



**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБІОТИКІВ
ТЕТРАЦИКЛІНІВ, АМІНОГЛІКОЗИДІВ, МІКРОЛІДІВ
ТА АМФЕНІКОЛІВ**

проф. Хайтович М.В.

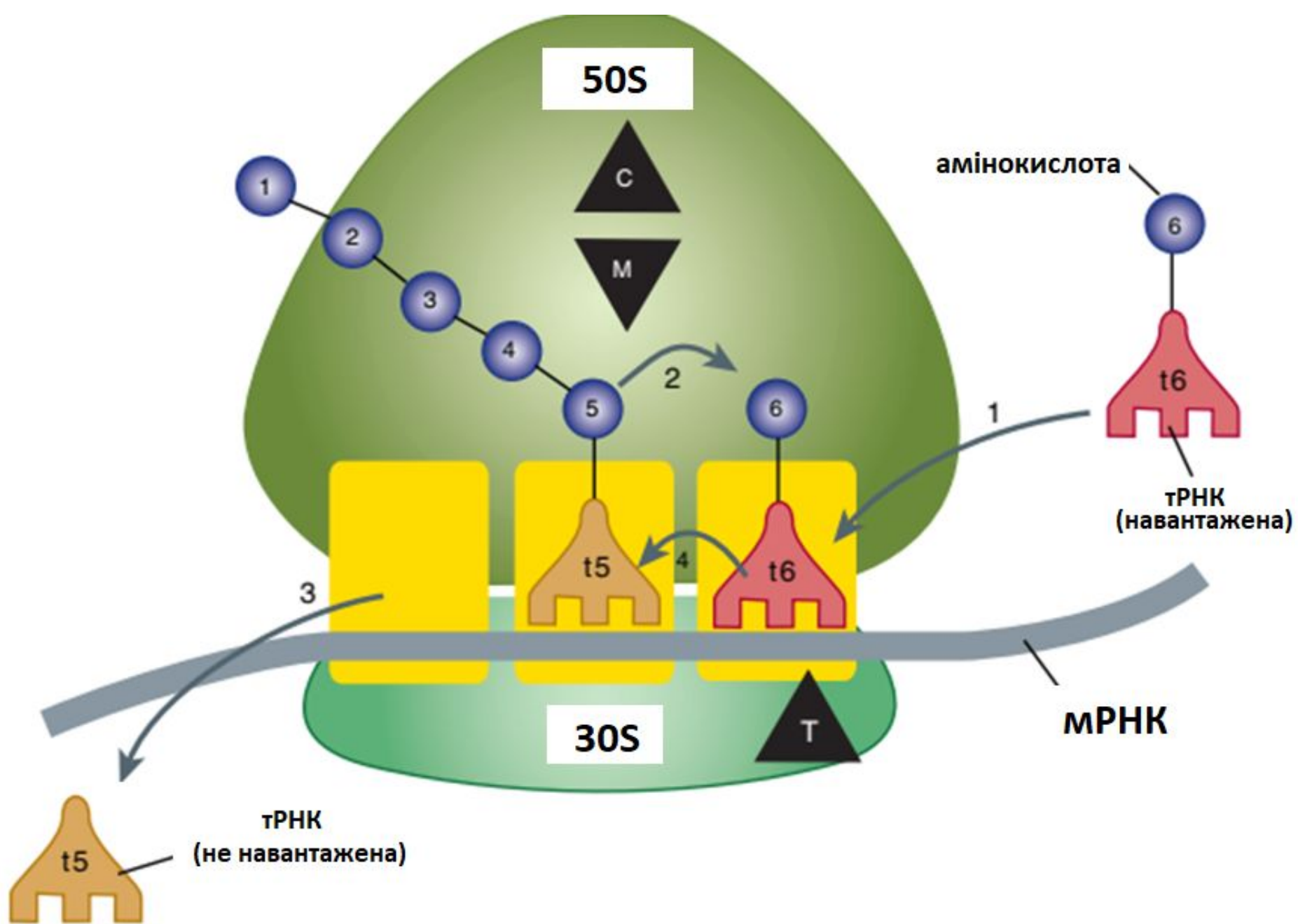
4.04. 2021, Київ

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ТЕМИ

Місце антибіотиків, які порушують синтез білка в клінічній практиці

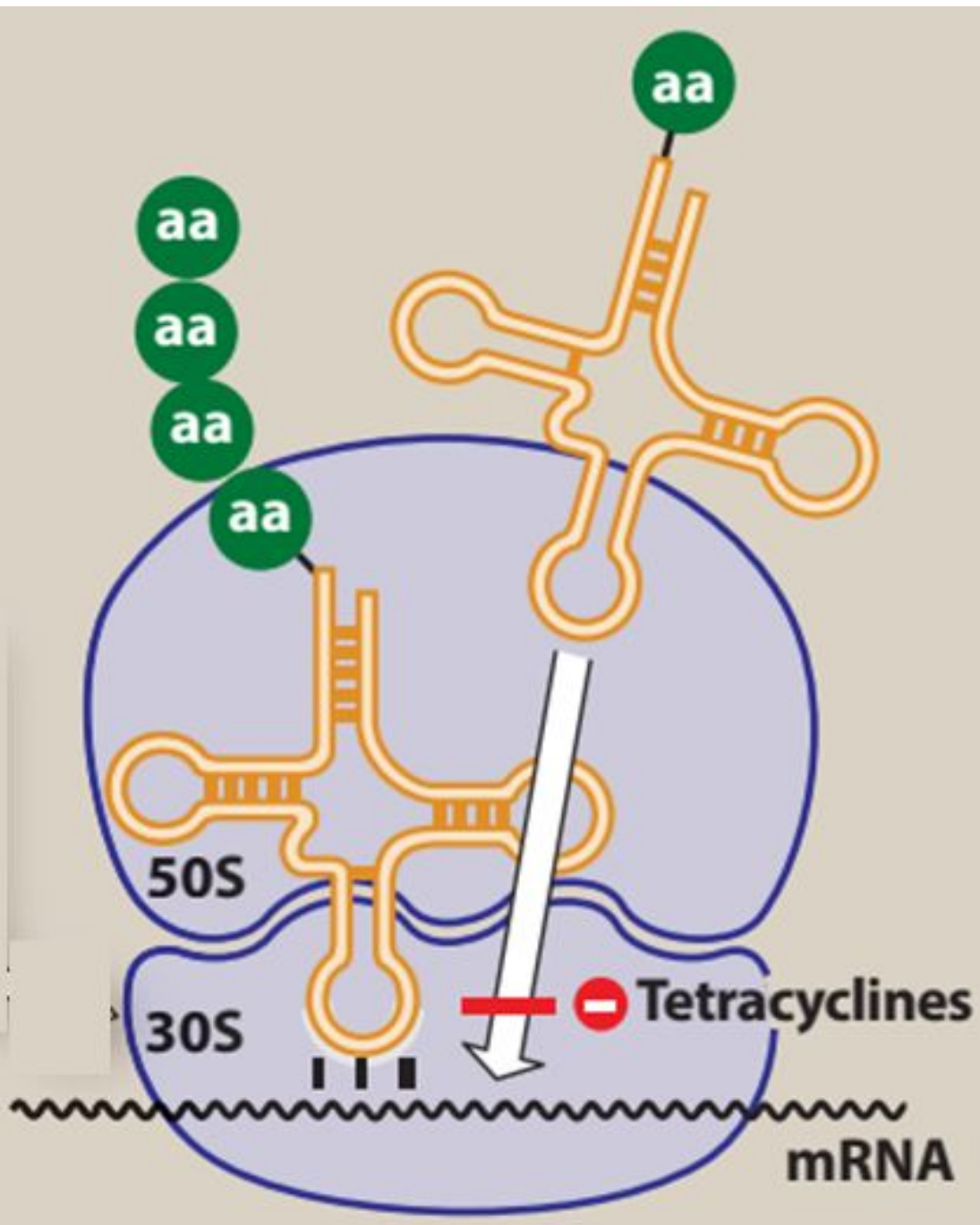
Менеджмент ризиків

Напрями підвищення ефективності



КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТЕТРАЦИКЛІНІВ

- * GR(-), GR(+), простійші, мікоплазма, риккетсія, хламідії, сифіліс, хвороба Лайма
- * негоспітальна пневмонія
 - * перша лінія: амоксицилін або макроліди або **тетрациклін**
 - * друга лінія: фторхінолони
- * госпітальна пневмонія
 - * перша лінія: макроліди + цефотаксим (або цефтріаксон, або ертапенем або ампіцилін
 - * друга лінія: **доксциклін** + цефотаксим (або цефтріаксон, або ертапенем або ампіцилін) або респіраторні фторхінолони

