

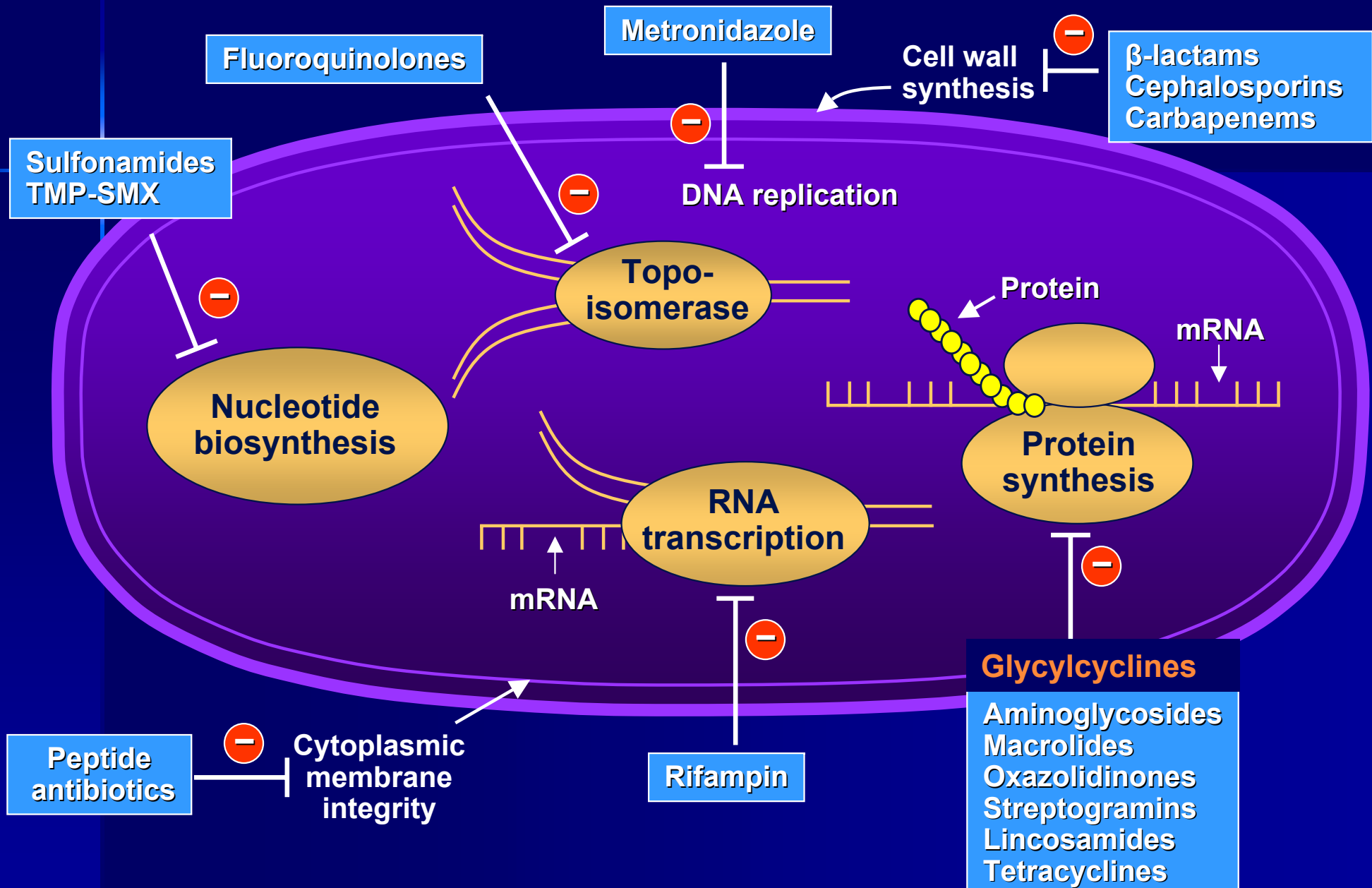
# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

