

Antimikrobiální terapie 6

Makrolidy, linkosamidy, tetracykliny

MUDr. Renata Tejkalová
Antibiotické středisko FNUSA 17. 4. 2012



Fakultní nemocnice
u sv. Anny v Brně

Antibiotika-rozdělení

**A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)**

**beta-laktamy
glykopeptidy**

**B) ATB inhibující metabolismus DNA
(fluoro)chinolony
rifampicin**

**C) ATB inhibující proteosyntézu
makrolidy (+ azalidy + ketolidy
linkosamidy
tetracykliny
chloramfenikol
oxazolidinony
+ aminoglykosidy**

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

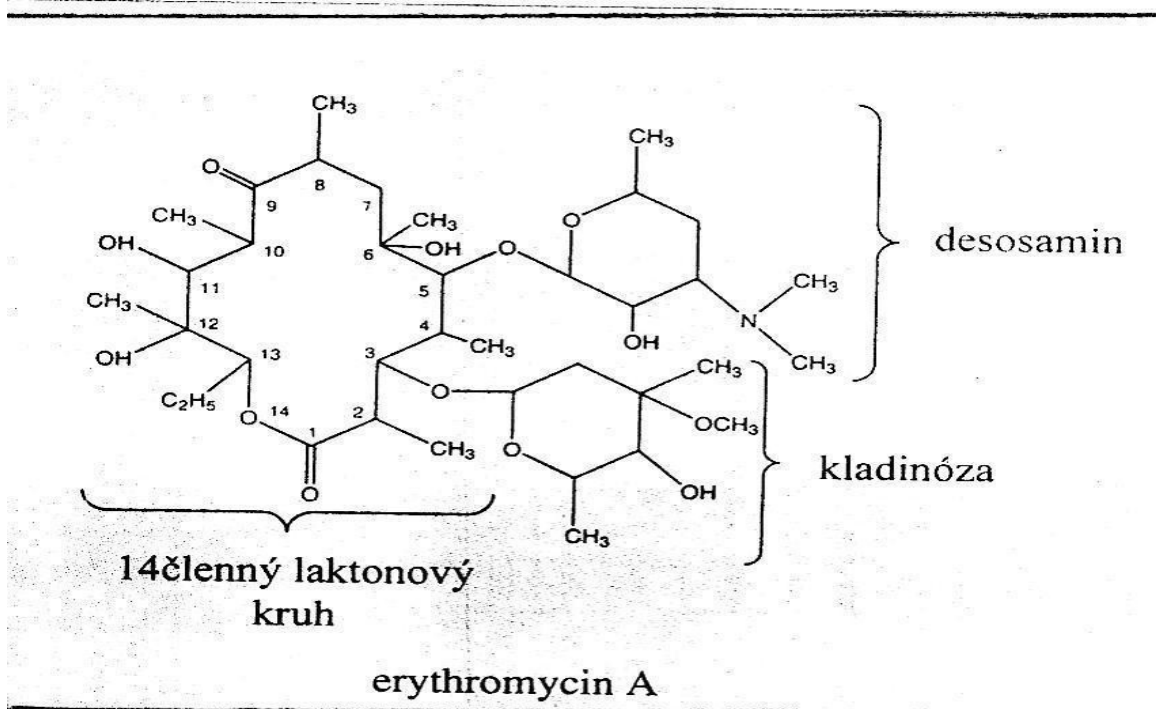
Makrolidy

- 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

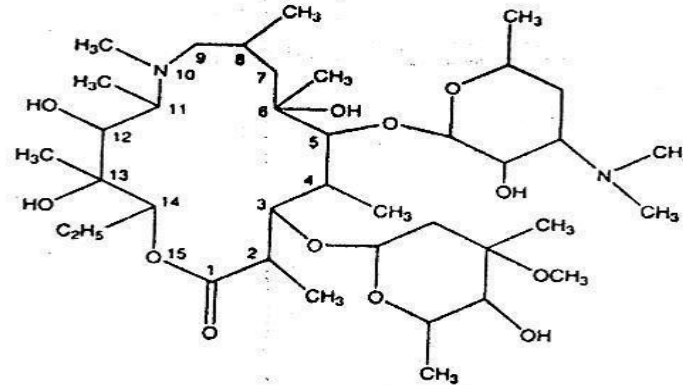
Makrolidy



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

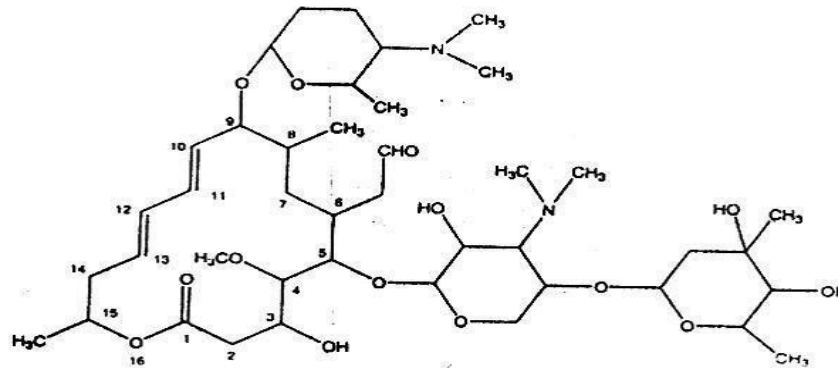
Azithromycin, spiramycin

a)



azithromycin

b)



spiramycin

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

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:

$$\text{Průnik ATB do tkáně} = \frac{\text{tkáňová koncentrace}}{\text{plasmatická koncentrace}}$$

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)