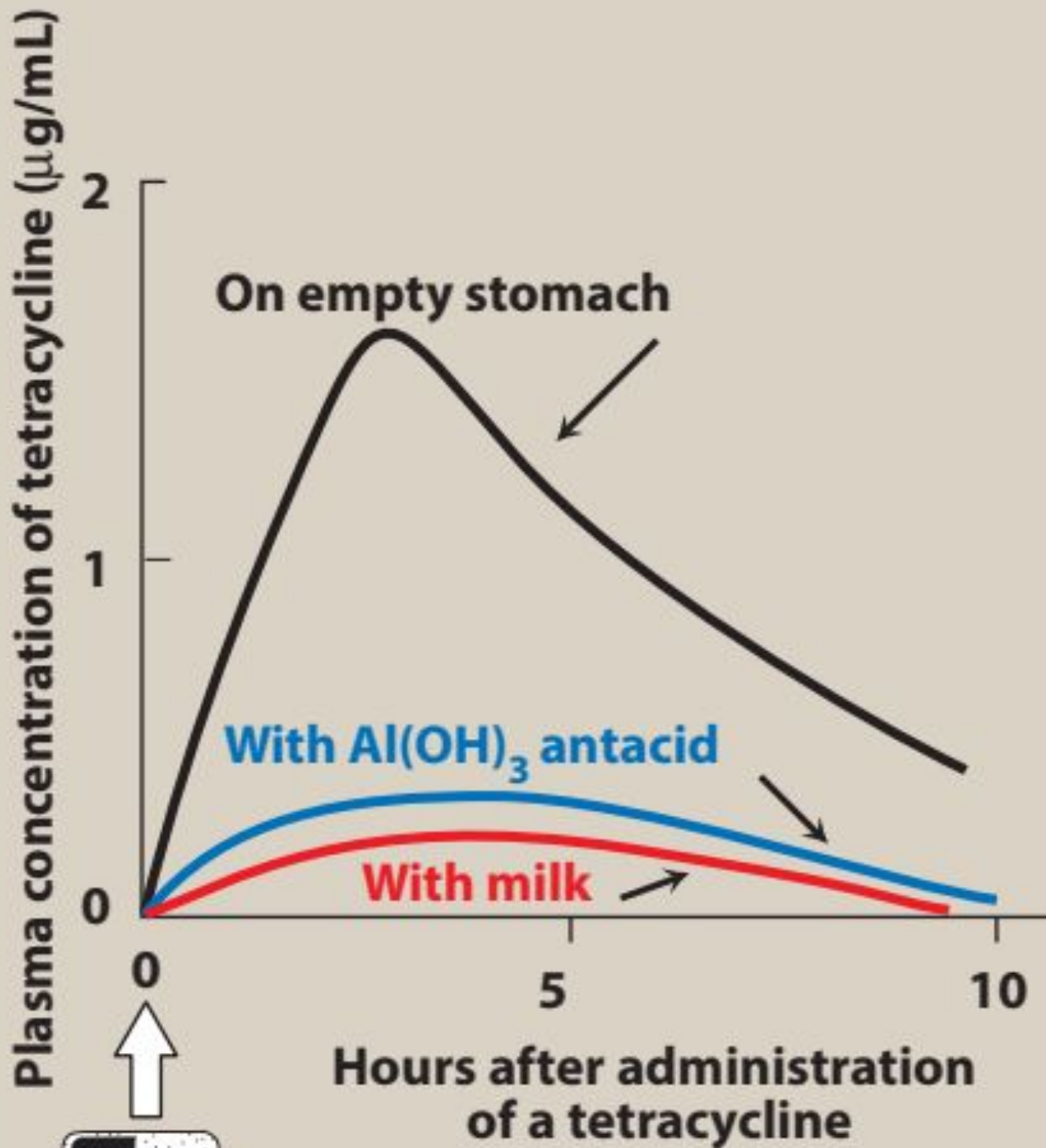


**Тетрацикліни
попереджують зв’
язування аміноацил-тРНК
із 30S субодиноцею
рибосоми**

Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ;
collaborating editors, Richard Finkel, Thomas
A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТЕТРАЦИКЛІВ

- * Висока біодоступність (особливо доксицикліну)
- * T_{\max} – 2-4 год
- * Широко розподіляються
- * Гепато-ентеральна рециркуляція
- * Екскреція переважно із сечею
- * $T_{1/2}$ – 6-12 год



Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015.

Гепато- і ренотоксичність

Фотосенсибілізація

Нудота, блювання

Алергічний висип

Тромбоцитопенія та лейкопенія

Тромбофлебіт (в/в)

