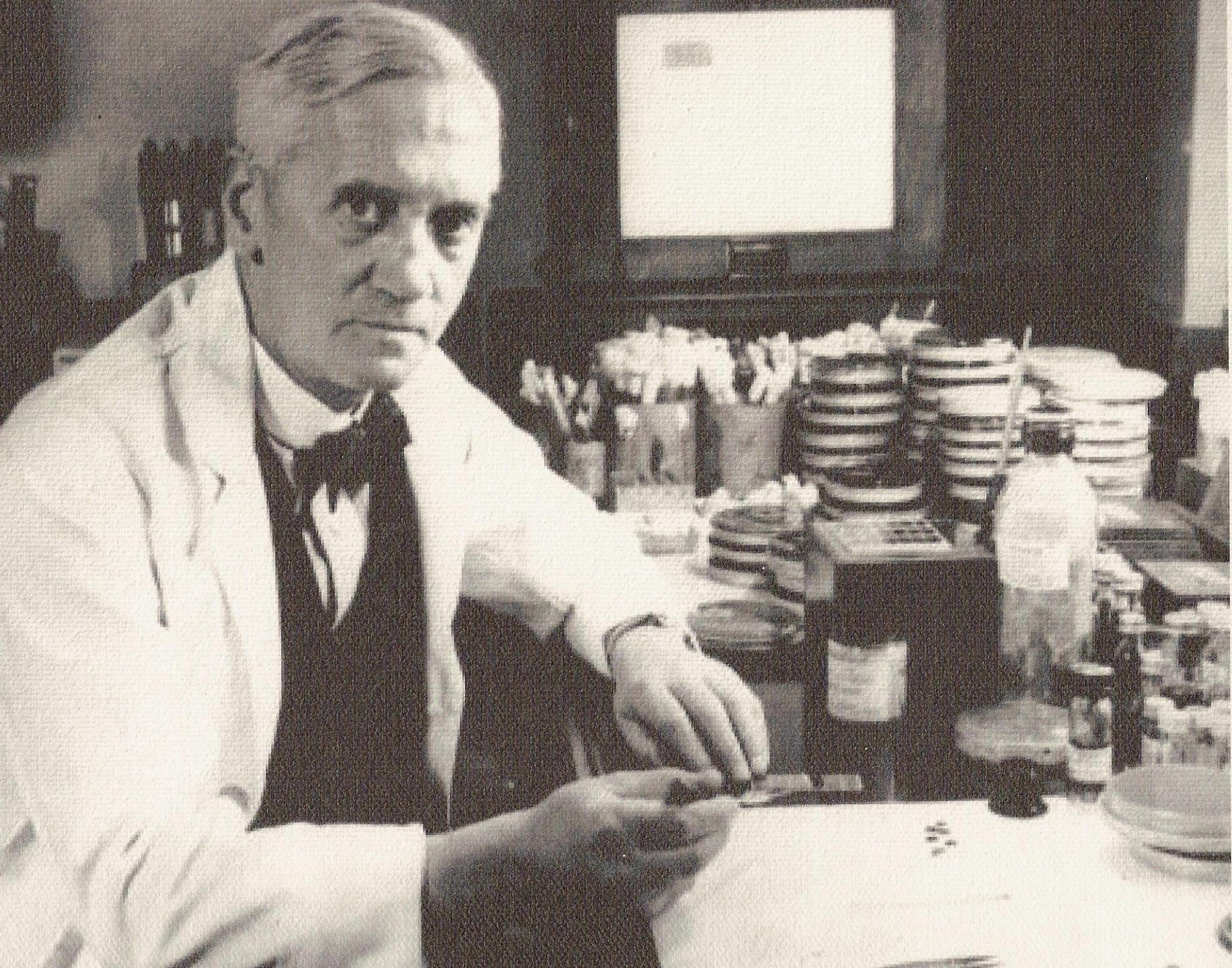


Nobel Museum



Αντιβιοτικά

Η τυχαία ανακάλυψη της Πενικιλίνης

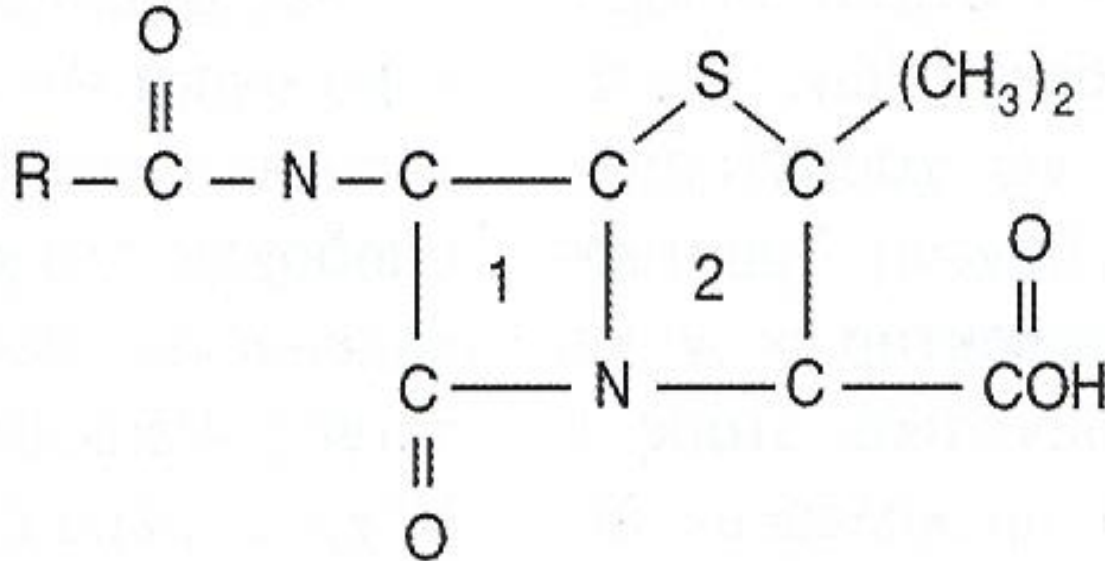




Οι πρώτες μαζικές
εφαρμογές της
πενικιλίνης έγιναν
στο Β' Παγκόσμιο
Πόλεμο

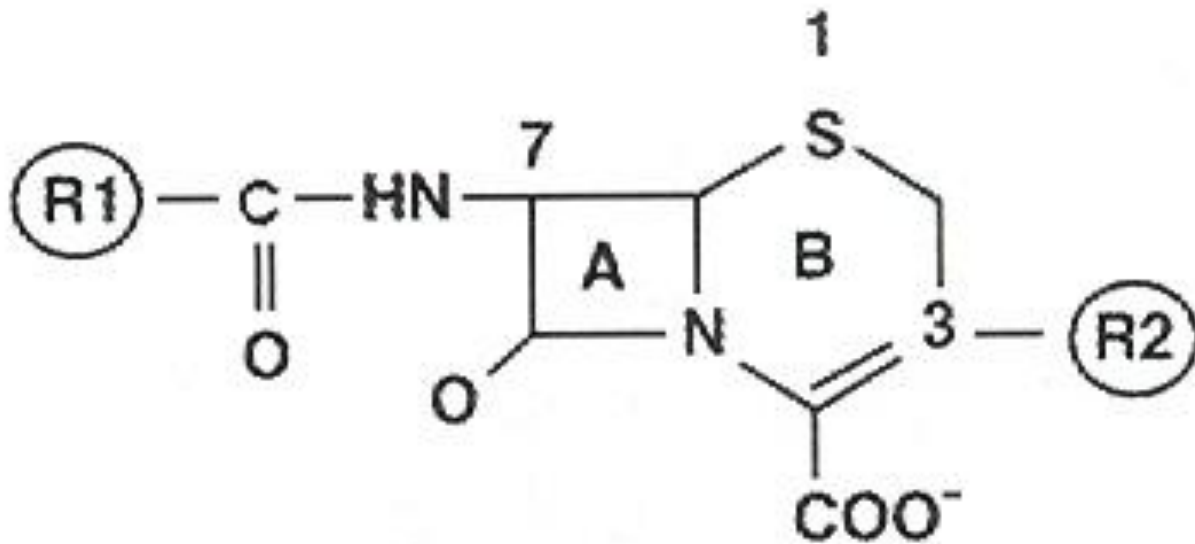
Η χημική δομή της πενικιλίνης G.

- 1. Δακτύλιος β-λακτάμης**
- 2. Δακτύλιος θειαζολιδίνης**



Η χημική δομή της πενικιλίνης G.

- 1. Δακτύλιος β-λακτάμης**
- 2. Δακτύλιος θειαζολιδίνης.**

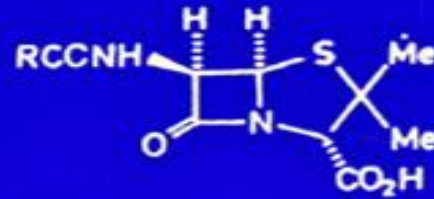


Η βασική χημική δομή των κεφαλοσπορινών.

