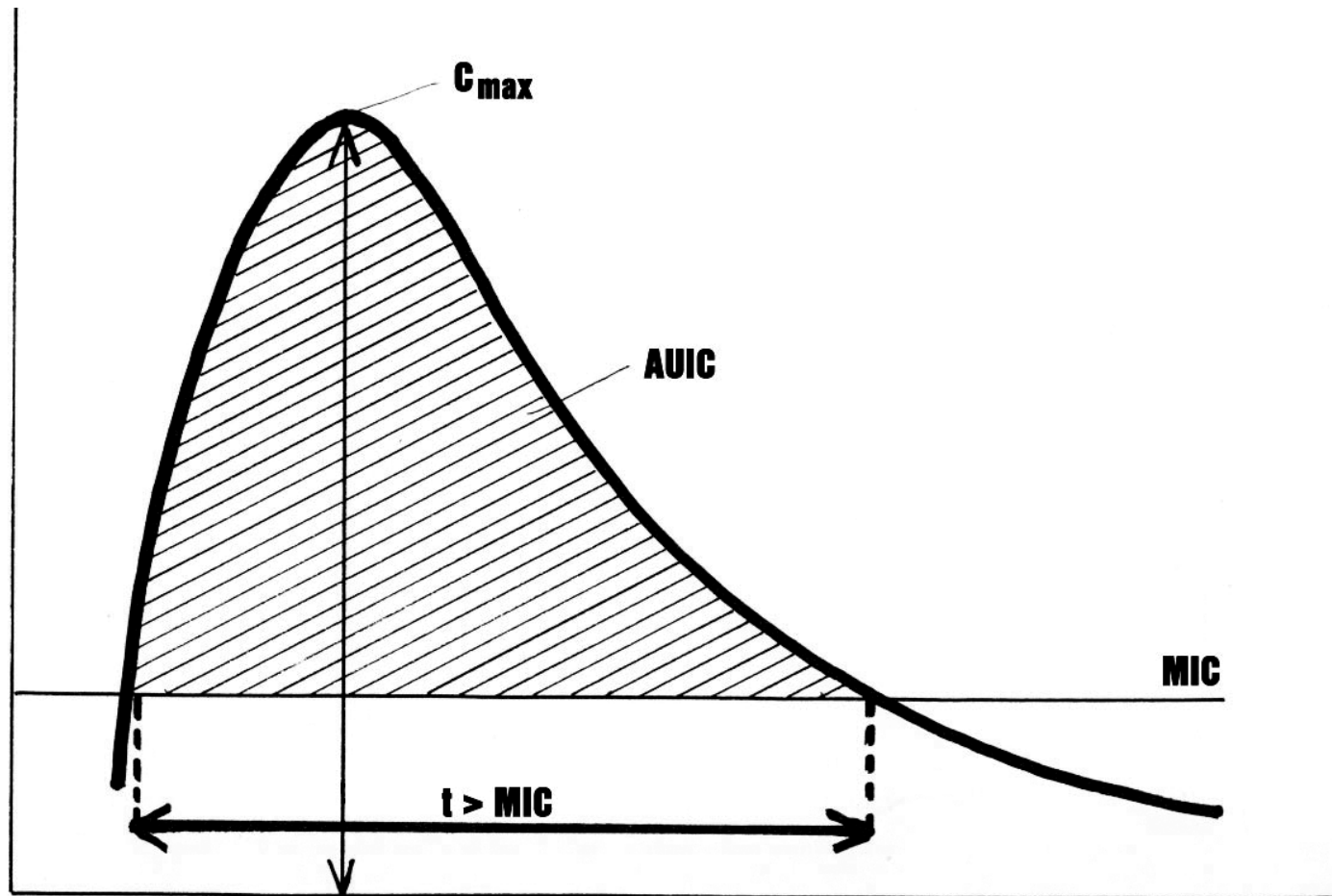
Novější typy klarithromycin, azithromycin jsou ATB závislá **na koncentraci**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