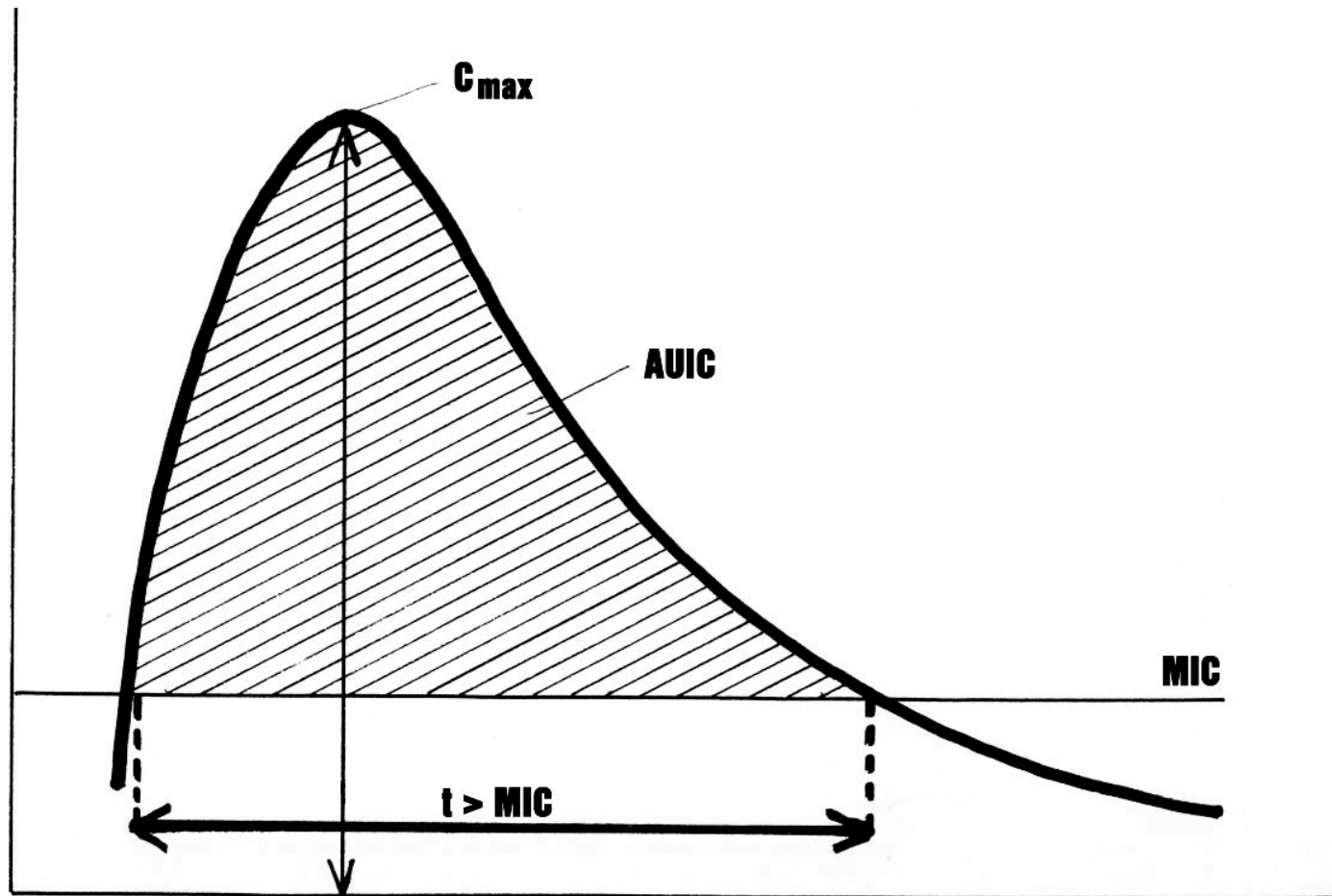
Novější typy klarithromycin, azithromycin jsou ATB závislá **na koncentraci**

Veličiny určující účinnost antibiotické léčby

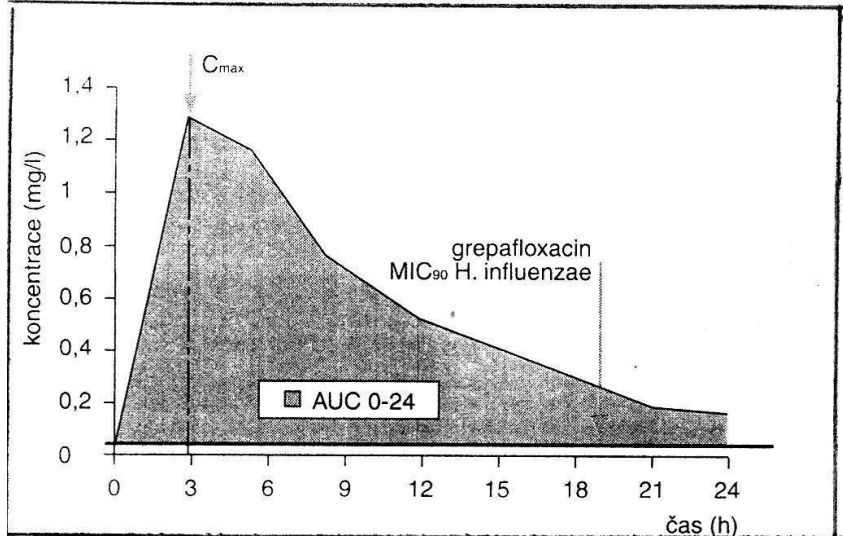
C_{max} - maximální koncentrace po určité dávce dosažená v plasmě