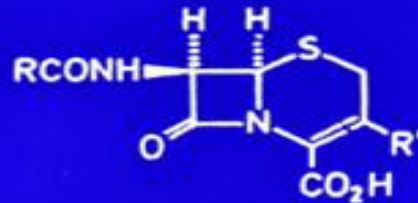
A=Δακτύλιος β-λακτάμης

B=Δακτύλιος διυδροθειαζίνης

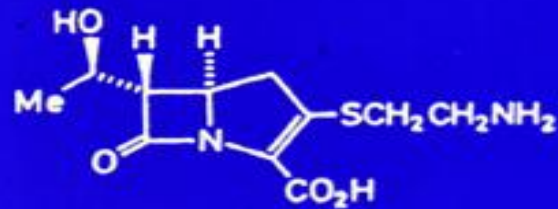
Πενικιλίνες



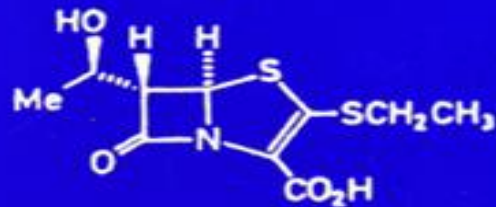
Κεφαλοσπορίνες



Θειεναμικίνες



Πενέμες

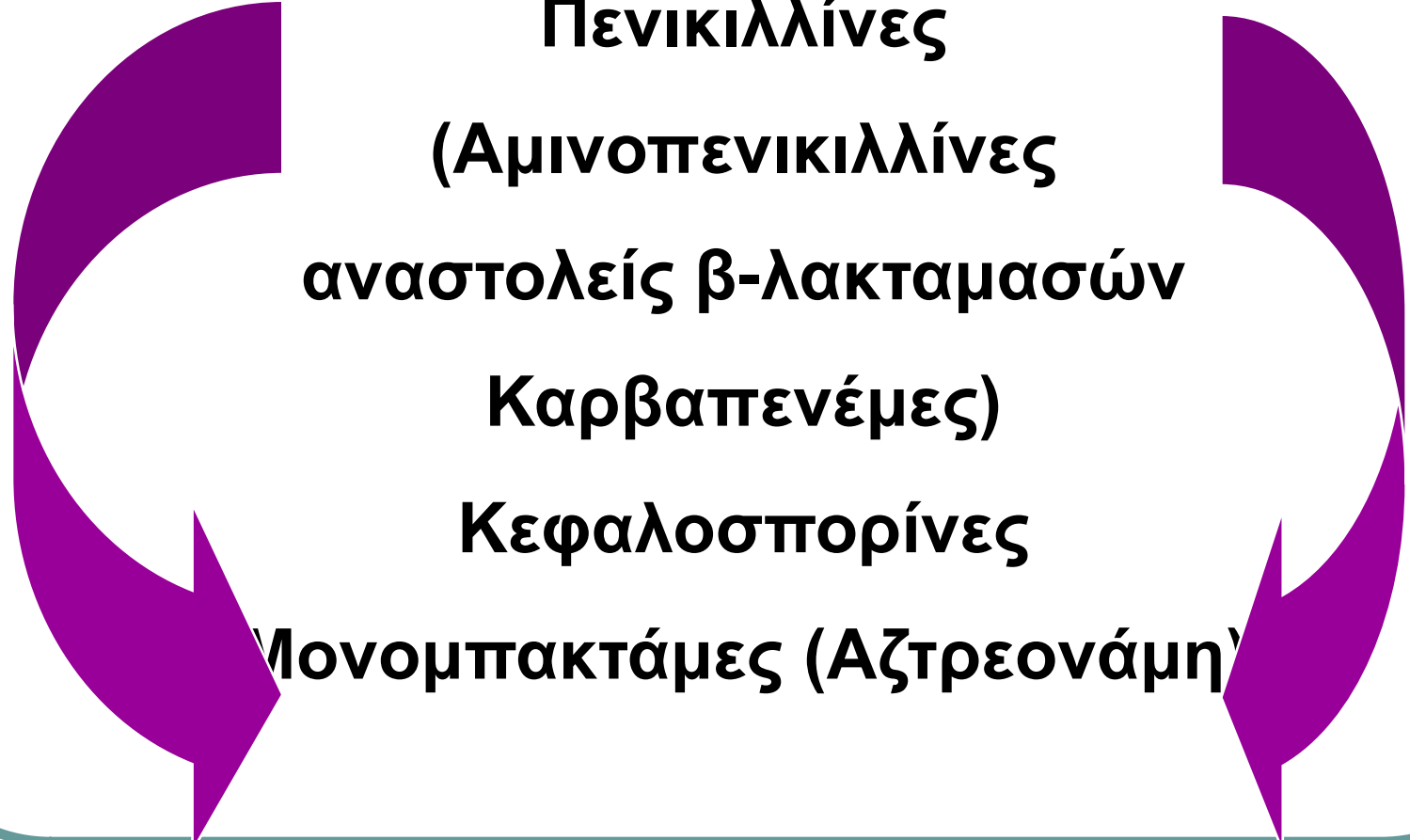


Μονομπακτάμες



Η χημική δομή των β-λακταμικών αντιβιοτικών.