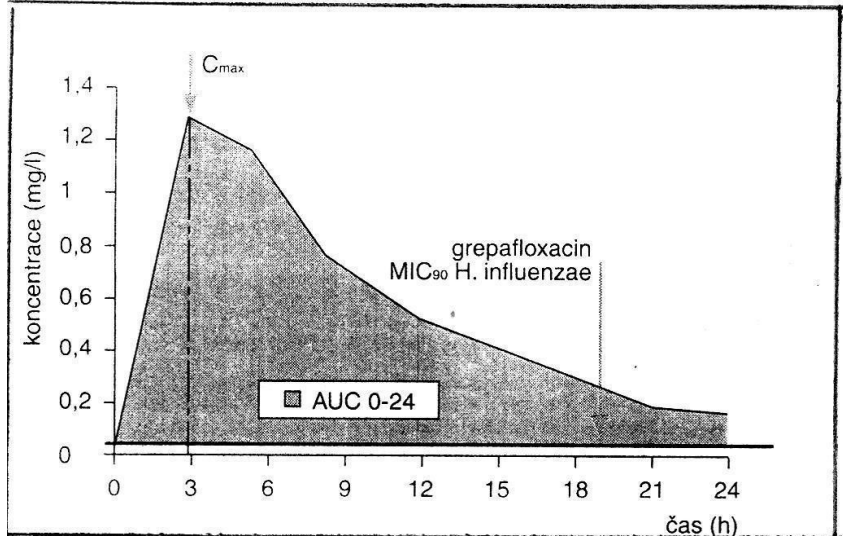
C_{max} - maximální koncentrace po určité dávce dosažená v plasmě

AUC- (area under the curve)-plocha pod křivkou

poměr AUIC- AUC/MIC



ATB závislá na koncentraci



Antimikrobní účinnost koreluje

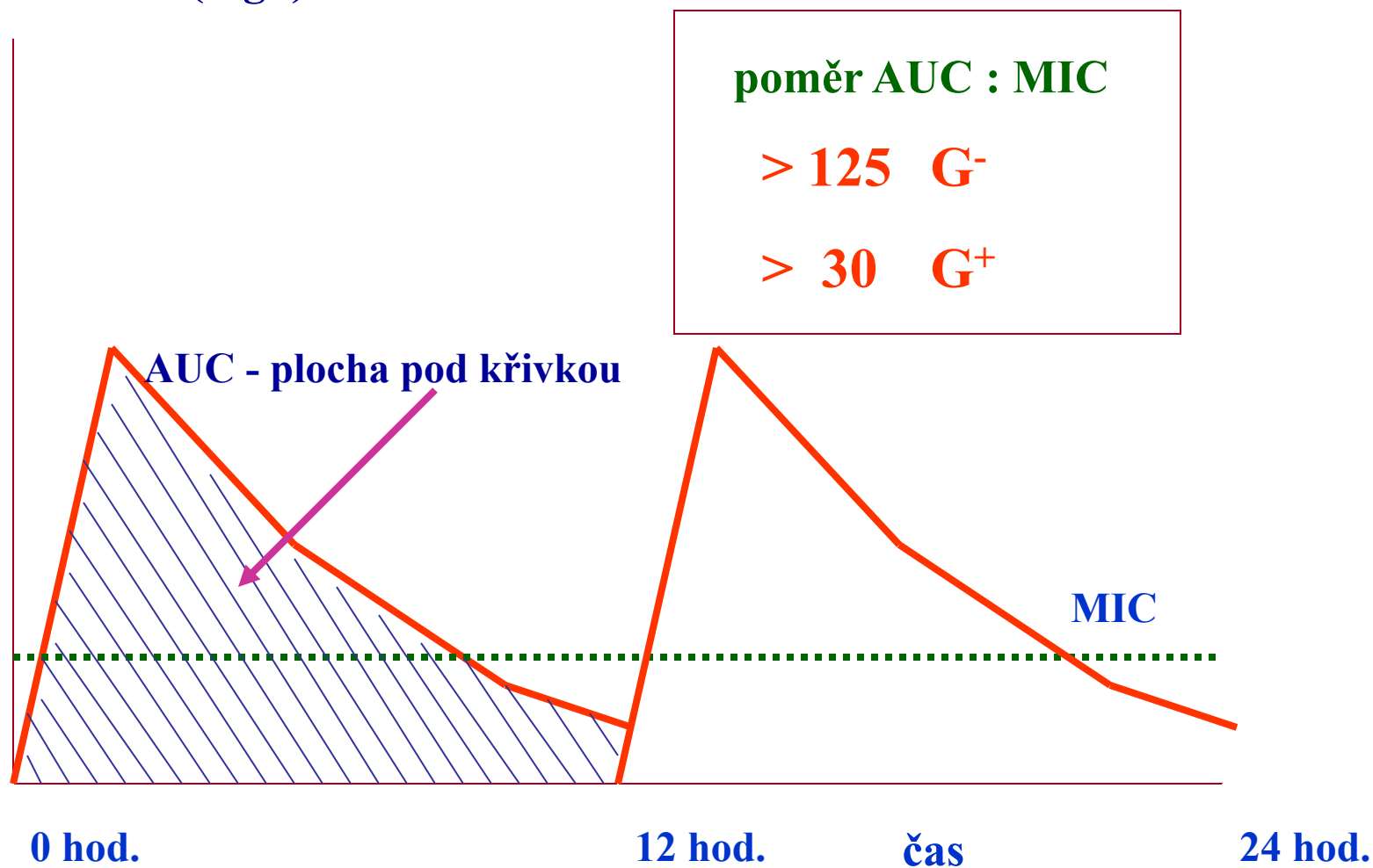
1) s hodnotou **poměru plochy pod křivkou** v časovém období 0-24 hod (AUC) a **minimální inhibiční koncentrací (MIC)**. **Poměr $AUC/MIC = AUIC$** (area under the inhibitory curve). Optimální antibakteriální aktivita je **AUIC 125** a více, nižší hodnoty mohou selektovat rezistentní kmeny