ААД

– ПМК

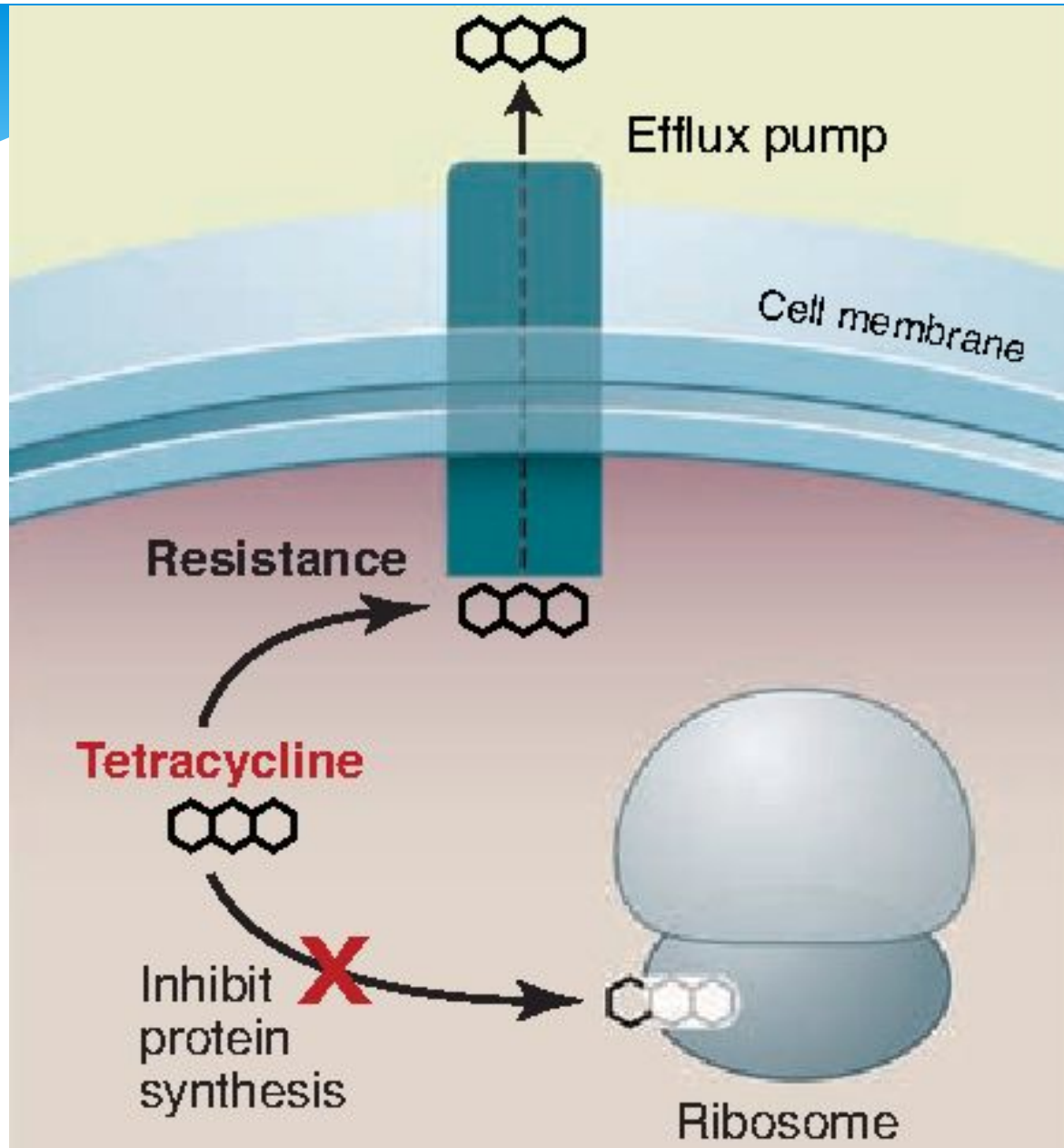
Висока афінність з кальцієм

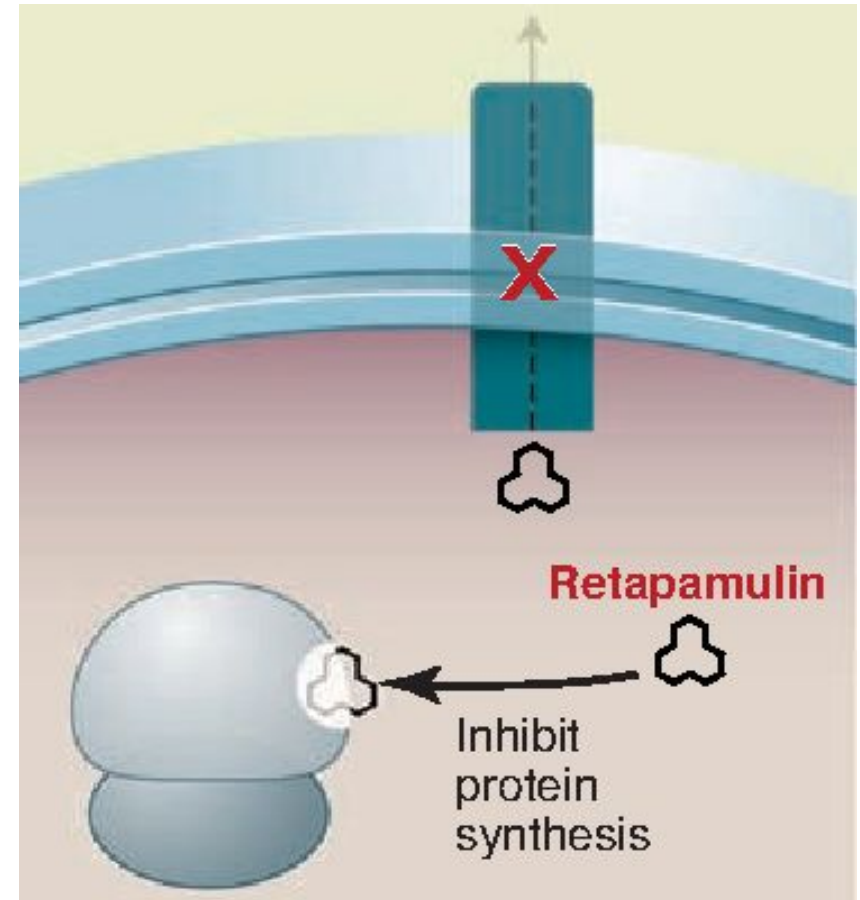
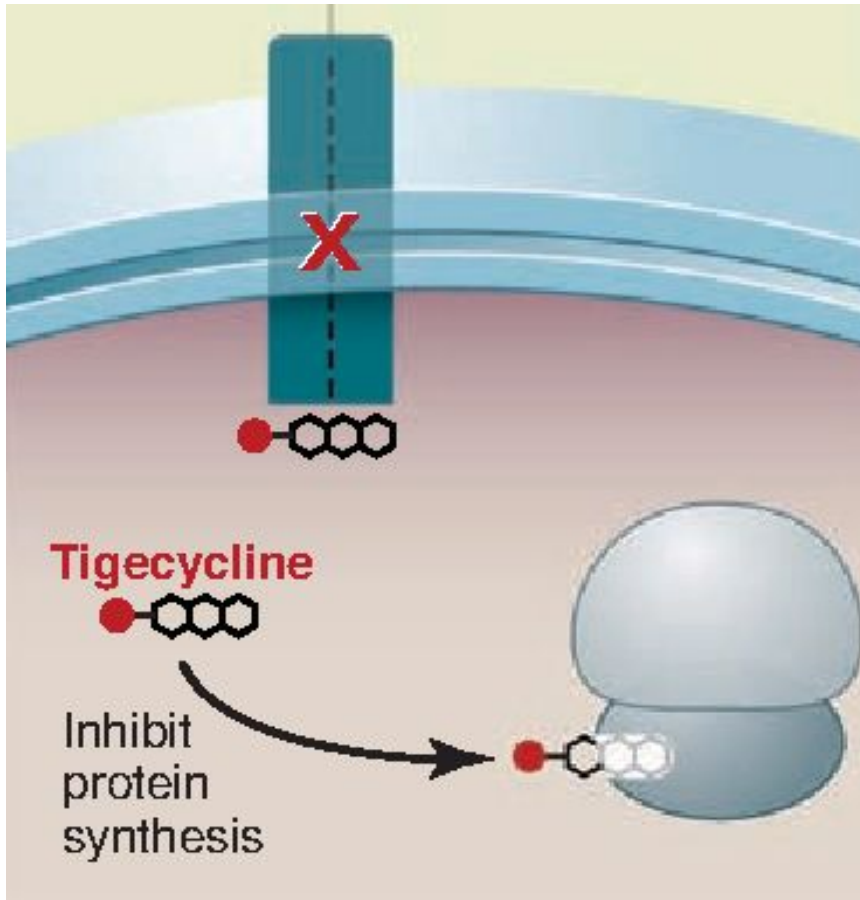
* Порушення емалі зубів у дітей

* Уповільнення розвитку скелету плода

МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

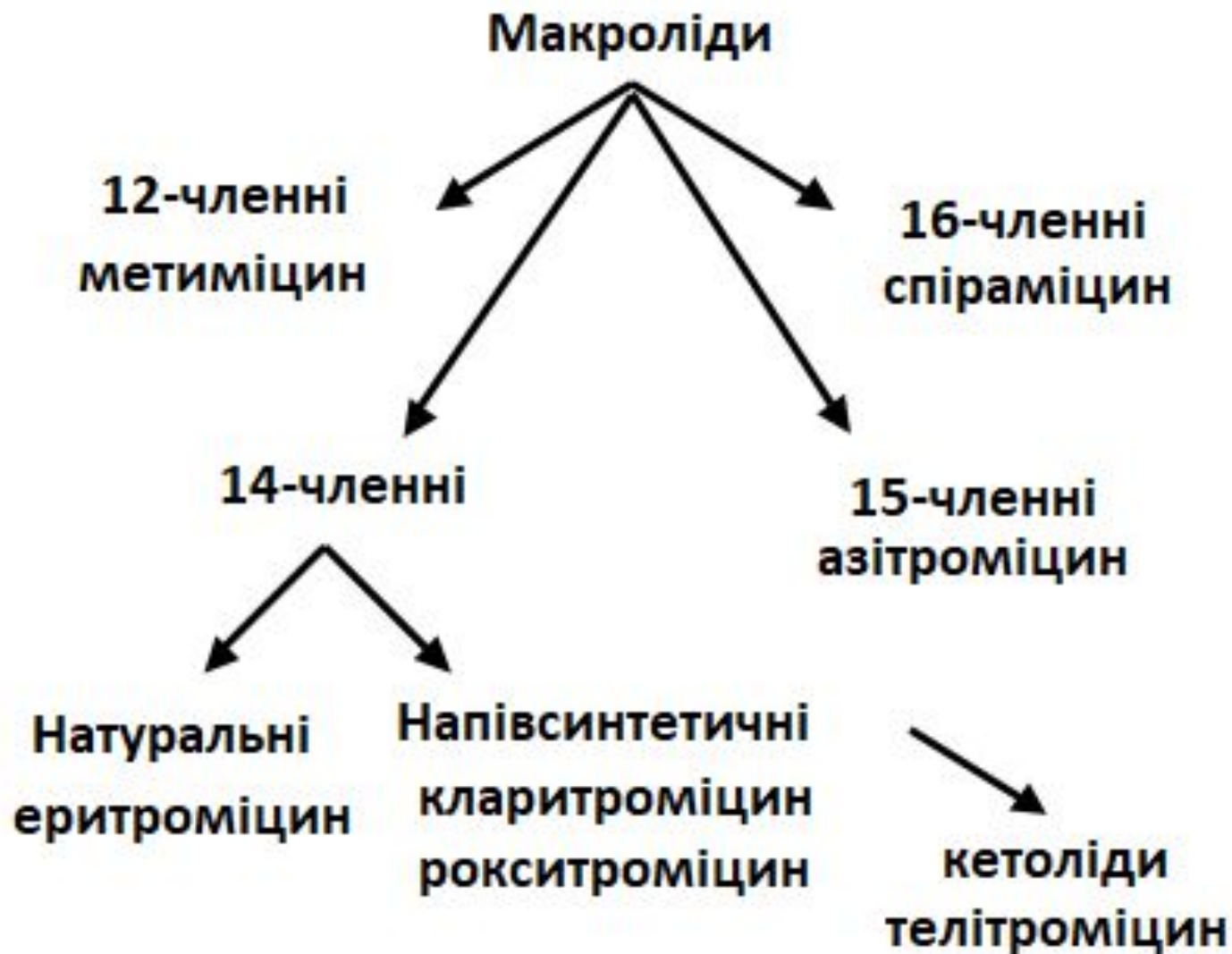
- * Плазмідни зменшують накопичення ЛЗ (викид)
- * Блокада зв'язку із білком, що блокує рибосому
- * Ферментна інактивація







МАКРОЛІДИ



КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАКРОЛІДІВ

- * ГР(+), дифтерія, мікоплазма, легіонелла, хламідії, борелія, *H. pylori*
- * Фаринготонзиліт (при алергії на пеніциліни)
- * Негоспітальна пневмонія
 - * перша лінія: амоксицилін або макроліди або тетрациклін
 - * друга лінія: фторхінолони
- * Госпітальна пневмонія
 - * перша лінія: макроліди + цефотаксим (або цефтріаксон, або ертапенем або ампіцилін



Elitza Theel. *Helicobacter pylori* Infection: Serologic Testing Not Recommended. 2016