Άγγελος Πεφάνης

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

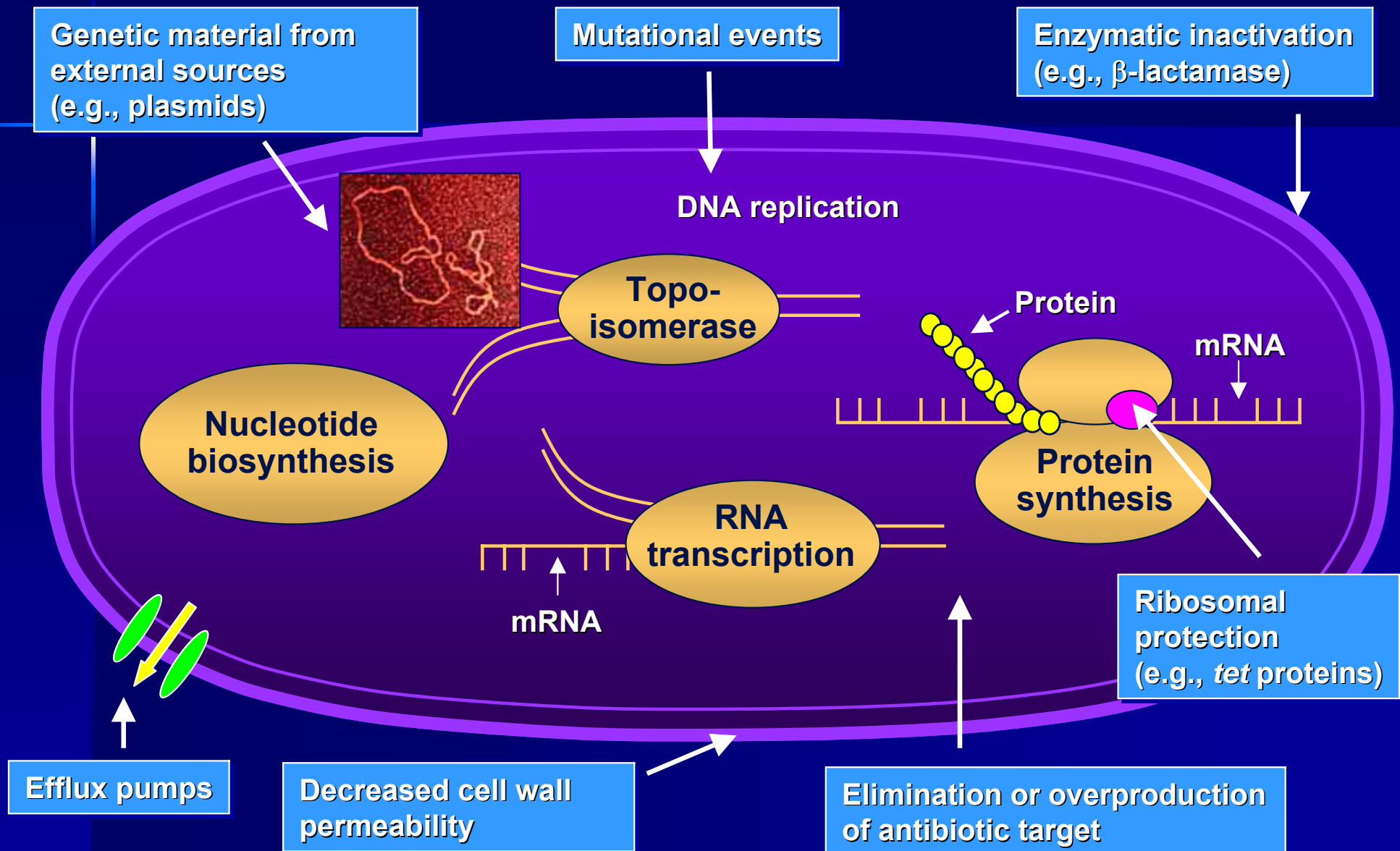
ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

# Mechanisms of Action of Antibiotics



TMP-SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole.

# Mechanisms of Resistance to Antibiotics



# ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

## ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

# Σουλφωναμίδες Φάσμα

- Gram θετικά
- Gram αρνητικά
- Ακτινομύκητας
- *Nocardia sp*
- Χλαμύδια
- Πλασμώδια
- Τοξόπλασμα

# Σουλφοναμίδες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία, έμετοι, διάρροια
- Εξανθήματα, πυρετός, ορονοσία, σύνδρομο ΣΕΛ
- Ίκτερος, ηπατική νέκρωση
- Κρυσταλουρία, διάμεση νεφρίτιδα, αγγειίτιδα
- Πολύμορφο ερύθημα
- Αιμόλυση (ανεπάρκεια της G-6PD), απλασία
- Διαταραχές λευκών

# Τριμεθοπρίμη φάσμα

Gram θετικά	MIC(mg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.15-2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.02
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.004-5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.02-1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.15-0.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.15-0.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.05-1.5
<i>Clostridium prerfringens</i>	2-50

# Τριμεθοπρίμη φάσμα

Gram αρνητικά	MIC(mg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	0,01->5
<i>Klebsiella spp</i>	0,15-5
<i>Proteus mirabilis</i>	0,15-1,5
<i>Serratia marcescens</i>	0,8-50
<i>Salmonella spp</i>	0,01-04
<i>Shigella spp</i>	0,4-08
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,1-12,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,2-128
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>50-1000</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>	1-2
<b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	<b>1-&gt;32</b>



# Τριμεθοπρίμη φάσμα

Μικρόβιο	MIC(mg/ml)
■ <i>Nocardia asteroides</i>	3-100
■ <i>Chlamydophila trachomatis</i>	20

# Τριμεθοπρίμη Φαρμακοκινητική

- Καλή απορρόφηση από το στόμα
- Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την SMX
- Αρίστη διάχυση σε όλα τα διαμερίσματα με στάθμες υψηλότερες του ορού.
- Η διάχυση της SMX δεν βαίνει παράλληλα
- Μεταβολίζεται στο ήπαρ (20-40%)
- Αποβάλλεται από τους νεφρούς
- Χρειάζεται μείωση της δόσης επί νεφρικής αν.