Ποιές είναι οι β- λακτάμες;



Πενικιλίνες
(Αμινοπενικιλίνες
αναστολείς β-λακταμασών
Καρβαπενέμες)
Κεφαλοσπορίνες
Μονομπακτάμες (Αζτρεονάμη)




Πενικιλίνες Στενού Φάσματος

Βενζυλοπενικιλίνη (παρεντερικώς)

- ✓ Πενικιλίνη G (κρυσταλλική)
- ✓ Βενζαθινική Πενικιλίνη G (Penadur)

Φενοξυ – πενικιλίνες (οξεάντοχες από του στόματος)

- ✓ Πενικιλίνη V (Calcipen – Ospen)
- ✓ Φαινεθικιλίνη



Τι Πρέπει να Γνωρίζει ο Κλινικός Ιατρός για τα Αντιβιοτικά.

- ο Αντιμικροβιακό φάσμα
- ο Φαρμακοκινητικές ιδιότητες
- ο Φαρμακοδυναμική
- ο Τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες
- ο Αλληλοεπιδράσεις
- ο Δοσολογικά σχήματα
- ο Ενδείξεις χορηγήσεως
- ο (Κόστος !)
- ο Επιδημιολογία της αντοχής



Κρυσταλλική Πενικιλίνη G

Το αντιμικροβιακό φάσμα

Μέσες ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες(μg/ml)*

Μικροοργανισμοί	Πενικιλίνη G
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.01
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.005
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.005
<i>Streptococcus viridans</i>	0.01
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Δεν παράγουν πενικιλινάση	0.2
Παράγουν πενικιλινάση	>25 αντοχή R
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.01
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05