2) toto odpovídá hodnotě poměru **$C_{max} : MIC$, který je optimální 8-10**

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

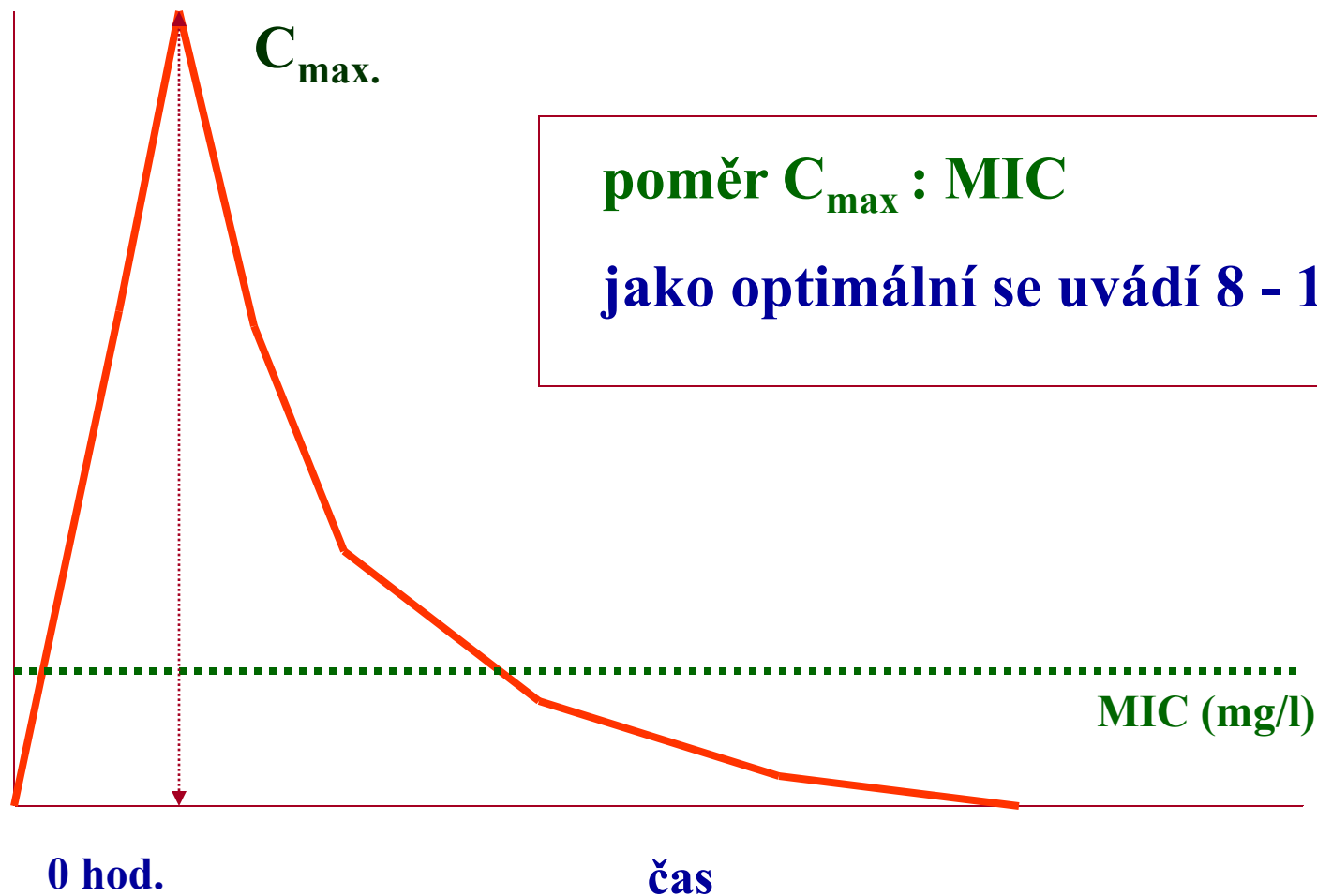
Účinek závislý na koncentraci

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, ZETAMAC, AZITROX**). 