ОСОБЛИВОСТІ МАКРОЛІДІВ

Бактеріостатичні

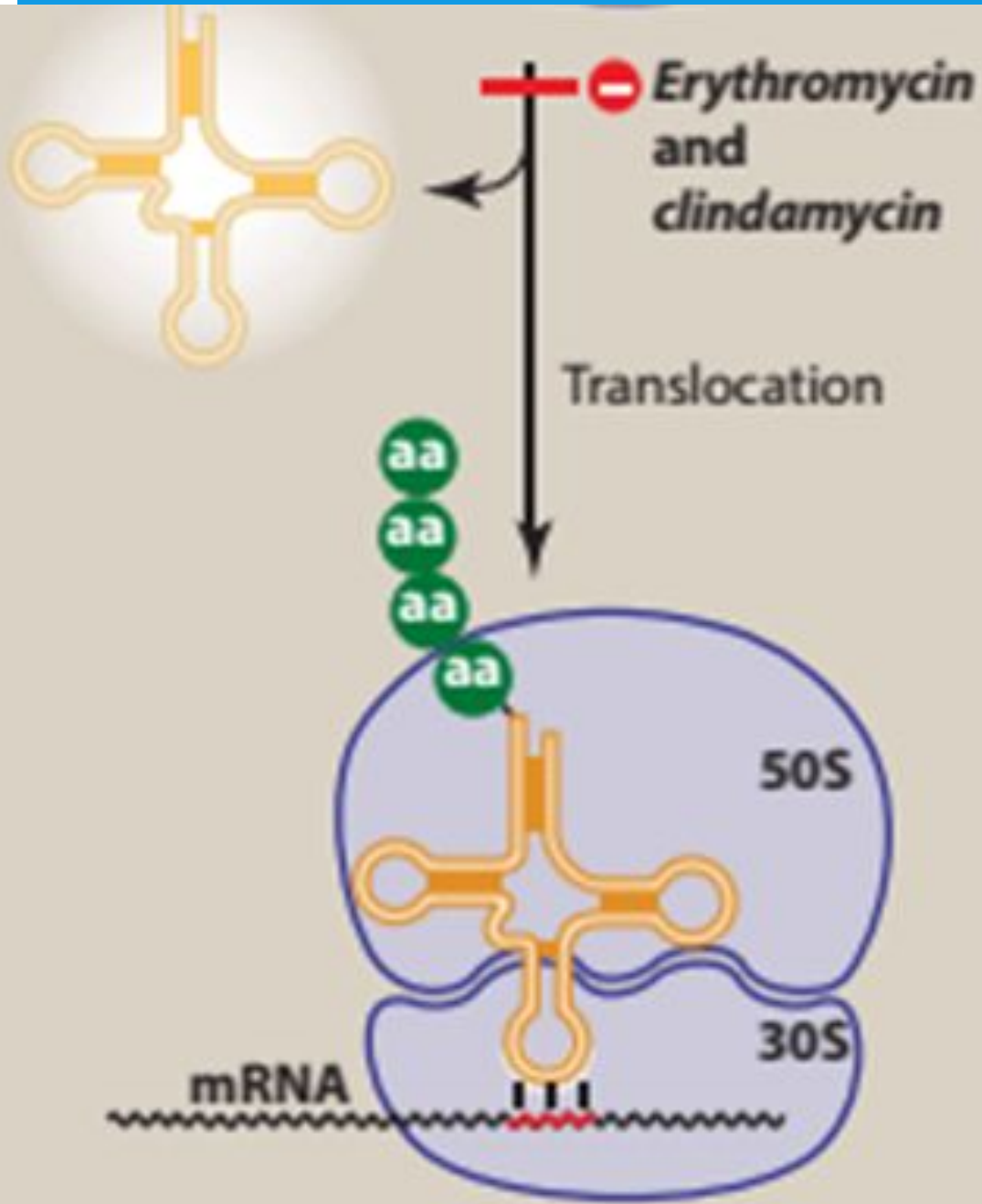
У високих дозах бактеріцидні

Переважають на GR+ та внутрішньоклітинні

Кетоліди – концентраційнезалежність

Еритроміцин – час – залежність

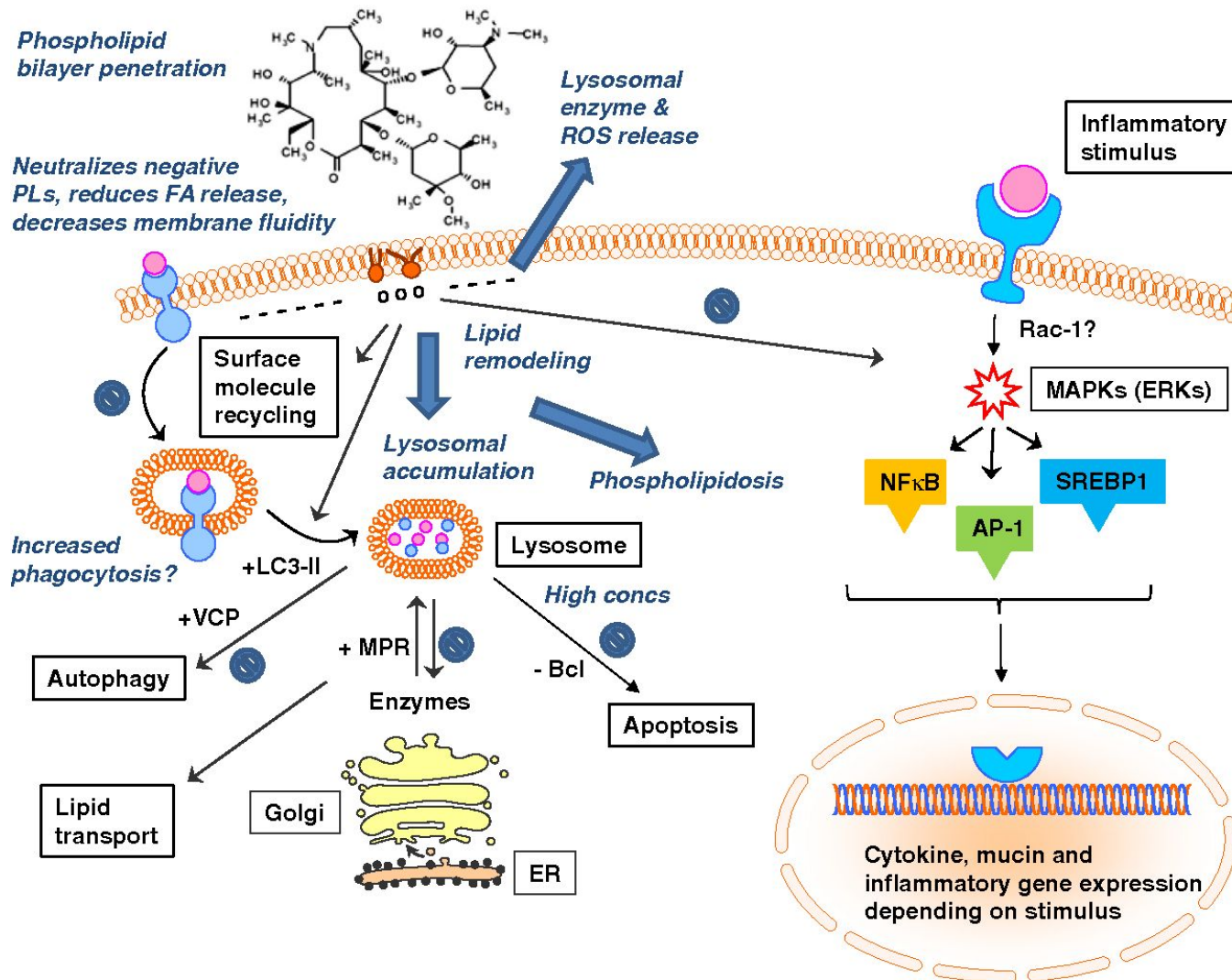
Азітроміцин та кларитроміцин – експозиційнезалежність



Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015.

ВПЛИВ АЗІТРОМІЦИНУ НА ІМУННУ СИСТЕМУ

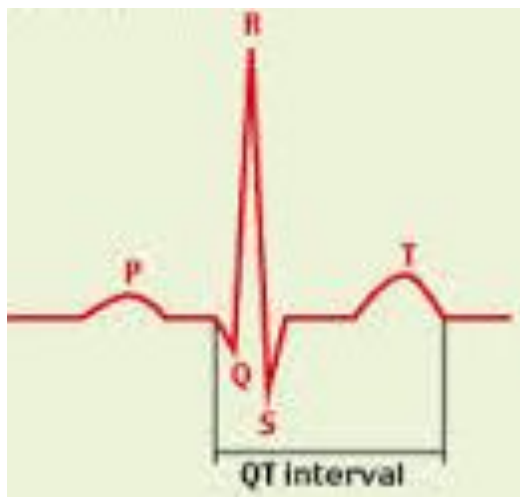
M.J. Pamham et al. / Pharmacology & Therapeutics xxx (2014) xxx-xxx



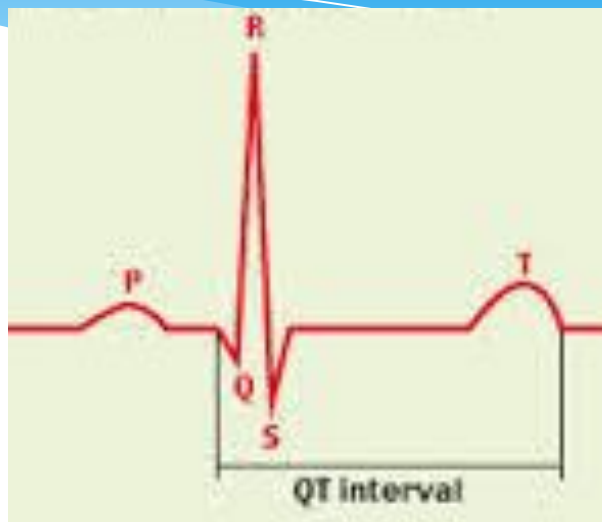
ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ МАКРОЛІДІВ

Параметри	Еритро- міцин	Кларитро- міцин	Азітро- міцин
T_{1/2}, год	2	3,5	>40
Утворення активних метаболітів	Ні	Так	Так
% нирками	15	50	12