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

poměr AUIC- AUC/MIC



ATB závislá na koncentraci



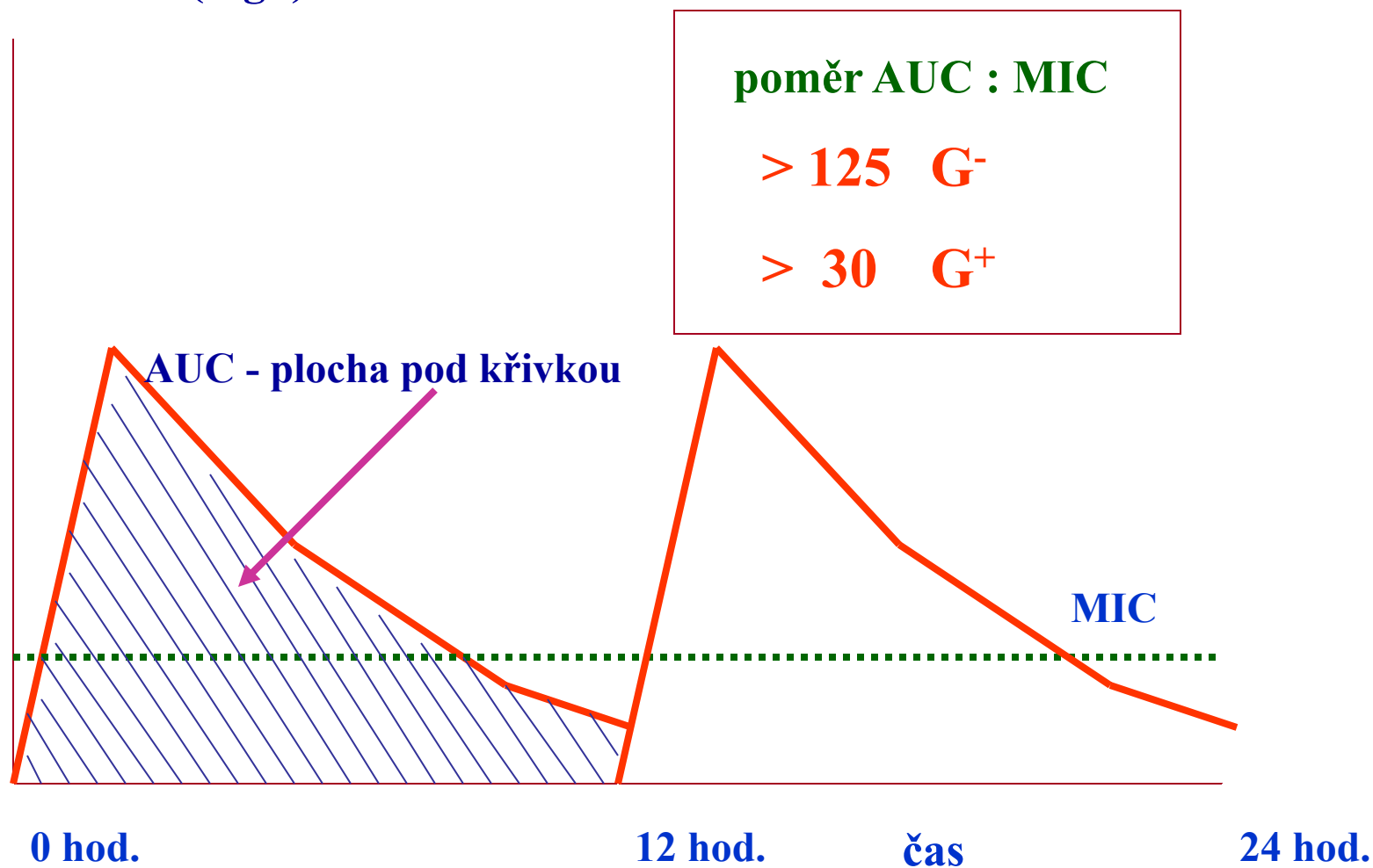
Antimikrobní účinnost koreluje

- 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**

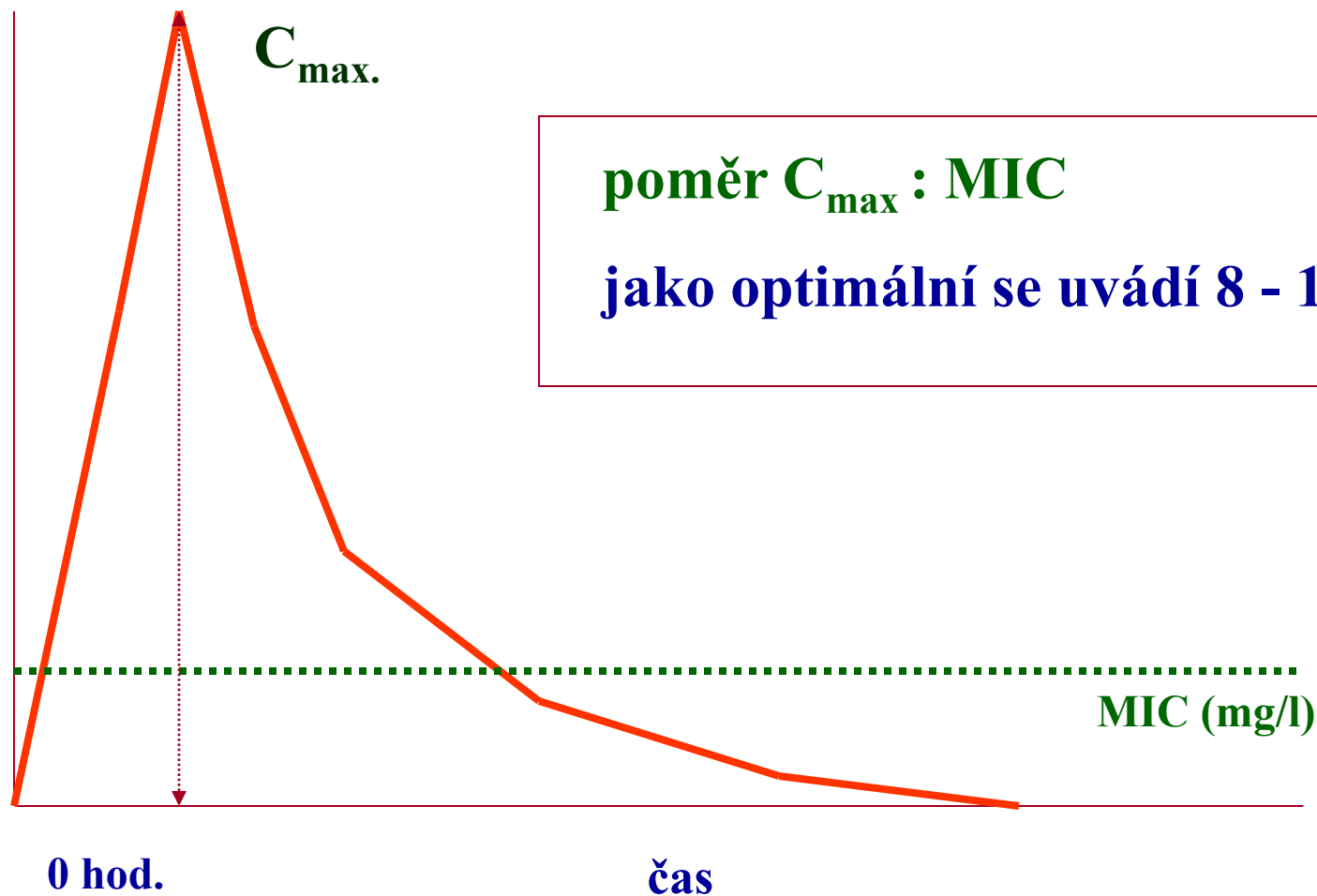
Účinek závislý na koncentraci

koncentrace (mg/l)



Účinek závislý na koncentraci

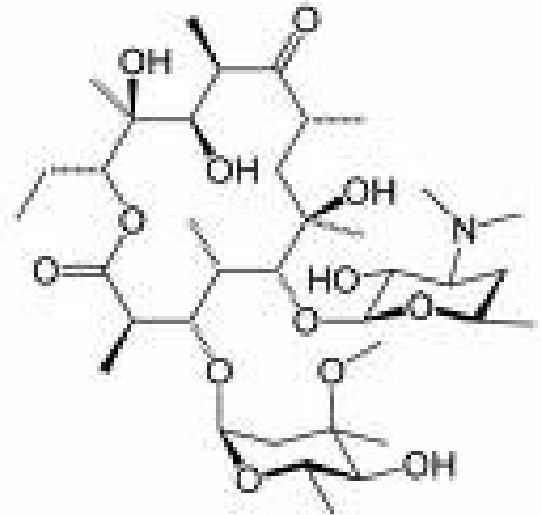
koncentrace (mg/l)



poměr $C_{max} : MIC$

jako optimální se uvádí 8 - 10

Makrolidy



- 14-uhlíkaté: erytromycin, klaritromycin
roxitromycin
- 16-uhlíkaté: spiramycin

- azalidy (15- uhlíkaté): azitromycin
- ketolidy: telitromycin

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, **legionelové** 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 inhibitorem protonové pumpy a dalším antibiotikem a u **diseminované mykobakteriózy** v kombinaci s dalšími nejméně dvěmi tuberkulostatiky
- **Azithromycin (SUMAMED)** není lékem volby, dávkování 500 1x denně

Oba jsou alternativou jako erythromycin

□ intracelulární infekce

- legionelóza
- tularémie (uzlinová forma, zvl. u dětí)
- mykoplasmové a chlamydiové infekce (zvl. děti)

mykobakteriózy (i v profylaxi – HIV)