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 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

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

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

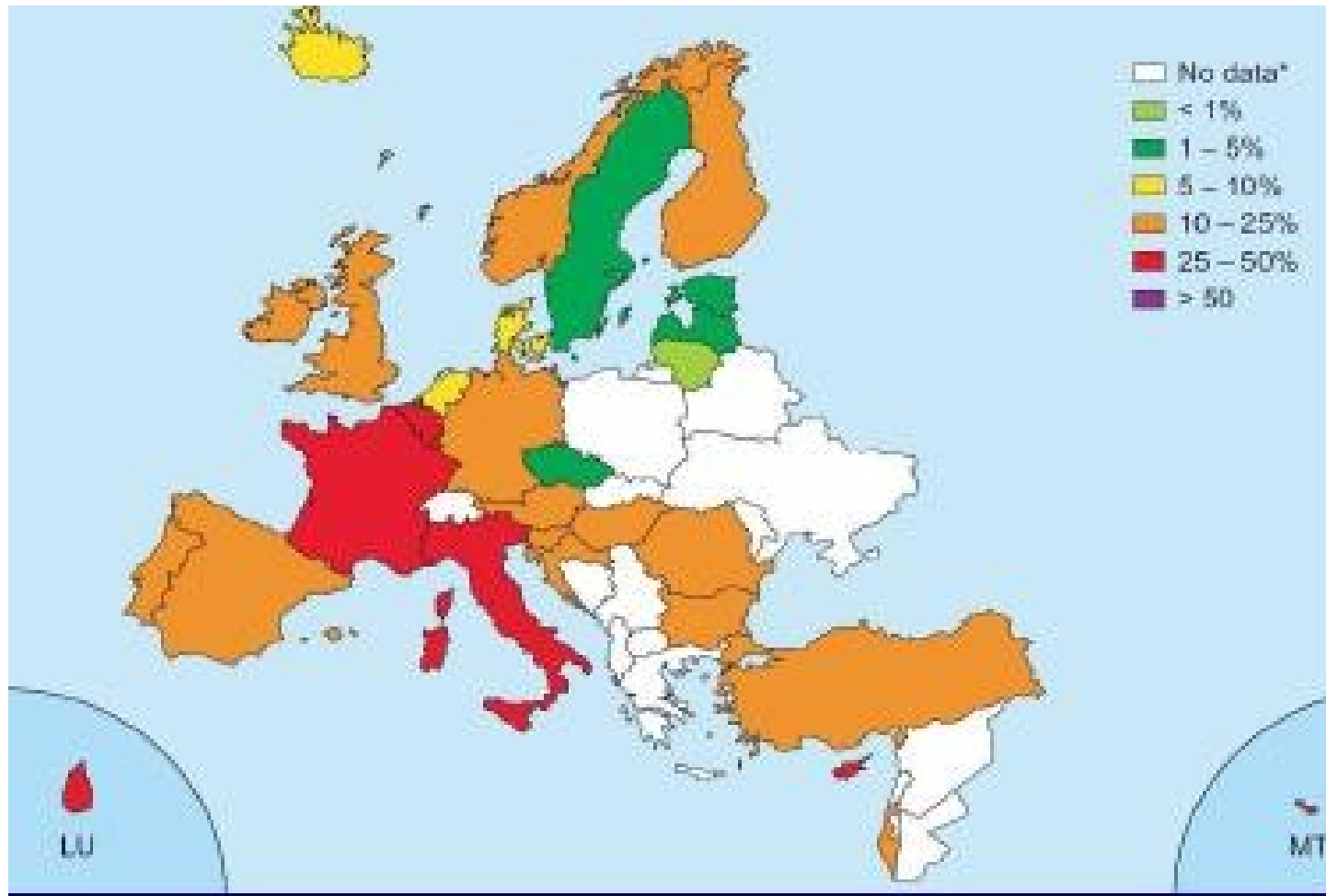
Rezistence k erythromycinu znamená rezistenci ke všem makrolidům, ale ne vždy k linkosamidům a streptograminům