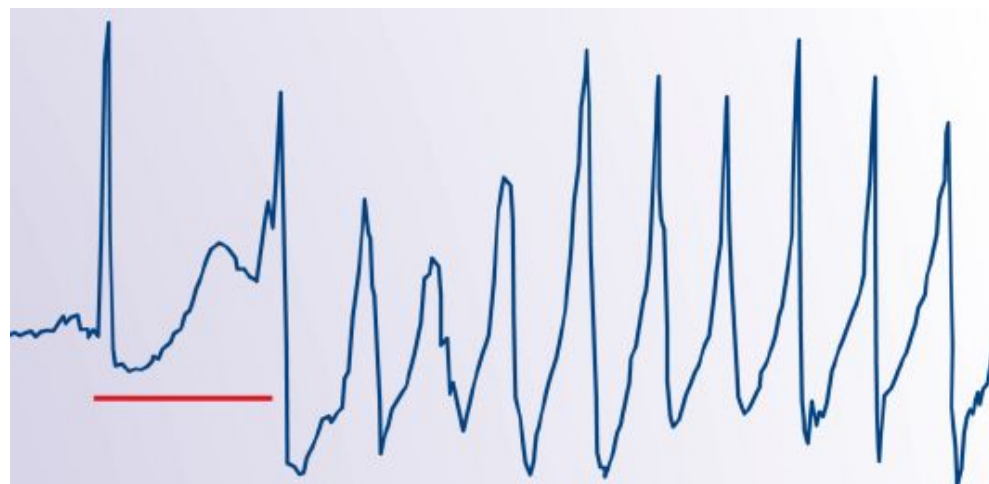
- * Реакції гіперчутливості
- * Холестатична жовтяниця
- * Аритмії (подовження QT, Torsade de pointes)
- * Транзиторна втрата слуху
- * Інгібітор метаболізму інших ЛЗ



Норма



подовження QT

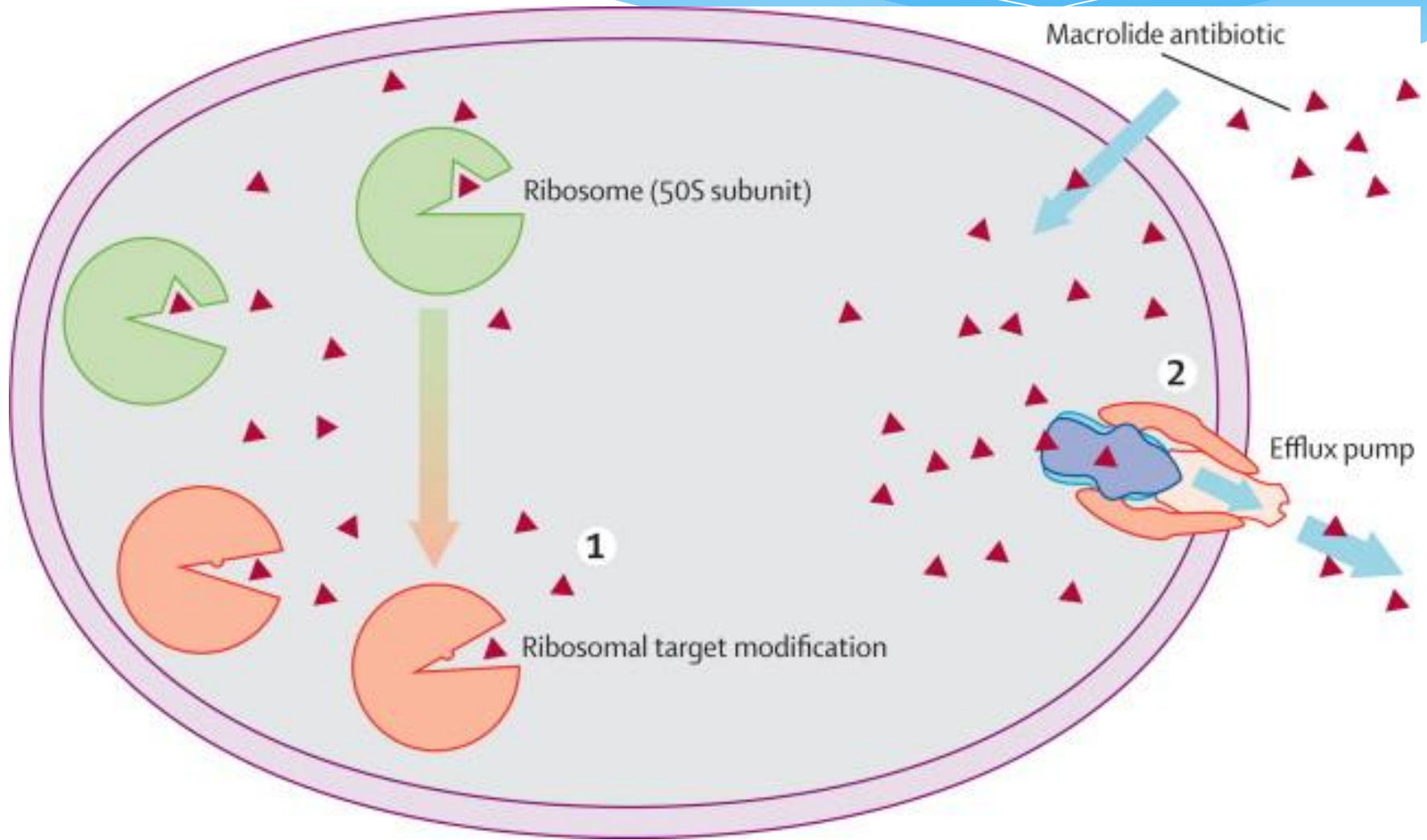


Torsade de pointes

СУБСТРАТИ, ІНДУКТОРИ ТА ІНГІБІТОРИ МЕТАБОЛІЗМУ

1A2	Кофеїн Клозапін Теофілін Парацетамол	Куріння Омепразол Брокколи Їжа смажена на грілі	Фторхінолони, Макроліди Циметидин Аміодарон
3A4	60% ЛЗ	Загальні індуктори* Звіробій	Загальні інгібітори, в т.ч. макроліди Грейпфрутовий сік

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МАКРОЛІДІВ



Dr David J Serisier, Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. The Lancet.2013



АМІНОГЛІКОЗИДИ

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Парентерально

Бактерицидні

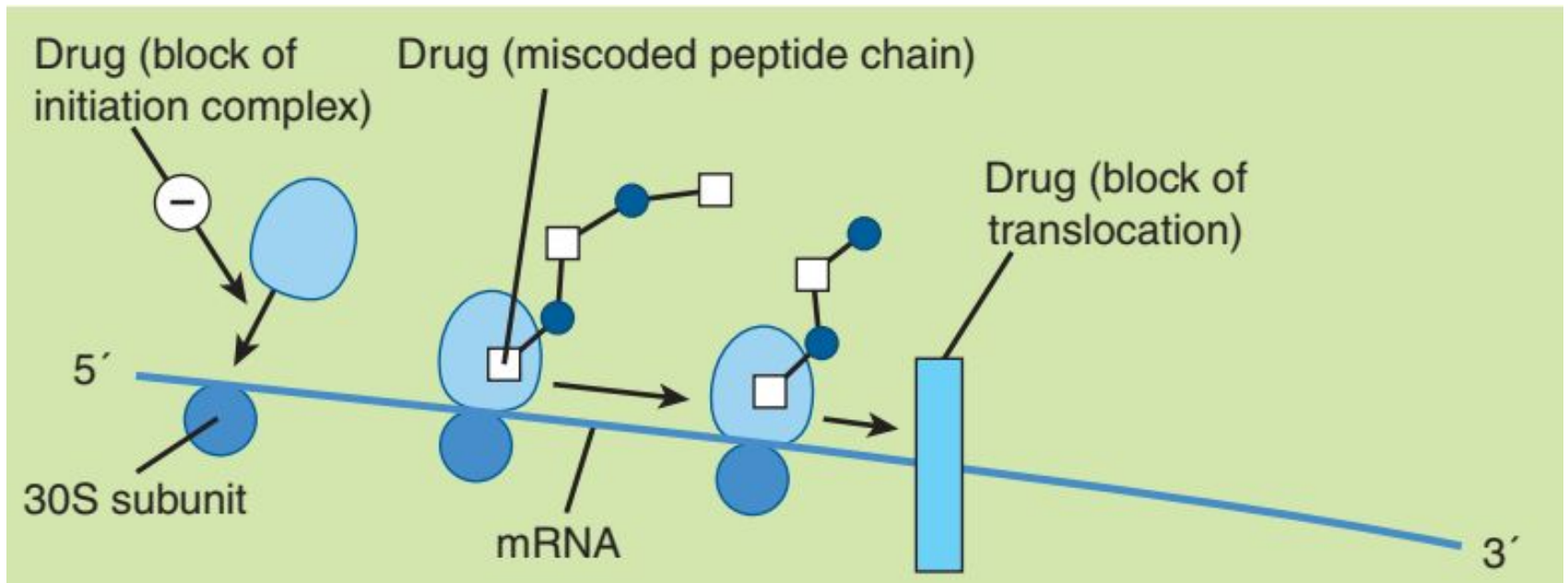
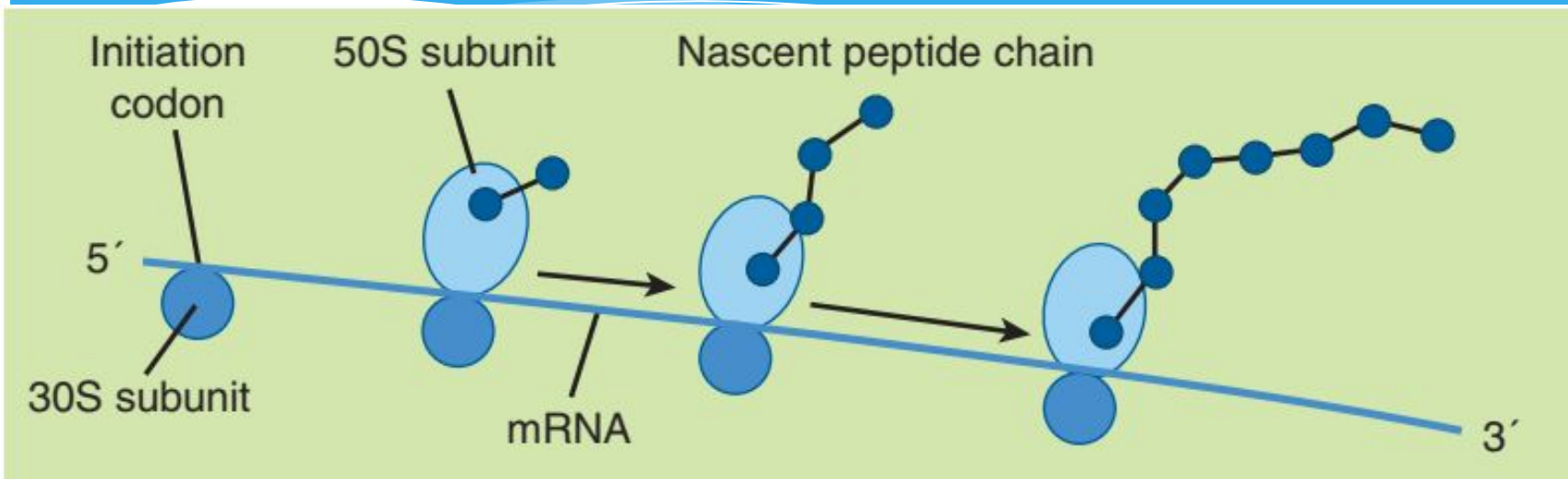
Високопотентні але і токсичні