# Τριμεθοπρίμη Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Γαστρεντερικό
- Υπερευαισθησία (40% σε ασθενείς με AIDS)
- Αίμα
- Ηπατίτιδα
- Επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας

**Τριμεθοπρίμη -  
Σουλφομεθοξαζόλη**

**= Κοτριμοξαζόλη**

# Κοτριμοξαζόλη

## Ενδείξεις χορήγησης

- **Ουρολοιμώξεις**
  - Οξεία κυστίτιδα
  - Οξεία πυελονεφρίτιδα
  - Προστατίτιδα
  - Υποτροπιάζουσα κυστίτιδα
  - Προφύλαξη υποτροπών

# Κοτριμοξαζόλη

## Ενδείξεις χορήγησης

- **Λοιμώξεις αναπνευστικού**
  - Παροξύνσεις χρόνιας βρογχίτιδας (?)
  - Οξεία μέση ωτίτιδα (?)
  - Οξεία παραρρινοκολπίτιδα (?)
- **Λοιμώξεις πεπτικού**
  - Γαστρεντερίτιδα
  - Διάρροια των ταξιδιωτών

# Κοτριμοξαζόλη

## Ενδείξεις χορήγησης

- Βρουκέλλωση
- Νοκαρδίωση
- Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτήρια,
- Λοιμώξεις από *B. cepacia*
- Λοιμώξεις από *S. maltophilia*
- Λοιμώξεις από *P. jeरोveci* (πρώην *carinii*)

# **ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΝΕΣ**

**Λινκομυκίνη και Κλινδαμυκίνη**



# Λινκοζαμίνες

## Αντιμικροβιακό φάσμα

- **Gram(+)** κόκκοι:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *S. pneumoniae*,
- *S. viridans*

**αλλά όχι τους εντεροκόκκους.**

# Λινκοζαμίνες

## Αντιμικροβιακό φάσμα

- Τα Gram(+) αναερόβια, όπως:
  - ΠΕΠΤΟΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΙ,
  - ΠΕΠΤΟΚΟΚΚΟΙ,
  - *Propionibacterium*,
  - *Clostridium perfringens* , Είναι ευαίσθητα
- Τα περισσότερα Gram(-) αναερόβια, όπως το *Bacteroides fragilis* είναι ευαίσθητα αλλά υπάρχει και ποσοστό αντοχής.

# Λινκοζαμίνες

## Φαρμακοκινητική

- Χρόνος ημισείας ζωής: 4-5 ώρες.
- Μέγιστα επίπεδα 2 h μετά PO 600 mg  
Clinda: 8 µg/ml.
- Συγκεντρώνονται και απεκκρίνονται από την χολή, σημαντικό ποσοστό στα κόπρανα.
- Απεκκρίνονται 13% διά των νεφρών.
- Συγκεντρώνονται ικανοποιητικά στους ιστούς **[ΚΑΙ ΤΑ ΟΣΤΑ]** και σωματικά υγρά, αλλά όχι στο ΕΝΥ.

# Λινκοζαμίνες

## Ενδείξεις

- Σταφυλοκοκκικές,
- Στρεπτοκοκκικές και, κυρίως,
- Αναερόβιες λοιμώξεις  
οδόντων, ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού,  
κοιλίας, δέρματος, μαλακών μορίων και οστών.
- Επίσης η κλινδαμυκίνη έχει χορηγηθεί επιτυχώς  
και στην ελονοσία από ανθεκτικά στην χλωροκίνη  
*P. falciparum* και στην τοξοπλάσμωση επί  
ασθενών με AIDS.

# Λινκοζαμίνες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Διαταραχές πεπτικού, έμετοι, μεταλλική γεύση.
- Καρδιοαναπνευστική ανακοπή με την ταχεία iv χορήγηση μεγάλων δόσεων. Δεν παρατηρείται σε βραδεία (>30 λεπτά) ή im χορήγηση.
- Διάρροια εξ αντιβιοτικών,
- Ήπιες αυτοπεριοριζόμενες διάρροιες ,
- Βαρεία ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (ΨΚ), που μπορεί να οδηγήσει σε τοξικό megacolon.