□ □ leukocytární transport

- infekce RES, granulomatózní zánět

□ □ rychlá aplikace, dlouhý efekt

- léčba nespolupracujících osob
- osoby s nepravidelným režimem

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

Streptococcus pneumoniae a makrolidy

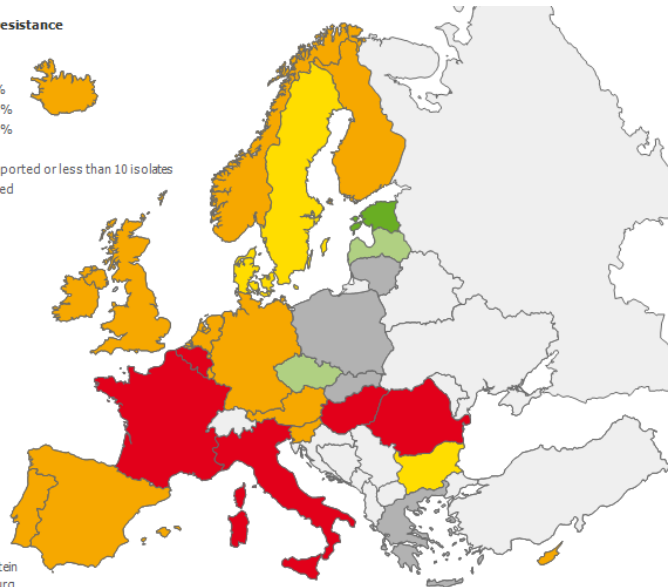
2005

2010

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

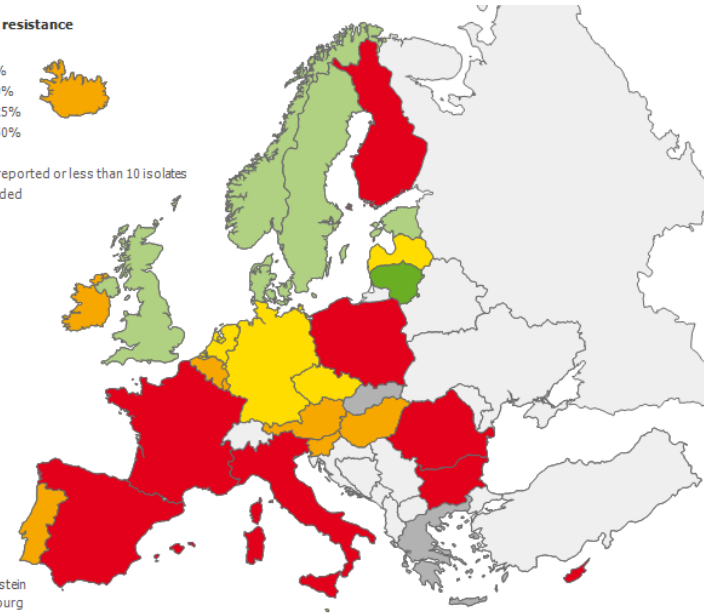


(C) ECDC/Dundes/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Dundes/TESSy

Makrolidy

Použití:

- lehčí infekce, infekce na sliznicích
- u mladých osob s dobrou imunitou
- infekce intracelulárními patogeny
(respir. infekce, urogenit. infekce)

Chyby:

- použití u těžších infekcí (sepsí)
- použití u osob se sníženou imunitou
- soustavné podávání

Makrolidy - výhody

- Výborný průnik do tkání, tělních tekutin, do buněk, zde dosahují významně vyšší koncentrace než v plazmě.
- Koncentrace v leukocytech
- Netoxické
- Dnes: komfortní podávání

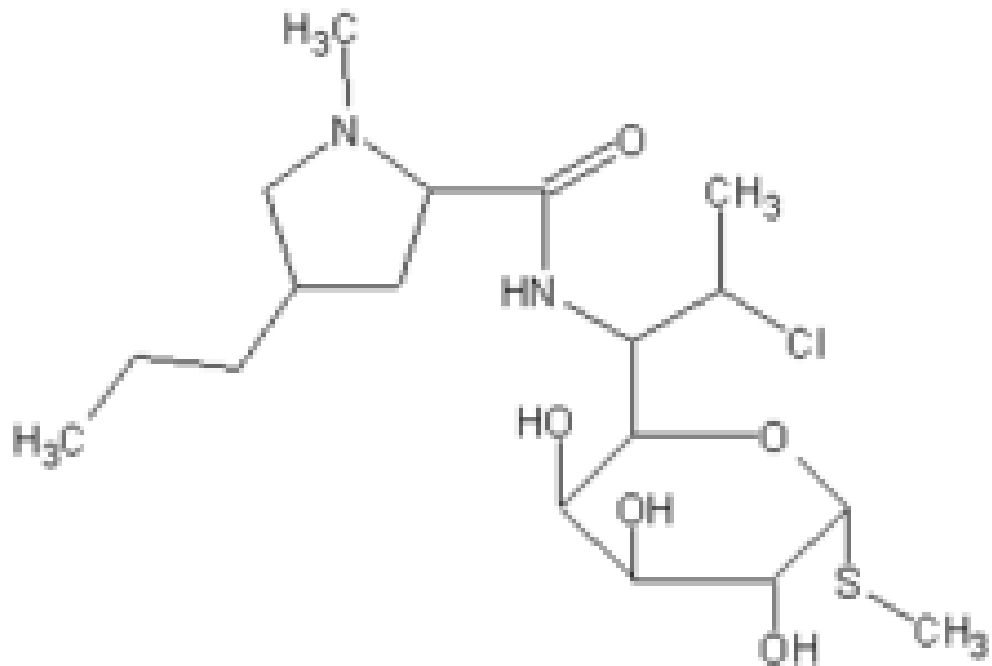
Makrolidy - nevýhody

- statická ATB
- slabší účinek
- lékové interakce (p450)
- ERY: zvracení
- snadný vznik 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)



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

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

- **vstřebávání z GIT**
- **průnik do tkání i do buněk**
- **metabolizace v játrech, vyluč. žlučí i močí (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

Linkosamidy

- **linkomycin**
- **klindamycin**

Použití:

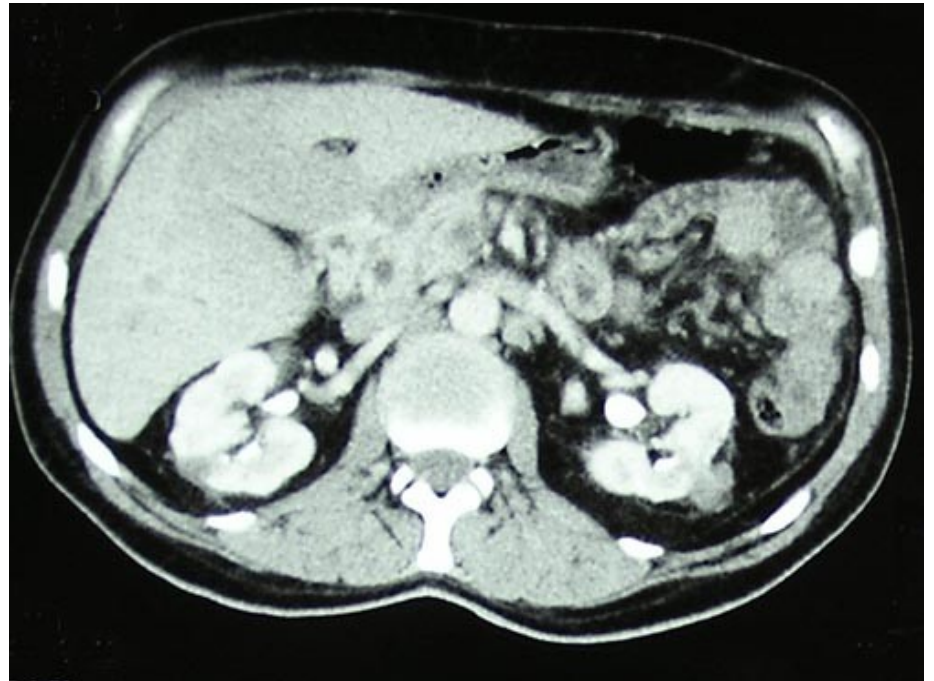
infekce způsobené streptokoky, stafylokoky a anaeroby
infekce lehčí až středně těžké – ne sepse
dobrý průnik do tkání, koncentrace v leukocytech

- infekce v ústní dutině
 - ranné infekce, infekce kůže a měkkých tkání
 - infekce kostí a kloubů
 - aspirační pneumonie
- + malárie, toxoplasmóza, améboza

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

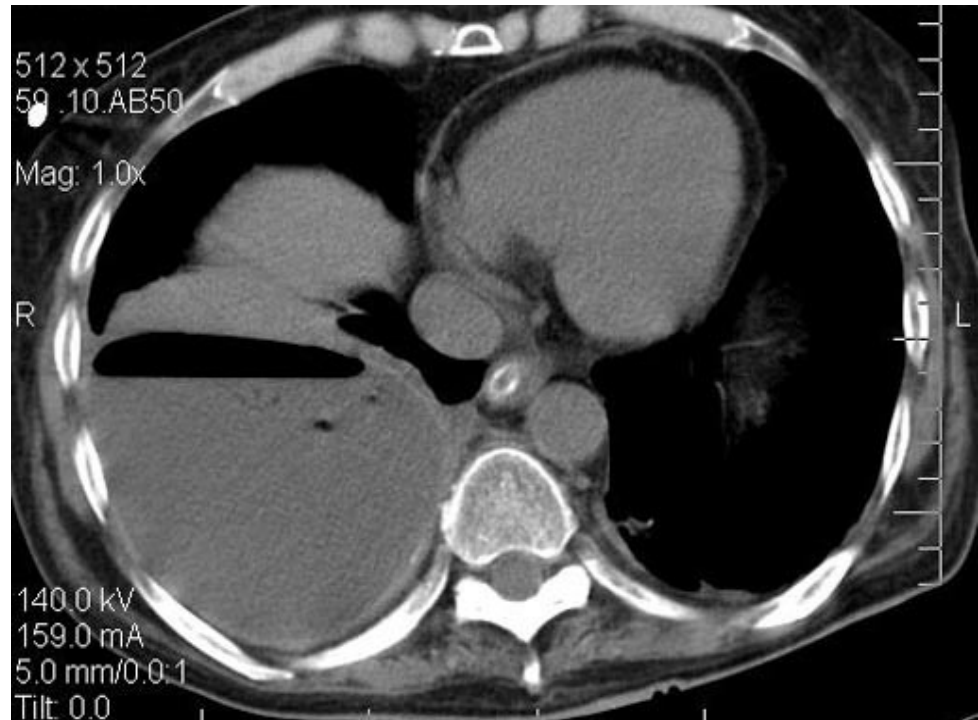
- Odontogenní infekce včetně maxilární sinusitidy, Ludwigovy anginy, retro- a para-faryngeální absces
- Streptokoková tonsilofaryngitida (u alergie na PNC), paratonzilární absces
- Chronická sinusitida
- Chronická otitida



Indikace

Infekce plic

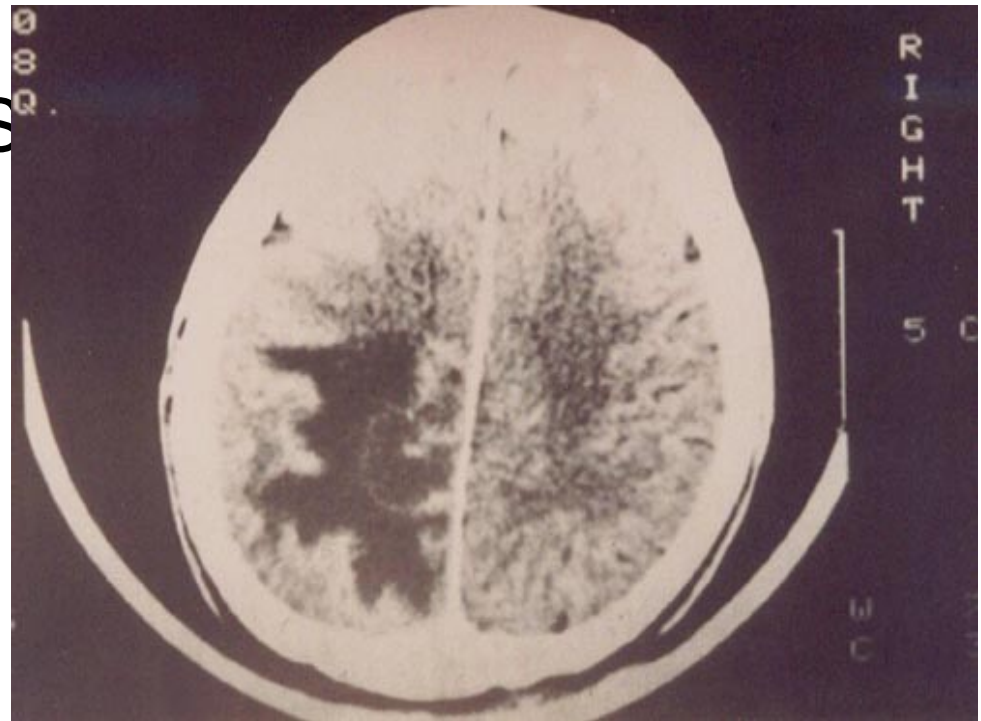
- Aspirační pneumonie
- Plicní absces
- Pneumocystová pneumonie (u AIDS)