Переважно Гр(-) (*Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp.)

В комбінаціях

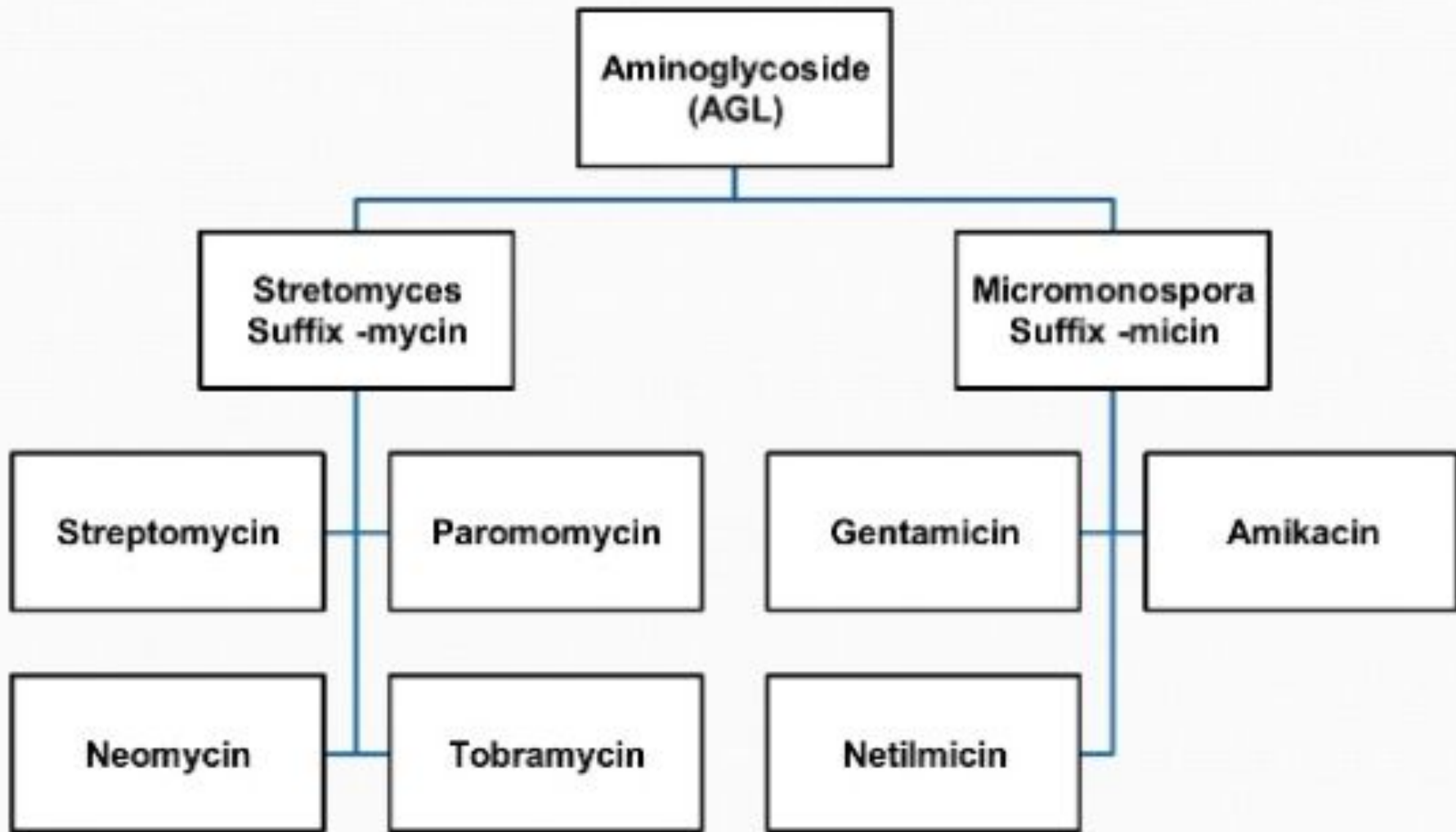
Септицемія із нейтропенією

Тикарцилін (пеніцилін анти - *Ps. Aeruginosa*) + **аміноглікозиди** або цефтазидим, або цефепім або іміпінем або меропенем)



КЛАСИФІКАЦІЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

- * Загальні
 - * Стрептоміцин
 - * Гентаміцин
 - * Канаміцин
 - * Тобраміцин
 - * Амікацин
 - * Нетіліміцин
- * Топічні
 - * Неоміцин



Кейс 8

Identification Information	
Selected Organism	Escherichia coli
	Entered: Sep 26, 2014 08:49 CDT By: lab
Analysis Messages:	

Susceptibility Information	Card:	AST-N204	Lot Number:	574303210	Expires:	Apr 3, 2015 13:00 CDT
	Completed:	Sep 23, 2014 22:16 CDT	Status:	Final	Analysis Time:	8.75 hours
Antimicrobial	MIC	Interpretation	Antimicrobial	MIC	Interpretation	
ESBL	POS	*.	Meropenem	<= 0.25	S	
Ampicillin	8	S	Amikacin	<= 2	S	
Amoxicillin/Clavulanic Acid	8	S	Gentamicin	<= 1	S	
Piperacillin/Tazobactam	<= 4	S	Ciprofloxacin	<= 0.25	S	
Cefotaxime	<= 1	S	Norfloxacin	<= 0.5	S	
Ceftazidime	<= 1	S	Fosfomycin	<= 16	S	
Cefepime	<= 1	S	Nitrofurantoin	32	S	
Ertapenem	<= 0.5	S	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<= 20	S	
Imipenem	<= 0.25	S				

E. Approvals

Approved by Antimicrobial Subcommittee: 05/2012, 05/2013, 08/2017

Approved by P&T Committee: 05/2012, 05/2013, 09/2017

High-Dose Extended-Interval Nomograms (Gram-negative infections)

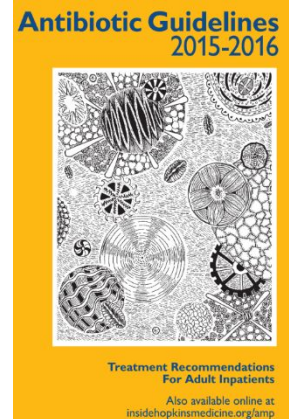
7 mg/kg using actual body weight

If obese, use adjusted body weight if obese $IBW + (0.4 [TBW - IBW])$

The dose of 7mg/kg is expected to achieve a C_{max} level of ~20 mg/l

CrCL (mL/min)	Gentamicin / Tobramycin	Amikacin
≥ 60 mL/min	7 mg/kg Q24H	15 mg/kg Q24H
40 – 59 mL/min	7 mg/kg Q36H	15 mg/kg Q36H
30 – 39 mL/min	7 mg/kg Q48H	15 mg/kg Q48H
20 – 29 mL/min	Not recommended	Not recommended
< 20 mL/min	Not recommended	Not recommended
Hemodialysis	Not recommended	Not recommended
CRRT	Not recommended	Not recommended