# Λινκοζαμίνες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Η κλινδαμυκίνη, ιδίως pro , συσχετίζεται συχνότερα με ΨΚ, με επιβαρυντικούς παράγοντες την μεγάλη ηλικία και χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας.
- Η επίπτωση διάρροιας και ΨΚ από κλινδαμυκίνη κυμαίνεται από 0.3 έως 21% και από 1.9 έως 10% αντίστοιχα.
- Για την διάγνωση της ΨΚ γίνεται ανίχνευση της τοξίνης του *Clostridium difficile* στα κόπρανα και κολονοσκόπηση.
- Η χορήγηση διφαινοξυλάτης ή λοπεραμίδης αυξάνουν την συχνότητα της διάρροιας και μπορούν να οδηγήσουν σε τοξικό megacolon.

# Λινκοζαμίνες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μαζί με την κλινδαμυκίνη πρέπει να συγχορηγείται *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levure)  
[Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea.  
Bergogne-Berezin E. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Dec;16:521-6]
- Να ενημερώνεται ο ασθενής για το ενδεχόμενο διάρροιας και να συστήνεται επικοινωνία με τον ιατρό του σε περίπτωση εμφάνισης της.

**ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ**



# Μετρονιδαζόλη

## Αντιμικροβιακό φάσμα

- **Αναερόβια:**
  - Ταχύτατη, βακτηριοκτόνος δραστικότητα.
  - Το φάσμα περιλαμβάνει πεπτοστρεπτόκοκκους, πεπτόκοκκους, *Propionibacterium*, *Fusobacterium sp.* *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *B. melaninogenicus*.
- Δραστική έναντι του *H. pylori*
- **Πρωτόζωα:**
  - *Trichomonas vaginalis*,
  - *Entamoeba histolytica*,
  - *Giardia lamblia*

# Μετρονιδαζόλη

## Φαρμακοκινητική

- Χρόνος ημισείας ζωής: 7 ώρες.
- Μέγιστα επίπεδα μετά per os ή iv χορήγηση 500 mg μετρονιδαζόλης: 13-14 µg/ml.
- Υψηλός όγκος κατανομής.
- Συγκεντρώνεται και απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό (60-80%) από νεφρούς, ενώ μεταβολίζεται στο ήπαρ.
- Συγκεντρώνεται ικανοποιητικά σε όλους τους ιστούς και σωματικά υγρά, αλλά και στο ΕΝΥ.
- Σε μεγαλού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια, ίδια συνυπαρχούσης νεφρικής έκπτωσης, συσσώρευση και τοξικότητα. Απαραίτητη η ελάττωση της δοσολογίας.

# Μετρονιδαζόλη

## Ενδείξεις

- Παρασιτικές λοιμώξεις (τριχομονάδωση, αμοιβάδωση),
- Αναερόβιες λοιμώξεις αναπνευστικού, κοιλίας, γυναικολογικές, ΚΝΣ (και αποστήματα)
- Λοιμώξεις δέρματος, οδόντων, μαλακών μορίων και οστών.
- Επίσης στην ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα όπου είναι φάρμακο εκλογής (μόνο από το στόμα)

# Μετρονιδαζόλη

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Διαταραχές πεπτικού, έμετοι, μεταλλική γεύση.
- Εξάνθημα, καύσος κόλπου, καύσος ουρήθρας.
- Σπανίως, νευροπάθεια, σπασμοί, φαινόμενο δισουλφιράμης σε λήψη οينوπνεύματος,
- Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, σκούρα ούρα.
- Έχει αναφερθεί τερατογόνος δράση σε πειραματόζωα, αλλά όχι σε ανθρώπους
- Η κύηση είναι σχετική αντένδειξη, με αποφυγή κατά το 1ο τρίμηνο, και των μακροχρονίων σχημάτων σε κάθε περίπτωση (Κατηγορία Β)

**KINOLONES**

# ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

## Ομάδα I (>1962) (Limited Spectrum)

### ναλιδιξικό οξύ

οξολονικό οξύ

πιρομιδικό οξύ

πιμεμιδικό οξύ

σινοξασίνη

## Ομάδα II (>1985) (Extended Spectrum)

### Φθοριοκινολόνες

ενοξασίνη

### νορφλοξασίνη

### σιπροφλοξασίνη

### οφλοξασίνη

πεφλοξασίνη

φλεροξασίνη

## Ομάδα III (>1996) (Broad Spectrum)

τροβαφλοξασίνη

γκρεπαφλοξασίνη

σπαρφλοξασίνη

### λεβοφλοξασίνη

γκατιφλοξασίνη

κλιναφλοξασίνη

### μοξιφλοξασίνη

σιταφλοξασίνη

# Κινολόνες – Μηχανισμός Δράσης

## Κύριος στόχος οι βακτηριακές τοποϊσομεράσες(I-IV)

Οι κινολόνες δρουν στα τύπου II και IV ένζυμα.