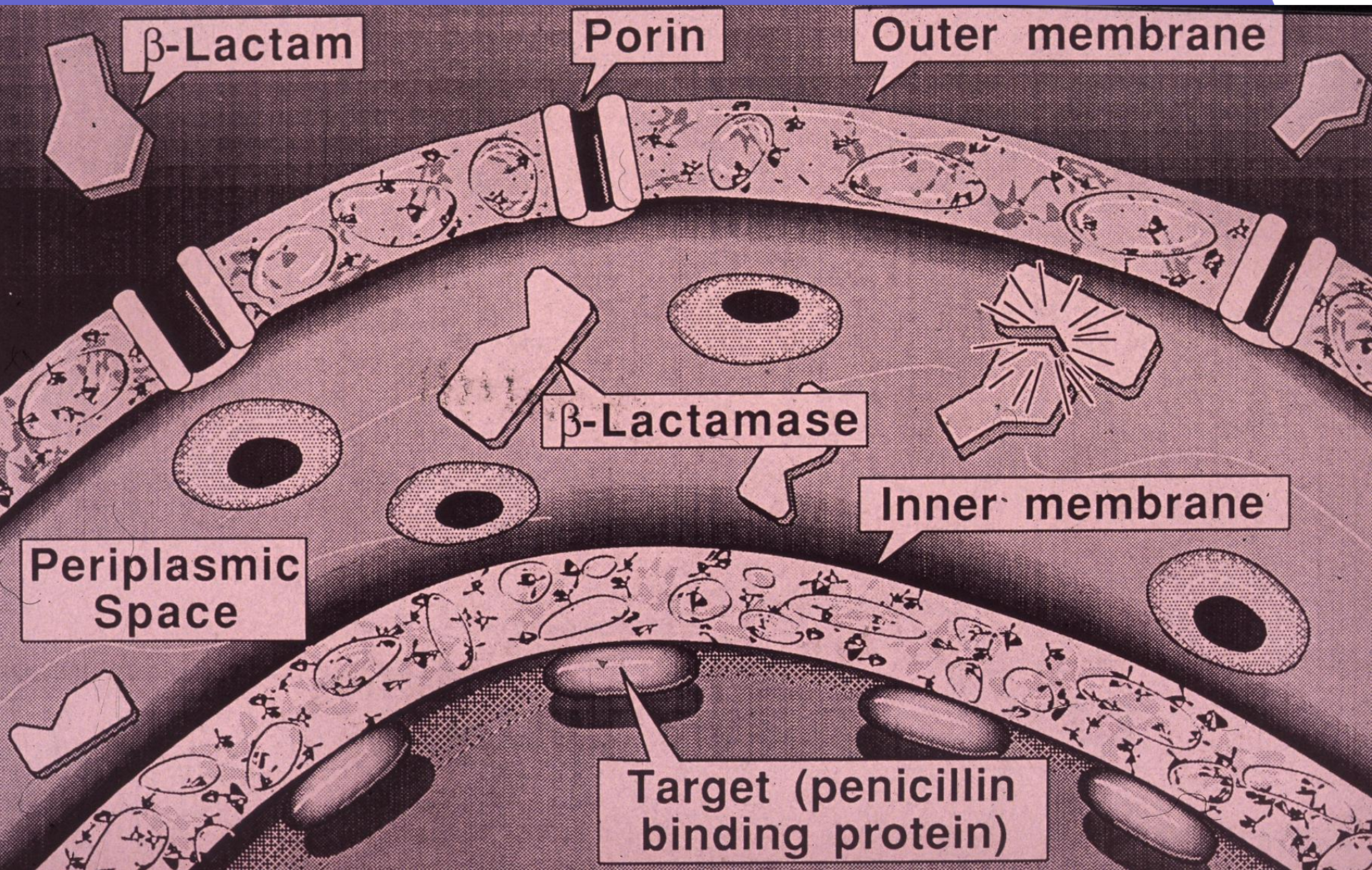
Πενικιλίνες Στενού Φάσματος

Πρακτικώς η πενικιλίνη G δεν έχει πλέον αντισταφυλοκοκκική δράση

ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

Στο αντιμικροβιακό φάσμα της πενικιλίνης περιλαμβάνονται ακόμη

Gram+βακτήρια:β.άνθρακος κ.διφθερίτιδος, ακτινομύκητες,σπειροχαίτες, αναερόβια που δεν παράγουν β λακταμάσες.



β -Lactam

Porin

Outer membrane

β -Lactamase

Inner membrane

Periplasmic Space

Target (penicillin binding protein)

Η αντοχή των σταφυλοκόκκων στη πενικιλίνη οφείλεται κυρίως



1. Στην παραγωγή β λακταμασών
2. Στην αλλαγή της θέσεως στόχος
(PBP₁)

Σε ασθενή με πνευμονιοκοκκική πνευμονία απομονώθηκε *S.pneumoniae* με MIC 2μg/ml στην πενικιλίνη.

Στον ασθενή θα χορηγούσατε

1. Κεφτριαξόνη
2. Μοξιφλοξασίνη
3. Κρυσταλλική πενικιλίνη G
4. Αζιθρομυκίνη

Όρια ευαισθησιών του πνευμονιοκόκκου στην Πενικιλίνη(μόνο για το αναπνευστικό)

MIC (μg/ml)

Ευαισθησία	≤ 2
Ενδιάμεση αντοχή	4
Πλήρης αντοχή	≥ 8

Παρόμοιο στέλεχος με το προηγούμενο απομονώθηκε από ΕΝΥ ασθενούς με μηνιγγίτιδα.
Θα χορηγούσατε

- Πενικιλίνη (30εκ υι) συν βανκομυκίνη
- Πενικιλίνη μόνη
- Αμπικιλίνη (12g/24ωρο)
- Άλλη θεραπεία

Ευαισθησία *Streptococcus* *Pneumoniae*

Ευαίσθη- τα MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Ενδιάμεση αντοχή MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Πλήρης Αντοχή MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Υψηλή αντοχή ultra high level of resistance MIC ($\mu\text{g/ml}$)
< 0.06 —	0.1 - 1	> 1	> 4 —



Συμπεράσματα

Η χορήγηση κρυσταλλικής
πενικιλίνης-G είναι
απαγορευτική για την εμπειρική
θεραπεία της μηνιγγίτιδας.

Πανελλήνια Πολυκεντρική Μελέτης της Αντοχής του Πνευμονιοκόκκου 2004-2006

Αντιμικροβιακή αντοχή		Κλινικά στελέχη ενηλίκων N=89	Στελέχη ρινοφαρυγγικής φορέας παιδιών N=780
Πενικιλίνη	Αντοχή	21.9 % NEO 1.1%	14.4% NEO 0.1%
	Ενδιάμεση αντοχή	26.4% NEO 6.9%	20.4% NEO 3.8%
Κεφουροξίμη	Αντοχή	38.5%	23.3%
	Ενδιάμεση αντοχή	7.7%	1.8%
Κεφτριαξόνη	Αντοχή	2.3%	0.1%
	Ενδιάμεση αντοχή	3.4%	0.9%
Ερυθρομυκίνη	Αντοχή	46.6%	32.7
	Ενδιάμεση αντοχή	2.3%	0.8%
Αναπνευστικές κινολόνες		0%	0%

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΤΙΣ Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ

- Η χαμηλή δοσολογία
- Η παρατεταμένη θεραπεία
- Η άχρηστη κατανάλωση με β-λακτάμες



Πότε Χορηγείται η Κρυσταλλική Πενικιλίνη Σήμερα?