- * Пацієнт, 35 років, гострий пієлонефрит
 - * Маса тіла - 70 кг
- * Виділено Enterobacteriaceae
 - * МІК гентаміцину 2 мг/л
- * Відповідно до рекомендацій - доза 5-7 мг/кг (мін 350 мг) за 1 введення на добу
- * Згідно інструкції при в/м введенні:
 - * $T_{\text{макс}}$ – 1 год
 - * $C_{\text{мак}}$ – 16 мг/л
 - * $T_{1/2}$ – 2 год

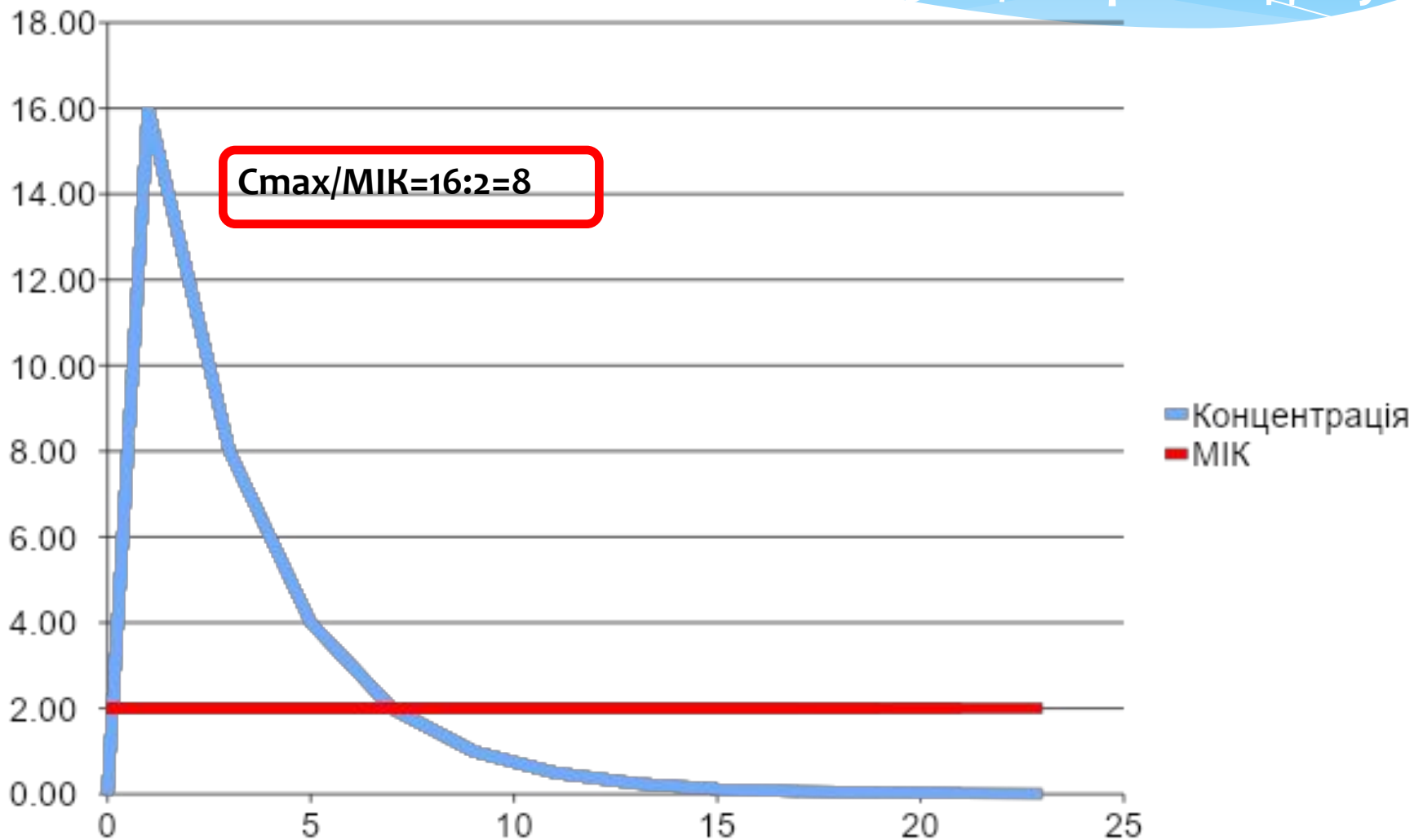


Gentamicin/Tobramycin:
5-7 mg/kg IV Q24H

Amikacin:
15-20 mg/kg IV Q24H

КОНЦЕНТРАЦІЄ-ЗАЛЕЖНИЙ ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ В ДОЗІ

5 мг/кг 1 раз на добу



НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ ГЕНТАМІЦИНУ (ДОБОВА ДОЗА ЗА 3 ЧИ ЗА 1 ВВЕДЕННЯ)

Гентаміцин в/в, тривалість лікування більше 72 год, не використовувались інші нефротоксичні засоби

Режим	Кількість пацієнтів	Ефект.	Летал.	Не чутливість флори	Тривал. (дні)	Загальна доза	Нефротоксичність
4 мг/кг 1 раз на добу	35	91%	2 пацієнти	2 пацієнти	7,0	1590	5%
1,33 мг/кг 3 рази на добу	32	78%	2 пацієнти	3 пацієнти	7,4	1672	24%

ОТОТОКСИЧНІСТЬ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

- * Системний огляд 1975-2008
- * Механізм – оксидативний стрес
- * Гентаміцин 10,9%
- * Тобраміцин 3,5%
- * Час-залежний ефект
- * Не встановлено залежності від концентрації в крові

- * Профілактика – зменшувати час експозиції

Ототоксичність та нефротоксичність

- * Головний біль
- * Парестезія
- * Нейром'язова блокада
- * Головокружіння
- * Висип
- * Лихоманка
- * Суперінфекція

ОТОТОКСИЧНІСТЬ

Гентаміцин – більше вестибулярні порушення

Амікацин – більше слухові порушення

Тобраміцин – однаково часто

3-14% - слухові (8-20К Hz)

4-6% - вестибулярні

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДЛЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

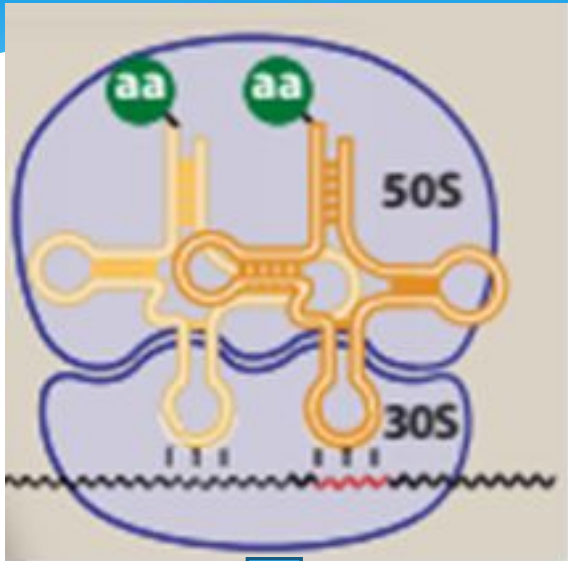
- * Вагітність
- * Міастенія
- * Ниркова недостатність
- * Хвороба Паркінсона
- * Порушення 8-пари черепно-мозкових нервів



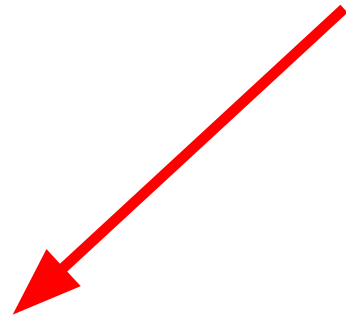
**ХЛОРАМФЕНІКОЛ
(ЛЕВОМІЦЕТИН)**

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ

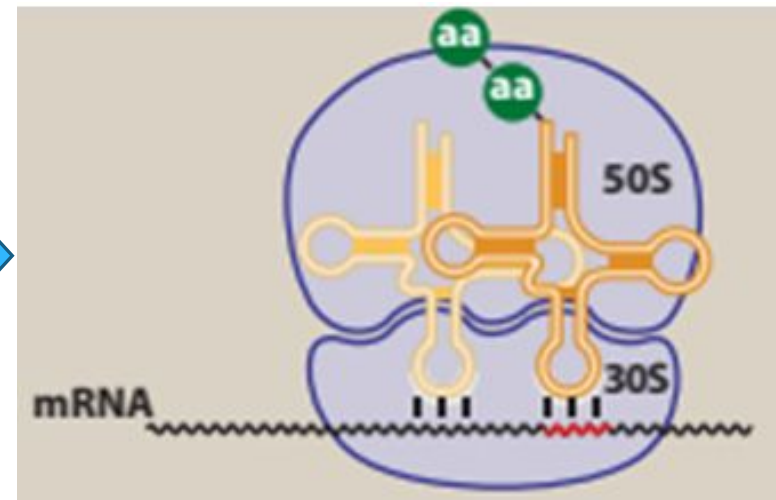
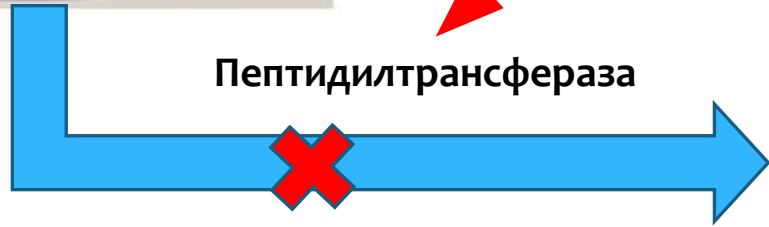
- * З 1949 року
- * Широкий спектр (МІС для чутливих штамів < 8 мг/л)
- * Сальмонела, риккетсія
- * Бактеріостатична дія