- Συνδέονται με το σύμπλεγμα τοποϊσομεράσης – DNA
- Στα Gram (-) η DNA γυράση είναι ο πρωτεύων στόχος δράσης και η τοποϊσομεράση IV ο δευτερεύων.
- Το αντίστροφο ισχύει για τα Gram (+).

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

## ΑΝΤΟΧΗ

Εμφανίζουν χρωμοσωμιακή μόνο αντοχή

- Μηχανισμός : - μεταλλάξεις στο γονίδιο της γυράσης (gyr A, gyr B) και τοποϊσομεράσης IV (par C, par E)
  - μεταβολή στις πορίνες και στο μηχανισμό efflux
- Επιλογή των μεταλλαγμένων στελεχών όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στην εστία λοίμωξης είναι < 10 MIC
- Η αντοχή είναι διασταυρούμενη μεταξύ κινολονών



# Κινολόνες – Μηχανισμός Αντοχής

✓ Χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις έναντι τοποϊσομερασών

II: *gyr A*, *gyrB*

IV: *parC*, *parE*

✓ Μεταβολή διαπερατότητας βακτηριακού κυττάρου  
(efflux pumps)

- διεργασία που απαιτεί κατανάλωση ενέργειας

- αναστέλλεται από τη ρεζερπίνη

- περιγράφηκε σε: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*,

*S. pneumoniae*, *B. fragilis*

# Κινολόνες – Κλινική Φαρμακολογία

## Βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά

- ✓ Concentration dependent δράση
- ✓ ΡΑΕ (οι νεώτερες 1 – 6 ώρες)

### ◆ AUC (AUC/ MIC)

Gram (-):  $\geq 125$

Gram (+):  $\geq 30$  (δράση)

$\geq 50$  (πρόληψη αντοχής)

### ◆ Peak concentration / MIC: $> 8 - 10$ (δράση)

$> 10$  (πρόληψη αντοχής)

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ – ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ - ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

- βακτηριοκτόνος δράση
- εξαιρετική αντιμικροβιακή δραστικότητα
- φάσμα
  - gram αρνητικοί αερόβιοι μικροοργανισμοί
  - gram θετικοί αερόβιοι μικροοργανισμοί (και MR Staph.)
  - εντεροπαθογόνοι μικροοργανισμοί (και Vibrios)
  - μυκοβακτηρίδια (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη)
  - *Mycoplasma pneumoniae, M. hominis*
  - *Ureaplasma*
  - *Chlamydophila*
  - *Rickettsiae (conori, burnetti)*
  - *Legionella*
  - *Brucella melitensis* – (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη)

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ – ΟΜΑΔΑ ΙΙ


## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ - ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Δεν είναι γενικά δραστικές έναντι αναεροβίων μικροοργανισμών.

- Δεν είναι δραστικές έναντι *Clostridium difficile*
- Οι MIC έναντι gram θετικών είναι σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τα gram αρνητικά.
- Υστερούν σημαντικά σε δραστικότητα έναντι των εντεροκόκκων.
- Οι πνευμονιόκοκκοι δεν πρέπει να θεωρούνται εξ' ορισμού ευαίσθητοι.
- Παρουσιάζουν παρατεταμένη επίδραση (post-antibiotic effect) μέχρι 2h στον πολλαπλασιασμό των gram αρνητικών.

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ – ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- Δημιουργούν ικανοποιητικές συγκεντρώσεις
  - στον προστατικό ιστό
  - στο δέρμα
  - στις βρογχικές εκκρίσεις και τις κυψελίδες
  - στον οστίτη ιστό
- Η διέλευση στο ΕΝΥ και το υδατοειδές υγρό του οφθαλμού είναι ικανοποιητική μόνο για την πεφλοξασίνη (52-58%)
- Αθροίζονται στα φαγοκύτταρα (in vivo δραστικότητας έναντι ενδοκυτταρίων μικροοργανισμών).
- Διέρχονται ικανοποιητικά τον πλακούντα -  Αντενδείκνυται στην κύηση και γαλουχία
- Συγκεντρώνονται στο γάλα θηλαζουσών γυναικών
- Η φαρμακοκινητική δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ινοκυστική νόσο

# ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ (ομάδες I - II)

## ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Ναλιδιξικό οξύ: μόνο per os 100mg TID ή QID
- Νορφλοξασίνη: μόνο per os 400mg BID
- Σιπροφλοξασίνη: per os 500- 750mg BID
- Οφλοξασίνη: IV 600mg BID ή 400mg TID
- Οφλοξασίνη: per os 200 ή 400mg BID ή 800mg BID
- Οφλοξασίνη: IV 200mg ή 400mg BID