Indikace

Infekce nervového systému a oka

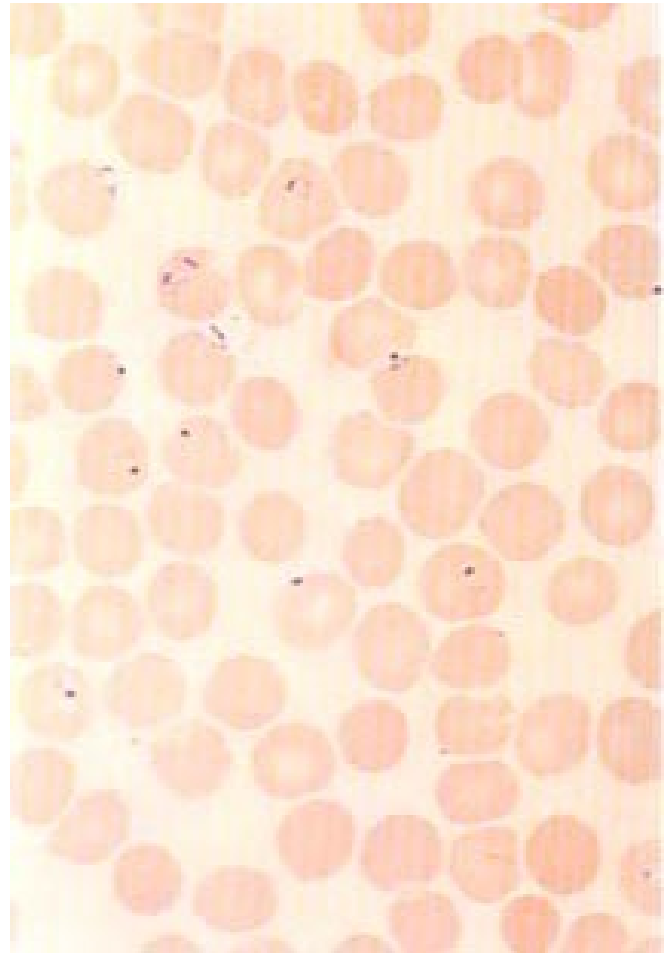
- Toxoplasmová encefalitida (u AIDS)
- Posttraumatická endoftalmitida (*Bacillus cereus*)



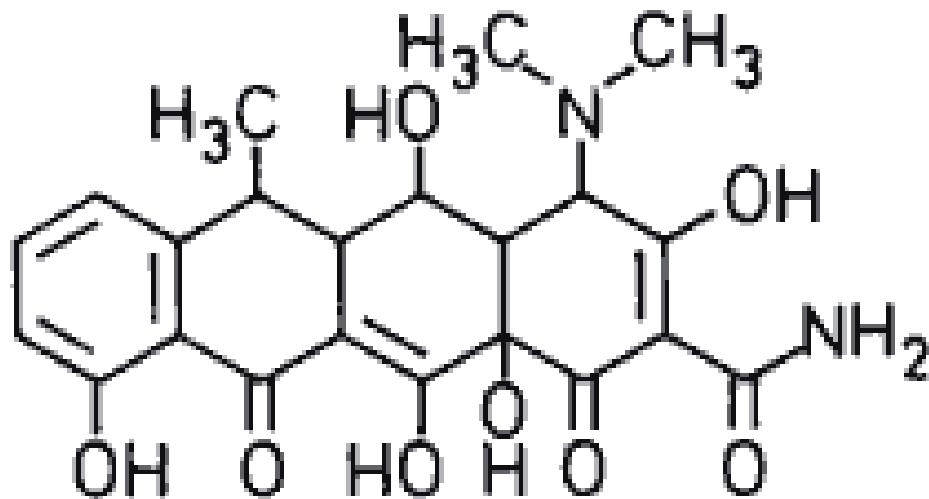
Indikace

Systemové horečnaté infekce

- Malárie
- Babesióza



Tetracykliny



základem je čtyřčlenný hydronaftacenový kruh

Původ:

–*Streptomyces aureofaciens*

–*Streptomyces rimosus*

- 1948 chlortetracyklin(aureomycin)
- 1948 oxytetracyklin
- 1953 tetracyklin (nesubstituovaný)
- 1967 doxycyklin
- 1969 minocyklin

Široké spektrum zahrnuje:

- G+ bakterie (G+ koky, *Bacillus anthracis*, aktinomycety atd.)
- G-bakterie aerobní i anaerobní
- Spirochéty
- Atypické bakterie: chlamydie, mykoplazmata, rickettsie, ehrlichie apod.
- Některá mykobakteria: *M. fortuitum*, *M. chelonae*
- Některá protozoa: plasmodia, *Entamoeba histolytica*