Bakteriální rezistence k makrolidům vzniká:

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

Streptococcus pneumoniae a makrolidy

2006 2,9%, 2007 8,1%



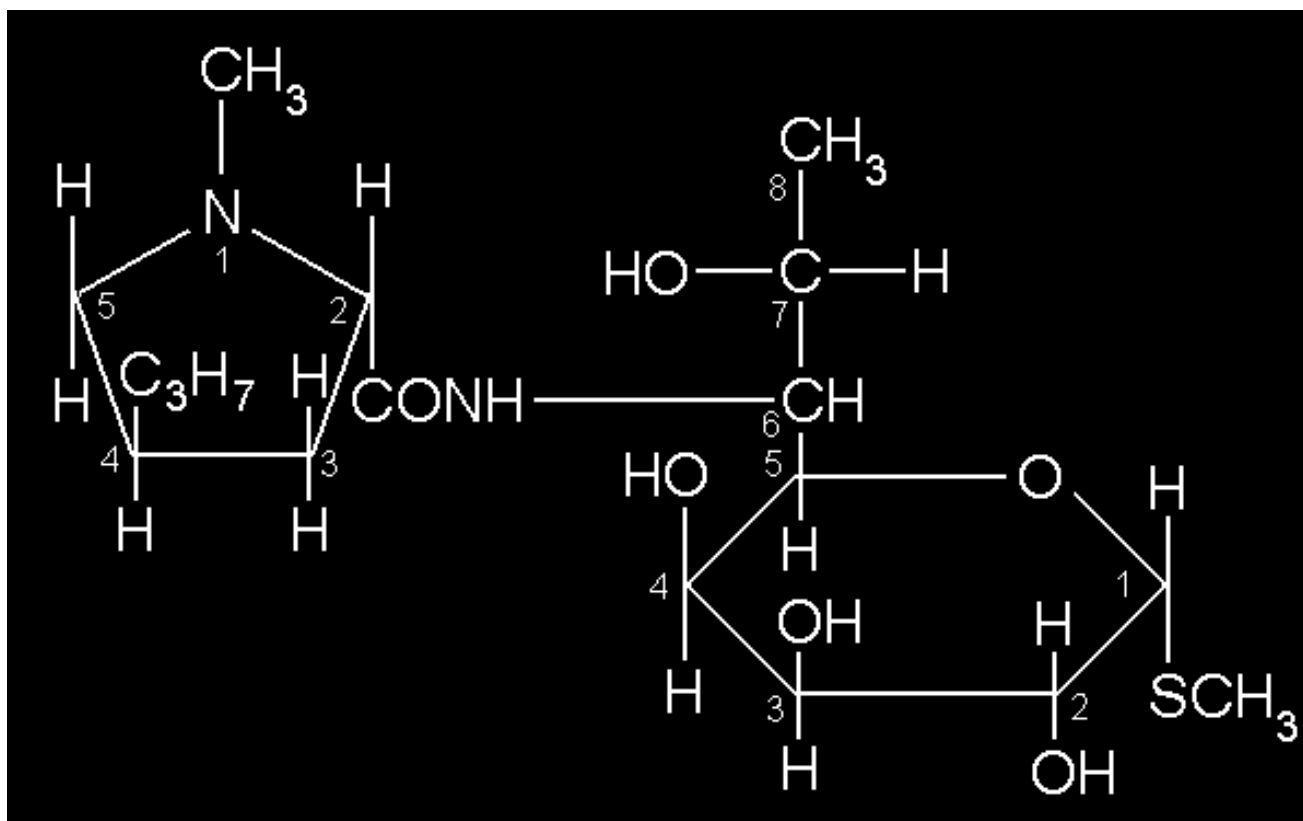
LINKOSAMIDY

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)