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Δοσολογία

- Σε νεφρική ανεπ. δεν απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος, παρά μόνο επί  $C_L < 15\text{ml/min}$  (εξαιρέση η οφλοξασίνη).
- Σε αιμοκάθαρση δεν απαιτείται πρόσθετη δόση στο τέλος της συνεδρίας.
- Προτιμώνται οι μέγιστες δόσεις
  - επί σοβαρών λοιμώξεων
  - επί ψευδομοναδικών λοιμώξεων
  - επί λοιμώξεων σε "δύσκολα" διαμερίσματα
  - επί παθογόνων με σχετικά υψηλές MIC

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κρυσταλλουρία (χωρίς αιματουρία), σε αλκ. pH (προηγείται πάντα τυχόν νεφρικής βλάβης).
- ΓΕΣ (2-6%): ναυτία, έμετοι, διάρροια.
- Δέρμα (<1%): εξάνθημα (αλλεργικό), φωτοευαισθησία, αγγειοοίδημα.
- Ερεθισμός στο σημείο IV εγχύσεως.



# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ΚΝΣ (1-2%): αϋπνία, τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη, σπασμοί. Δεν έχουν σχέση με το βαθμό διέλευσης στο ΕΝΥ. Επιτείνονται με συγχορήγηση θεοφυλλίνης, NSAIDs, IL-2.
- Σπανίως λευκοπενία.
- Σπανίως ήπια τρανσαμινασαιμία (δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας)
- Άλγος και ρήξη Αχιλλείου τένοντος (σπανιώτατα)
- Αντενδείκνυται στην κύηση και γαλουχία (πιθανή μεταλλαξιογόνος δράση)

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μεταβολική οξέωση σε νεογέννητα.
- Σύνδρομο ενδοκρανιακής υπερτάσεως.
- Αρθραλγίες ή και αρθρίτιδα (δόση > 10mg/kg/24ωρο) (ανοσολογικός μηχανισμός, χωρίς μόνιμες βλάβες στο συζευτικό χόνδρο).

**ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΕΠΙ  
ΑΠΟΛΥΤΟΥ ΕΝΔΕΙΞΕΩΣ.**

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Ενδείξεις χορήγησης

- **Ουρολοιμώξεις**  
(προστατίτιδα, κυστίτιδα νεαρών γυναικών, χημειοκαταστολή)
- **STDs**
  - πολυανθεκτικά στελέχη γονοκόκκου
  - μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα (οφλοξασίνη)
- **Λοιμώξεις αναπνευστικού:**
  - Νοσοκομειακή πνευμονία
  - Ινοκυστική νόσος
  - Λοιμώξεις από *Legionella*
- **Εντερικές λοιμώξεις**
  - Σαλμονελλώσεις
  - Πολυανθεκτικές σιγκελλώσεις
- **Οστεομυελίτιδα**  
από εντεροβακτηριακά και *P. aeruginosa*

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ ΙΙ

## Ενδείξεις χορήγησης

- **Νοσοκομειακές λοιμώξεις**  
(πολυανθετικά gram αρνητικά)
- **Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα**
- **Ρικετσιώσεις**
- **Βρουκέλλωση**
- **Μυκοβακτηριδιώσεις**  
(άτυπα, ανθεκτικά στελέχη)
- **Χημειοπροφύλαξη** έναντι μηνιγγιτιδοκόκκου

## Dosing of Quinolones in Patients with Normal and Reduced Renal Function

Quinolone	Oral*	Intravenous*	Estimated GFR, mL/min		Removal by dialysis
			10-50	<10	
Norfloxacin	400 mg Q12h	—	400 mg Q24h	400 mg Q24h	No (H, P)
Ciprofloxacin	250-750 mg Q12h	200-400 mg Q12h	250-750 mg (200-400 mg IV) Q18h	250-750 mg (200-400 mg IV) Q24h	No (H, P)
Ofloxacin	200-400 mg Q12h	200-400 mg Q12h	200-400 mg Q24h	100-200 mg Q24h	No (H, P)
Enoxacin	200-400 mg Q12h	—	100-200 mg Q12h	100-200 mg Q24h	No (H)
Lomefloxacin	400 mg Q24h	—	200 mg Q24h	200 mg Q24h	No (H)
Levofloxacin	500 mg Q24h	500 mg Q24h	250 mg Q24h	250 mg Q48h	No (H, P)
Trovafloxacin	200-300 mg Q24h	200-300 mg Q24h	No change	No change	No (H)
Gatifloxacin	400 mg Q24h	400 mg Q24h	400 mg initial dose, followed by 200 mg Q24h	400 mg initial dose, followed by 200 mg Q24h	No (H, P)
Moxifloxacin	400 mg Q24h	400 mg Q24h	No change	No change	No data

Abbreviations: H = hemodialysis; P = peritoneal dialysis; 1x = 100 percent usual dose; 1/2x = 50 percent usual dose.