- ✓✓ Πνευμονία της κοινότητας (σε συνδυασμό με μία μακρολίδη)
- ✓ Μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα από πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο και εντερόκοκκο (σε συνδυασμο με γενταμικίνη)
- ✓ Σίφυλη
- ✓ Ερυσίπελας
- ✓ Ακτινομυκητίαση
- ✓ Μηνιγγίτιδα (μηνιγγιτιδόκοκκος, πνευμονιόκοκκος, λιστέρια-ποτέ εμπειρικά)
- ✓ Αναερόβιες λοιμώξεις σε συνδυασμό με Μετρονιδαζόλη.

Πως Χορηγείται η Κρυσταλλική Πενικιλίνη G;

iv = 24 – 30 εκ. iu / 24ωρο

Μοιρασμένη σε δόση ανά 4ωρο

Πότε χορηγείται η Πενικιλίνη V* από του Στόματος;

Σε στρεπτοκοκκική κυνάγχη:

**1.5 εκ. iu ανά 8ωρο ή 12ωρο(μια
ώρα τουλάχιστο προ του
φαγητού)**

*** Calcipen, Ospen**

ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

➤ Κάθε πότε πρέπει να χορηγείται η βενζαθινική πενικιλίνη G (πενικιλίνη μακράς δράσεως);

1. Κάθε 3 εβδομάδες

2. Κάθε 4 εβδομάδες

3. άπαξ εβδομαδιαίως

ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ

➤ η βενζαθινική πενικιλλίνη G (πενικιλλίνη μακράς δράσεως) χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες.

■ Μετά την 3^η εβδομάδα δεν ανιχνεύονται επίπεδα του αντιβιοτικού στο αίμα.

Πενικιλίνες

- Οι β – λακτάμες εν γένει στερούνται μέτα αντιμικροβιακής δράσεως (post antibiotic effect) για αυτό και είναι χρονοεξαρτώμενα αντιβιοτικά (time dependent)
- Οι στάθμες του αντιβιοτικού πρέπει να είναι \times MICs για $> 40 - 50\%$ του χρόνου μεταξύ των δύο δόσεων.

Πενικιλίνη

η πενικιλίνη G για την θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων π.χ. Πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα πρέπει να χορηγείται.

1.ανά 6ωρο

2.ανά 8ωρο

3.ανά 4ωρο

Θεραπεία Αφυλακτικής Αντιδράσεως Υπερευαισθησίας στην Πενικιλίνη.

- Σε ασθενή με αφυλακτικό shock λόγω χορηγήσεως πενικιλίνης G χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη ως μονοθεραπεία.
- 1. Σωστό
- 2. λάθος;

Αφυλακτικές Αντιδράσεις

**Από β – λακτάμες: 0.04% -
0.004%
(10% θάνατος)**

Θεραπεία Αφυλακτικής Αντιδράσεως Υπερευαισθησίας στην Πενικιλίνη.

- Σε ασθενή με αφυλακτικό shock λόγω χορηγήσεως πενικιλίνης συνιστάται:
η χορήγηση αδρεναλίνης στη δόση 500 - 1000μg (0.5–1ml του διαλύματος 1/1000) ενδομυϊκώς και όχι υποδορίως.
Επανάληψη κάθε 15' μέχρι ανατάξεως της αφυλαξίας.
- Αντισταμινικά;
- Κορτικοειδή:ναι

Πενικιλίνη

Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας

Λάθος το δερματικό test με αραιωμένη πενικιλίνη (επικίνδυνο σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς και αναξιόπιστο).

Αξιόπιστα:

- Αυτό που περιέχει πενικιλλοϋλό – πολυλυσίνη (major antigenic determinants) 3% ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα και αφορά ασθενείς που θα εκδηλώσουν αφυλαξία.

Σε συνδυασμό

- Με penicilloic acid και penilloic acid (Allergopen) αποτελούν τα minor antigenic determinants.

Με την εφαρμογή των δύο ανωτέρω δερματικών test το 75% ασθενών που εθεωρούντο αλλεργικοί στη πενικιλίνη απεδείχθη ότι δεν ήσαν.

Αμινοπενικιλίνες

- Αμπικιλλίνη
 - Αμοξυκιλλίνη
 - Και τα συναφή
-

Διαφορές και Ομοιότητες Πενικιλίνης G και Αμπικιλίνης-Αμοξυκιλλίνης στο αντιμικροβιακό φάσμα

- Η αμπικιλίνη περιλαμβάνει ότι και η πενικιλίνη
- Επί πλέον περιορισμένο φάσμα έναντι των Gram(-) δηλαδή *E. coli* (ποσοστό αντοχής ~25%) *Proteus mirabilis*, *Salmonella sp*, *H. influenzae*
- Η αμπικιλίνη έχει ισχυρότερη δράση από την πενικιλίνη έναντι των στελεχών: *Enterococcus sp*, *Listeria*.