Bakteriostatický účinek

Inhibice proteosyntézy u bakterií:

- TTC pronikají do buňky energeticky dependentním procesem
- Reverzibilně se váží na 30S ribozomální podjednotku v místě vazby aminoacyl-tRNA na komplex tvořený ribosomem spolu s mRNA
- Zabraňují přístupu nových aminokyselin do vytvářejícího se peptidového řetězce

Doxycyklin:

- Resorpce dobrá (bez mléčných výrobků)
- Distribuce výhodná, výborný průnik do kostí (až fixace), měkkých tkání, horší do likvoru
- $T_{1/2}$ 18 hod.
- Eliminace žlučí a stolicí, minimálně močí (10%)

Údaje o bezpečnosti

Použití v graviditě a u dětí:

- jaterní dystrofie (nekróza) gravidních (při vysokých dávkách tetracyklinu i.v. >2g/d)
- retardace vývoje a růstu kostí
- žlutohnědé diskolorace hypoplazie skloviny

Kontraindikovány gravidním ženám a dětem <8-12 let

Nežádoucí účinky

- Gastrointestinální nesnášenlivost, průjem –rel. časté (asi 10%), podaný nalačno: závrať, pocit opilosti, dyspnoe, prekolapsový stav; ulcerace jícnu
- Nárůst azotémie při poruše renálních funkcí (neplatí pro doxycyklin a minocyklin)
- Kožní reakce: fotosenzitivita (vyloučit pobyt na slunci), exantémy (vzácné)
- Benigní intrakraniální hypertenze
- Kandidová vulvovaginitida

Lékové interakce

- Mléko nebo antacida mohou téměř znemožnit vstřebávání, protože tetracykliny (hl. hydrochloridy) tvoří chelátové komplexy s dvojmocnými a trojmocnými kationty (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+})
- Antiepileptika (fenytoin, carbamazepin) zkracují eliminační plazmatický poločas (indukcí jaterních enzymů a interferencí na vazbu bílkovin)
- DOX zvyšuje účinnost a toxicitu některých léků

Indikace (1)

Infekce srdce a krevních cév

- Lymeská karditida
- Infekční endokarditida vyvolaná *Coxiella burnetii*

Respirační infekce

- Atypické pneumonie (včetně psitakózy a ornitózy)
- Akutní exacerbace CHOBPN (2. volba)
- Vzácné nemoci DC a plic (mor, antrax, malleus, melioidóza)

Indikace (2)

Gastrointestinální infekce

- Kampylobakterióza (místo makrolidu)
- Cholera (údajně zkracuje dobu nemoci a urychluje eliminaci vibrií) a necholerové vibrionózy (*V. vulnificus*)
- Infekce *Helicobacter pylori* (alternativa)

Indikace (3)

Urogenitální a pánevní infekce

- Akutní epididymitida
- Nespecifická uretritida a akutní uretrální syndrom
- Pánevní zánětlivá onemocnění
- Uretrální, endocervikální a rektální infekce
- Lymphogranuloma venereum a granuloma inguinale
- Syfilis (u alergie na PNC)

Indikace (4)

Kožní infekce

- Kožní formy lymeské borreliózy
- Acne vulgaris(6 měs.)
- Frambésie
- Bacilární angiomatóza

Infekce lymfatických uzlin

- Tularémie (se STM/GEN)
- Felinóza (event. místo azithromycinu)
- Mor

Indikace (5)

Neuroinfekce

- Lymeská neuroborrelióza

Oční infekce

- Trachom
- Inkluzní konjunktivitida

Indikace (6)

Systemové horečnaté a jiné infekce

- Brucelóza
- Návratný tyfus
- Rickettsiózy: skvrnitý tyfus, horečka Skalických hor, rickettsiovéneštovice
- Q horečka
- Leptospiróza(při alergii na PNC)
- Horečky z krysího kousnutí
- Infekce *Eikenellacorrodens*(PNC, AMP, COT, FQ) a *Pasteurellamultocida*(PNC, AMP, COT)
- Tetanus (PNC, MTN)

Indikace (7)

Chemoprophylaxe

- Ranné infekce po břišní operaci (alternativa)
- Cestovatelský průjem (snad jen krátká návštěva do vysoce rizikové oblasti)
- Malárie (krátkodobá profylaxe chlorochin-rezistentního *P. falciparum* v Africe, kde nelze podat meflochin)

Dávkování

Doxycyklin

- Původní dávkování: 1. den 2x 100mg/d, následující dny 1x 100mg/d
- Běžné dávky: **2x 100mg/d** 7-10 dnů
- děti: 4mg/kg.d
- Stejně dávky i i.v.
- Vysoké dávky: teoreticky 0,4g/d

Tetracykliny- shrnutí

1. gen. tetracyklin, oxytetracyklin
2. gen. **doxycyklin**, minocyklin
3. gen. tigecyklin

Pk: vstřebávání z GIT, průnik do tkání i do buněk, metabolizace v játrech, vyluč. žlučí i močí. Dlouhý poločas.

Spektrum:

- původně velmi široké (G+, G-, anaerobi, intracelul. mikrobi) avšak bez pseudomonád, enterokoků, *Bacteroides fragilis*

Indikace:

- infekce vyvolané mykoplasmaty, chlamydiemi, rickettsiemi, tzv. atypická pneumonie, uretritidy, prostatitidy
- zoonózy (lymeská borrelióza, tularémie, brucelóza, ...)
- nyní četné rezistence