\* Oral and intravenous dosing for normal renal function.

### Pharmacokinetics of Quinolones

Quinolone	Dose, mg	C <sub>max</sub> , µg/mL	Half-life, hours	Bioavailability, percent	Renal clearance mL/min	Renal excretion*, percent
Norfloxacin	400 PO	1.5	3.3	(50)	234	27
Enoxacin	400 PO	2.3	4.9	88	193	44
Lomefloxacin	400 PO	3.5	7.8	>95	189	66
Ciprofloxacin	500 PO	2.4	4	70	358	40
	400 IV	4.6	5-6	—	300	—
Ofloxacin	400 PO	4.6	4-5	>95	195	73
	400 IV	5.5	6	—	190	—
Levofloxacin	500 PO	5.7	6-8	99	116	77
	500 IV	6.4	6-8	—	99	—
Sparfloxacin	200 PO	1.1	20	92	25	10
Trovafoxacin	200 PO	3.1	12.2	88	9	6
	200 IV <sup>Δ</sup>	3.1	11.7	—	10	6
Gatifloxacin	400 PO	4.1	7-8	96	166	80
	400 IV	4.6	7-8	—	—	—
Moxifloxacin	400 PO	4.5	11-12	88	43	22
	400 IV	4.4	8-15	—	—	—

Abbreviations: C<sub>max</sub>: maximum serum concentration; PO by mouth; IV = intravenous.

\* Cumulative percentage of dose in urine after 24 hours.

Δ Alatrofloxacin, the alanyl ester prodrug of trovafloxacin that is converted to trovafloxacin in serum.

# ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

- **Levofloxacin**
- **Trovafloxacin** (αποσύρθηκε)
- **Grepafloxacin** (αποσύρθηκε)
- **Sparfloxacin**
- **Sitafloxacin**
- **Gemifloxacin** (σταμάτησε στη φάση III)
- **Moxifloxacin**
- **Gatifloxacin**
- κ.ά.

# Νεότερες (αναπνευστικές) κινολόνες

## Διεύρυνση φάσματος

- *S. pneumoniae* (πολυανθεκτικός)
- MRSA, MSSA
- Αναερόβια
- Διατηρούν την δραστικότητα της προηγούμενης γενιάς έναντι Gram (-), αλλά,
- **Λιγότερο δραστικές έναντι *P. aeruginosa***
- Μη καλή δραστικότητα έναντι εντεροκόκκων και σταφυλοκόκκων Coagulase (-)
- Διατηρούν τη δραστικότητα έναντι ατύπων παθογόνων & μυκοβακτηριδίων



# **Νεότερες (αναπνευστικές) κινολόνες**

- **Βελτίωση φαρμακοκινητικού προφίλ**
- **Χορήγηση άπαξ ημερησίως**
- **PO και IV χορήγηση**

# Νεότερες (αναπνευστικές) κινολόνες

## Ενδείκνυνται για:

- Πνευμονία από τη κοινότητα
- Οξεία ιγμορίτιδα
- Παροξύνσεις χρόνιας βρογχίτιδας

## Αλλά

- Η αντοχή παραμένει διασταυρούμενη μεταξύ όλων των γενεών των κινολονών !

# Νεότερες (αναπνευστικές) κινολόνες

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Φωτοτοξικότητα
- Διαταραχές ΚΝΣ
- Επιδράσεις στην καρδιά
- Τενοντίτιδα
- Ηπατοτοξικότητα
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

# **Moxifloxacin**

## **Φαρμακοκινητική**

- Υψηλός όγκος κατανομής
- Χαμηλή πρωτεϊνοσύνδεση (20%)
- Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (91%)
- Χρόνος ημισείας ζωής 12 ώρες
- Χορήγηση άπαξ ημερησίως (400mg PO ή IV)
- Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση
- Μπορεί να χορηγηθεί με σκευάσματα Ca, αλλά όχι με σκευάσματα Fe, Zn, αντιόξινα ή σουκραλφάτη.

# **Moxifloxacin**

## **Φαρμακοκινητική**

- **Δεν μεταβολίζεται μέσω του P450**
- **Απεκκρίνεται εξ ίσου από ήπαρ και νεφρά**
- **Δεν προσαρμόζεται η δόση αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $> 30 \text{ ml/min}$**
- **Αντενδείκνυται σε άτομα με μικρότερες τιμές κάθαρσης ή ηπατική ανεπάρκεια (5πλάσιες τρανσαμινάσες) λόγω απουσίας δεδομένων**