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 (Neloren)**
 - Běžné dávky: 3-4x/d tbl 500 mg p.o.
 - Vysoké dávky: 20-30(-40)g/d i.v. 600- 1800 mg 4x denně, **max. 8g denně**
- **Klindamycin (Dalacin)**
- Běžné dávky: cps 150, 300 mg, 3- 4x/d max 3x 450mg/d p.o.,
 - 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

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

Farmakokinetika linkosamidů

Vylučování ledvinami 10 – 15 %

Koncentrace ve žluči > 100 %

Velmi dobrý průnik do kostí

Vůbec nepronikají do mozkomíšního moku

Nežádoucí účinky

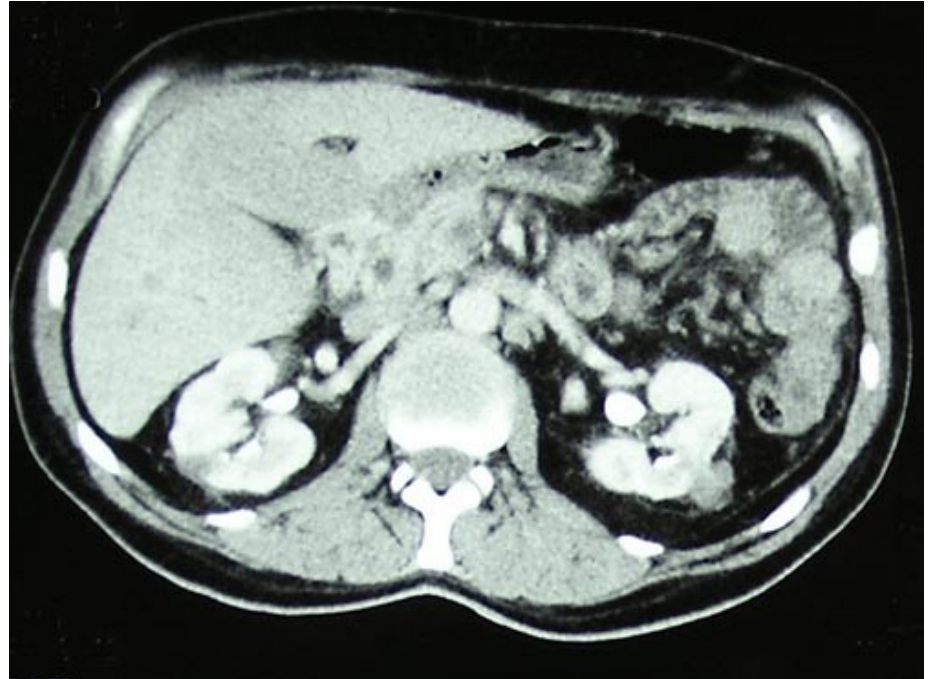
obecně vzácné

- **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

Intraabdominální a pánevní infekce

- Peritonitis
- Nitrobřišní abscesy
- Septický abortus
- Bakteriální vaginóza



Indikace

Infekce kostí

- Osteomyelitida



Indikace

Infekce měkkých tkání

- Flegmóna/celulitida/erysipel (2. volba)
- Invazivní streptokokové infekce (2. volba)
 - Nekrotizující fasciitida
 - Streptokoková myozitida
 - Syndrom toxického šoku
 - Bakteriémie streptokoka sk. A
- Syndrom diabetické nohy (v kombinaci)