Хлорамфенікол



Пептидилтрансфераза



Показання (препарат резерву)

- * Бактеріальний менінгіт
- * Абсцес мозку
- * Інтраабдомінальні і інфекції
- * Генералізовані форми сальмонельозу
- * Черевний тиф
- * Риккетсіози
- * Газова гангрена

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ

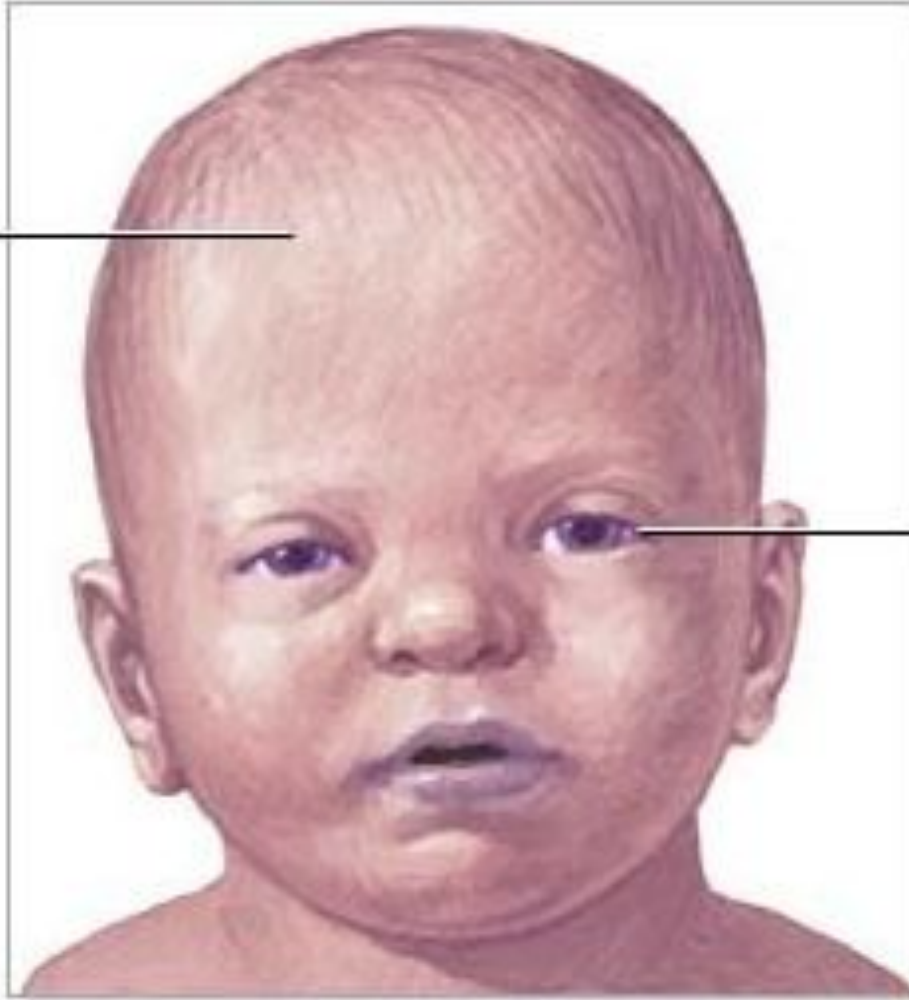
- * Шлях введення:
 - * в/в ефір сукцинат (але гідроліз лише на 70%) – 75 мг/кг
 - * в/м низька абсорбція
 - * краще орально - 50 мг/кг
 - * очні краплі
 - * гелі та мазі комбіновані
- * T_{max} - 2 год
- * В лікворі - 60% плазмової концентрації
- * Глюкуронування
- * $T_{1/2}$ – 2 год
 - * 10% із сечею в незміненому вигляді

МОНІТОРИНГ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ

- * **Обов'язково:**
 - * у дітей до 4 років,
 - * у людей похилого віку
 - * при нирковій недостатності
 - * T_{max} 1 год
 - * C_{max} 15-25 мг/мл
 - * Остаточний рівень < 15 мг/кг

- * Синдром «сірої дитини»
- * Сірий синдром Яриша-Герксгеймера (при бруцельозі)
- * ААД
- * Дозозалежне пригнічення кісткового мозку – апластична анемія
- * Підвищує ризик розвитку лейкемії
- * Психомоторне збедження
- * Дозонезалежна апластична анемія
 - * частіше при оральному, ніж коли очні краплі
 - * через декілька тижнів після припинення прийому хлорамфеніколу

Pale or
blue skin



Lethargic
eyes



Тіамфенікол – менш токсичний (замість хлору атом сірки)

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ХЛОРАМФЕНІКОЛУ

- * Плазмід-обумовлена висока активність ацетилтрансфераз (інактивація хлорамфеніколу)

ХЛОРАМФЕНІКОЛ: Взаємодія ЛЗ

* Рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн

Пацієнт, 27 років, скаржиться на біль у горлі при ковтанні, підвищення температури тіла до 37,4°C. Діагноз: гострий фаринготонзиліт. У пацієнта в анамнезі алергічна реакція на пеніцилін. Призначено препарат із групи:

- A. Захищених амінопеніцилінів
- B. Напівсинтетичних пеніцилінів
- C. Цефалоспоринів
- D. Карбапенемів
- E. Макролідів

У жінки, яка тривалий час лікується з приводу інфільтративно-вогнищевого туберкульозу, різко знизився слух. Який з перерахованих препаратів міг викликати таку побічну дію?

A. Етамбутол

B. Етіонамід

C. Ізоніазид

D. Рифампіцин

E. Стрептоміцин

Пацієнтка Н., 22 роки, звернулась до лікаря-гематолога із скаргами на слабкість, запаморочення, серцебиття, швидку втомлюваність. Загальний аналіз крові: лейкоцити – $3,1 \times 10^9$ /л; еритроцити – $2,2 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін – 64 г/л; ШОЕ – 40 мм/год. Хвора занепокоєна своїм станом, тому що її рідна сестра померла у віці 15 років від апластичної анемії. З анамнезу: перебуваючи у відпусті на півдні, пацієнтка захворіла на гостру кишкову інфекцію. Приймала антибіотик:

- A. Хлорамфенікол**
- B. Бензилпеніцилін**
- C. Ципрофлоксацин**
- D. Цефтріаксон**
- E. Рокситроміцин**

Пацієнту із хворобою Лайма, віком 23 роки, лікарем-інфекціоністом призначено доксициклін. Провізор порадив пацієнтові не запивати доксициклін молоком і розділити прийом доксицикліну та вживання молочних продуктів інтервалом більше 2 годин. З чим пов'язана дана рекомендація?

A. Сповільнюється всмоктування антибіотика

B. Зростає токсичність антибіотика

C. Збільшується ризик ААД

D. Порушується процес травлення їжі

E. Не засвоюються молочні продукти

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ І ФАРМАКОДИНАМІКА

- * **макроліди** при пневмонії та виразковій хворобі – 1 лінія
- * **тетрацикліни, макроліди, аміноглікозиди** - 2-лінії,
- * **амфеніколи** – препарати запасу

- * **Фармакодинаміка:**
 - * порушують синтез білка в бактеріальній клітині – вплив на субодиноці рибосом:
 - * макроліди і амфеніколи – 50S
 - * тетрацикліни і аміноглікозиди – 30S

 - * **Бактеріостатичні:** тетрацикліни, макроліди і амфеніколи

 - * **Бактеріцидні:** аміноглікозиди, макроліди (високі дози), амфеніколи (до певних мікроорганізмів)

ФАРМАКОКІНЕТИКА, НПР, ВЗАЄМОДІЯ

Біодоступність перорально

- * Тетрацикліни (кальцій і антициди суттєво зменшують) і макроліди – висока
- * аміноглікозиди і амфеніколи – низька

* НПР:

- * тетрацикліни – гепатотоксичність і порушення формування емалі (висока афінність до кальцію) тощо
- * макроліди – ШКТ, кардіотоксичність тощо
- * аміноглікозиди – ото- і нефротоксичність тощо
- * хлорамфенікол – апластичні анемії та «grey baby» тощо

* Взаємодія ЛЗ:

- * **Фармакокінетична:** еритроміцин і кларитроміцин – інгібітори CYP
- * **Фармакодинамічна:** токсичність

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ:

- * Гентаміцин і кетоліди
 - * $C_{max}/MIC > 8-10/1$
- * Еритроміцин
 - * $T > MIC = >40\%$
- * Тетрацикліни, азітроміцин і кларитроміцин
 - * $24AUC/MIC > 25-400$

Література

- * **Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. Fourteenth Edition. 2018**
- * **Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015. (Lippincott illustrated reviews)**
- * ***Antibiotic guidelines 2015-2016 Treatment Recommendations For Adult Inpatients***
- * **Хайтович М.В. Фармакокінетично/фармакодинамічна модель антибіотикотерапії: клінічне застосування. Медична наука України. 2016; 3-4: 114-121.**