# **Moxifloxacin**

## **Ασφάλεια - Αλληλεπιδράσεις**

**Καλά ανεκτό στις κλινικές μελέτες, με αυτοπεριοριζόμενες παρενέργειες ήπιας έως μέτριας βαρύτητας**

- Γαστρεντερικά ενοχλήματα 20%
- Ζάλη, κεφαλαλγία 5%
- Διαταραχές γεύσης 1%
- Διαταραχές ηπατικών ενζύμων 1%
- Όχι φωτοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα
- Ελάχιστες περιπτώσεις αυτόματης ρήξης Αχιλλείου τένοντα

# Moxifloxacin

## Ασφάλεια - Αλληλεπιδράσεις

- Προκαλεί μικρή παράταση του QT (4 msec)
- Συστήνεται να μη συγχορηγείται με:
  - φάρμακα που παρατείνουν το QT, ή
  - σε ασθενείς με ειδική προδιάθεση (υποκαλιαιμία, βρδυκαρδία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ιστορικό συμπτωματικών αρρυθμιών, συγγενή ή επίκτητη παράταση του QT)
- Δεν εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με τη θεοφυλλίνη

# Levofloxacin

- Προέρχεται από την οφλοξασίνη
- **Δραστική έναντι**
  - **Gram αρνητικών**
  - **MSSA, MRSA, *S. pneumoniae***
  - **αναεροβίων**
- Βιοδιαθεσιμότητα 100%
- Αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα ούρα
- Διεισδύει: πνεύμονες, χοληφόρα, προστάτη, εξαρτήματα
- Δεν αλληλεπιδρά με τη θεοφυλλίνη
- Συνηθέστερη η τοξικότητα από το γαστρεντερικό
- Φωτοτοξικότητα



# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΟΜΑΔΑ III

## Δοσολογία

- **Levofloxacin (Tavanic)**  
**500 mg OD**
- **Moxifloxacin (Octegra, Avelox)**  
**400 mg OD**

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

## Αντιμικροβιακό φάσμα

- **Μυκοβακτηρίδια :**

Οφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη

- **Αναερόβια**

Γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, τροβαφλοξασίνη

- ***P. aeruginosa***

Σιπροφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη (MIC 1-4mg/L)

- **Άτυπα:**

Παρόμοια δράση.

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

## Επισημάνσεις

- **Φωτοτοξικότητα:**

- Από 0.05% (ciprofloxacin) μέχρι 19%(fleroxacin).
- Αυξημένη συχνότητα σε άτομα με ινοκυστική νόσο.
- Συμβουλή στους ασθενείς για προφυλάξεις.

- **Χονδροτοξικότητα – αρθροπάθεια:**

- Δεν είναι 100% τεκμητιωμένη
- Εμπειρία από 10,000 παιδιά (πολλά με ινοκυστική νόσο)
- Ρήξη Αχιλλείου τένοντα. Συχνότερα με πεφλοξασίνη.
- Θεωρείται class effect

# ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

## Επισημάνσεις

- **Επίπεδα θεοφυλλίνης**

Δεν τα επηρεάζουν η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη. Ναι η σιπροφλοξασίνη (30%).

- **Παράταση QT**

Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη

- **Δισθενή - τρισθενή κατιόντα**

Να αποφεύγονται

# Οι κινολόνες στην κλινική πράξη

- **Νοσοκομειακές λοιμώξεις**  
από πολυανθεκτικά, βάσει αντιβιογράμματος ή λόγω αλλεργίας στις β-λακτάμες.
- **Per os αγωγή ψευδομοναδικών λοιμώξεων**  
(μόνο η σιπροφλοξασίνη)
- **Οστεομυελίτιδα**  
[πρώτη επιλογή για τα Gram (-)]

# Οι κινολόνες στην κλινική πράξη

- **Προστατίτιδα**  
(Οι νεότερες κινολόνες δεν είναι μελετημένες)
- **Ουρολοιμώξεις**  
(νορφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη)
- **Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα**  
(σιπροφλοξασίνη)
- **Ινοκυστική νόσος** (σιπροφλοξασίνη)

# Οι κινολόνες στην κλινική πράξη

- **Σιγκέλλωση**
- **Σαλμονελλική γαστρεντερίτιδα**  
(εφόσον χρήζει θεραπείας και ενώ αναμένεται το αντιβιογράμμα)
- **Χημειοπροφύλαξη μηνιγγίτιδας**  
(500 mg σιπροφλοξασίνη εφ' άπαξ)
- **Διαβητικό πόδι**  
(Σιπροφλοξασίνη)

# Οι κινολόνες στην κλινική πράξη

## Πνευμονία από τη κοινότητα

- Όχι πρώτη εκλογή οι νεότερες κινολόνες
- Προσοχή στη σωστή δοσολογία
- Μικρή διάρκεια χορήγησης
- Ποτέ δεν επιλέγουμε κινολόνη αν υπάρχει κάτι άλλο εξ' ίσου δραστικό, φαρμακοκινητικά κατάλληλο ή και με μικρότερο κόστος