Indikace

Infekce parodontu a horních dýchacích cest

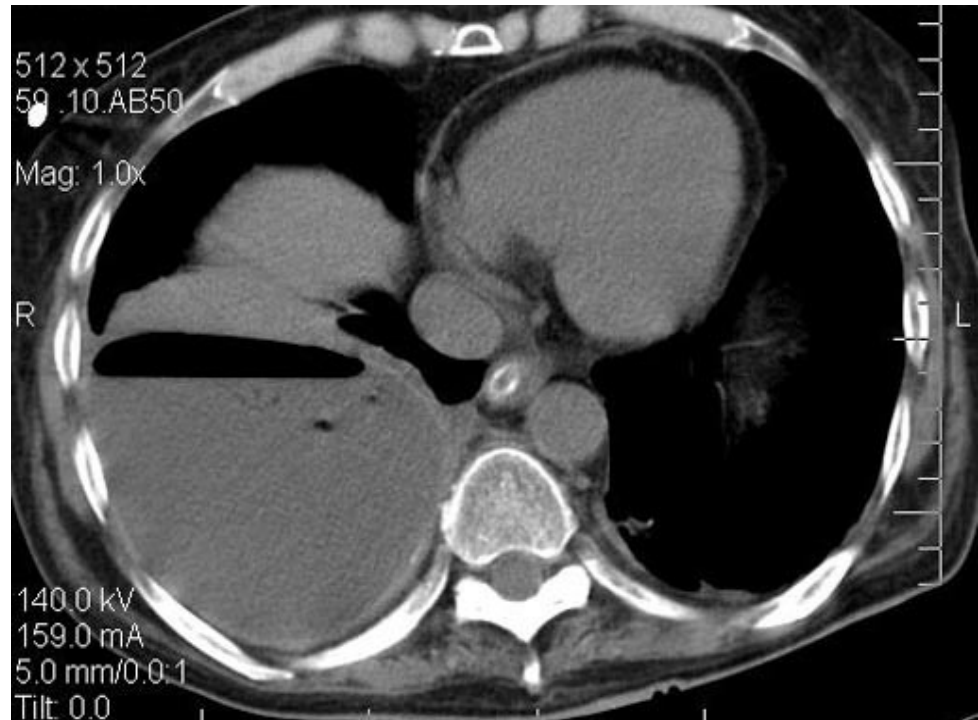
- Odontogenní infekce včetně maxilární sinusitidy, Ludwigovy anginy, retro- a para-faryngeální absces
- Streptokoková tonsilofaryngitida (u alergie na PNC), paratonzilární absces
- Chronická sinusitida
- Chronická otitida



Indikace

Infekce plic

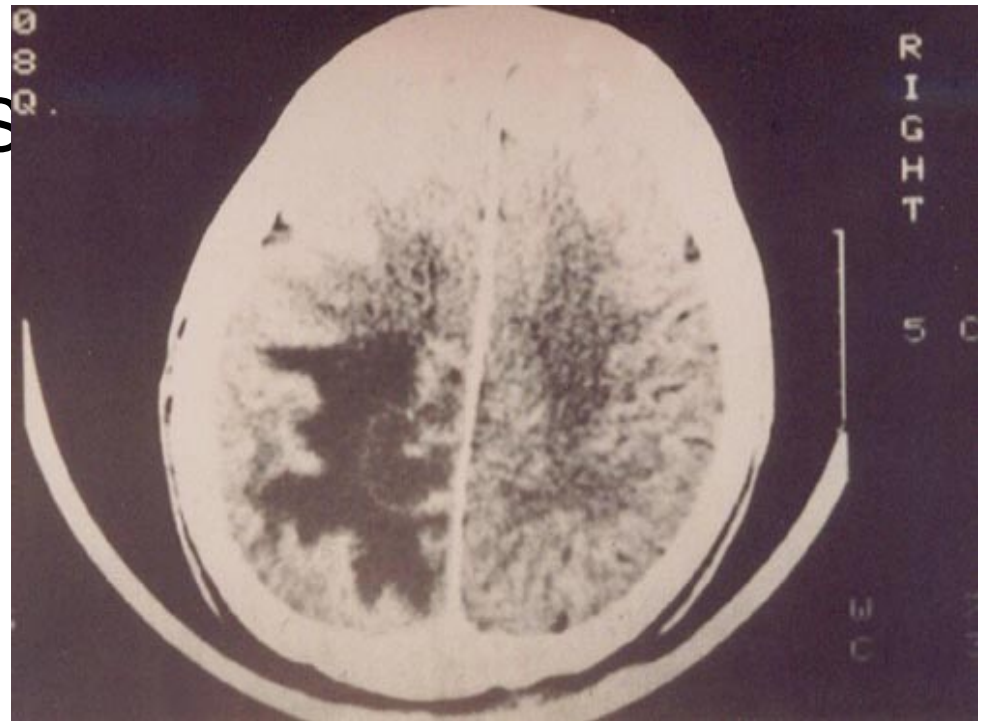
- Aspirační pneumonie
- Plicní absces
- Pneumocystová pneumonie (u AIDS)



Indikace

Infekce nervového systému a oka

- Toxoplasmová encefalitida (u AIDS)
- Posttraumatická endoftalmitida (*Bacillus cereus*)



Indikace

Systemové horečnaté infekce

- Malárie
- Babesióza