Αμινοπενικιλίνες (Αμπικιλλίνη και συναφείς β – λακτάμες)

- Σε αντιβιογράμμα *Staphylococcus aureus* αναφέρεται: Αντοχή στην πενικιλίνη και ευαισθησία στην αμοξυκιλλίνη.
 1. συμφωνώ
 2. διαφωνώ;

Έγκυος στη 16η εβδομάδα παθαίνει ουρολοίμωξη από E.coli πολυευαίσθητο.θα χορηγήσετε

- 1.αμπικιλίνη
- 2.νορφλοξασίνη
- 3.Αμοξικιλίνη
- 4.Άλλο αντιβιοτικό

Διαφορές Αμπικιλλίνης Αμοξυκιλλίνης

**Η αμοξυκιλλίνη απορροφάται
πολύ καλύτερα από το στομάχι
(βιοδιαθεσιμότητας 80-85%)**

Αμινοπενικιλίνες (Αμπικιλίνη και συναφείς β – λακτάμες)

Μη ελυτροφόρο στέλεχος *Haemophilus influenzae* παράγει β – λακταμάσες (TEM I). Μπορεί να είναι ευαίσθητο στην αμπικιλίνη;

1.ναι

2.όχι

Σε ασθενή με βακτηριακή ενδοκαρ-
δίτιδα από *Enterococcus faecalis* Ε
στην αμπικιλλίνη θα χορηγήσετε

1. Αμπικιλλίνη (12g/24ωρο)
2. Αμπικιλλίνη+Γενταμικίνη
3. Βανκομυκίνη

Νέα γυναίκα έλαβε από τον οδοντίατρο της Amoxicilline για οδοντικό απόστημα.Την 2^η ημέρα χορηγήσεως η ασθενής παρουσίασε φαρμακευτικό τυπικό εξάνθημα οπότε και ο θεράπων αναγκάστηκε να διακόψει την αγωγή και αντ' αυτής να δώσει Ερυθρομυκίνη.Σε 3 μήνες η νεαρή γυναίκα για επεισόδιο κυστίτιδας, έλαβε ως αγωγή από τον Παθολόγο της κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενεάς. Ήταν

1.σωστό;

2.λάθος;

Το ποσοστό διασταυρούμενης αντιδράσεως μεταξύ πενικιλίνης και κεφαλοσπορινών είναι 5%.

Προσοχή: σε περίπτωση αφυλακτικής αντιδράσεως σε πενικιλίνη, δεν ξαναχορηγούμε ποτέ β-λακτάμη. Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση β-λακτάμης, τότε πρέπει να γίνεται προσπάθεια απευαισθητοποίησης από αλλεργιολόγο.

Πότε Χορηγείται η Αμπικιλλίνη

- Λοιμώξεις από Εντερόκοκκο
(±γενταμικίνη)
- Λοιμώξεις από *Haemophilus spp*
 - (i) Παροξύνσεις χρ. βρογχίτιδας
 - (ii) Παραρρινοκολπίτιδα
 - (iii) Οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα
- Ουρολοιμώξεις

Δοσολογία
Αμπικιλλίνης/Αμοξυκιλλίνης
στους Ενήλικες

1g/8ωρο po
3-4g/6ωρο iv

Δοσολογία Αμοξικιλίνης στα Παιδιά per os

**Ώστε να καλύπτονται και οι ανθεκτικοί
πνευμονιόκοκκοι στην πενικιλίνη**

SOS = 30 mg/kg/8ωρο po

Οι Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες

(Μεθικιλίνη)

Οξακιλλίνη

Κλοξακιλλίνη (Orbenin)

Δικλοξακιλλίνη (Diclocil)

Δοσολογία: 1 g x 3 per os

4 g x 3 iv

Οι Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες

Αντιμικροβιακό φάσμα

Πρακτικώς μόνον έναντι των
σταφυλοκόκκων(*s aureus* και CNS)

Επίπτωση MRSA στην Ελλάδα

Εύρος : 10 – 100%

Μέσος όρος : 55%



**Σταφυλόκοκκος ανθεκτικός στις
αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες* είναι
ανθεκτικός εξ ορισμού σε όλες τις β – λακτάμες
ακόμη και όταν in vitro φαίνονται ευαίσθητες.**

* **MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus***

MRSE: Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*

Οι Αντισταφυλοκοκκικές Πενικιλίνες

- Είναι λακταμασοάντοχες .
- Η αντοχή των MRSA οφείλεται κυρίως στην αλλαγή των θέσεων στόχος των PBP_s

Ενδείξεις χορηγήσεως Αντισταφυλοκοκκικών Πενικιλίνων

- Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις
 - Ήπιες απο του στόματος πχ δοθιήνες δέρματος
 - Σοβαρές iv πχ σταφυλοκοκκική πνευμονία ενδοκαρδίτιδα από MSSA κα.

Αναστολείς β-λακταμασών

Συνδυασμός

- Κλαβουλανικό οξύ —————> Αμοξυκιλλίνη-τικαρκιλλίνη
- Σουλμπακτάμη —————> Αμπικιλλίνη
- Ταζομπακτάμη —————> Πιπερακιλλίνη (στο
αντιμικροβιακό φάσμα της
ιπερακιλλίνης περιλαμβάνεται
και η *p.aeruginosa*)

Αναστολείς β λακταμασών

- Αναστέλλουν την δράση των πλασμιδιακών β λακταμασών και αποφεύγεται η υδρόλυση των β λακταμικών αντιβιοτικών ώστε να καθίστανται και πάλι δραστικά
- Στο αντιμικροβιακό φάσμα περιλαμβάνονται τα ίδια μικρόβια με της αμπικιλίνης, αμοξυκιλλίνης, τικαρκιλίνης, πιπερακιλλίνης και αυτά ου παράγουν πλασμιδιακές β λακταμάσες.

Αναστολείς β-λακταμασών

- Η ταζομπακτάμη αναστέλλει τις πλασμιδιακές β-λακταμάσες συμπεριλαμβανομένων και των ESBL (Extended spectrum β-lactamases) των Gram(-) βακτηρίων (κυρίως της ομάδος TEM , SHV και κεφοταξιμασών).
- Η ταζομπακτάμη αναστέλλει και μέρος των χρωμοσωματικών β-λακταμασών, που δεν αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ (class C) και παράγονται από στελέχη *Morganella morganii*, *Serratia marcesens*.
- Δεν αναστέλλει το μεταλλοένζυμα (IMP-VIM)

Σε ασθενή ,ο οποίος υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για οξεία γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα το πρώτο 24ωρο χορηγείται

Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη + μετρονιδαζόλη

1. σωστό;

2. λάθος ;

Αναστολείς β - λακταμασών

Ο συνδυασμός β-λακταμών με τους αναστολείς των β - λακταμασών είναι δραστικός έναντι όλων των αναεροβίων μικροβίων συμπεριλαμβανομένου και του *β fragilis*.

Η αντοχή του *β-fragilis* στην Ελλάδα είναι <4%. Η προσθήκη μετρονιδαζόλης διαταράσσει απλώς περισσότερο την φυσιολογική χλωρίδα.

Πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη

- Η ταζομπακτάμη δεν επαναφέρει την ευαισθησία στελεχών *Enterobacter cloacae* τα οποία είναι ανθεκτικά στην πιπερακιλλίνη.
- Επίσης κατά κανόνα δεν τροποποιεί την αντοχή της *Pseudomonas aeruginosa* στην πιπερακιλλίνη.

Αναστολείς β-λακταμασών

- Δεν αναστέλλουν τις Κεφαμυσινάσες (Amp C β λακταμάσες) και παράγονται από πολλά είδη μικροβίων (*Enterobacter*, *Citrobacter sp*, *Morganella morganii*, *Aeromonas* κ.α) MIC στην κεφοξιτίνη >32



Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- ο **Μέσω ανοσολογικού μηχανισμού**

- αιματολογικές:**

- ο Ηωξινοφιλία είναι η πιο συχνή
- ο Coombs (+) δεν συνοδεύεται συχνά από αιμολυτική αναιμία

- Νεφροί:**

- ο Διάμεσος νεφρίτις


- Δέρμα:**

- ο Εκδηλώνονται κυρίως υπό μορφή εξανθημάτων, δερματίτιδα εξ επαφής
- ο **ορονοσία**: πυρετός, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια (1-7% θεραπείας με πενικιλίνη και εμφανίζεται 7-10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας)

Αφυλακτικές αντιδράσεις

- Σπάνια 4-15 περιπτώσεις ανά 100000 ασθενείς, μετά από iv χορήγηση πενικιλίνης. 10% θνητότητα
- εκδηλώνεται με κνίδωση, οίδημα λάρυγγος, βρογχόσπασμο, περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια

β – Λακτάμες και Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Διαρροϊκά σύνδρομα  ψευδο-
μεμβρανώδης κολίτις.
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αφυλαξία,
ορονοσία, δερματίτις εξ επαφής)
- Υποκαλιαιμία (αντιψευδομοναδικές)

ευχαριστώ