



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

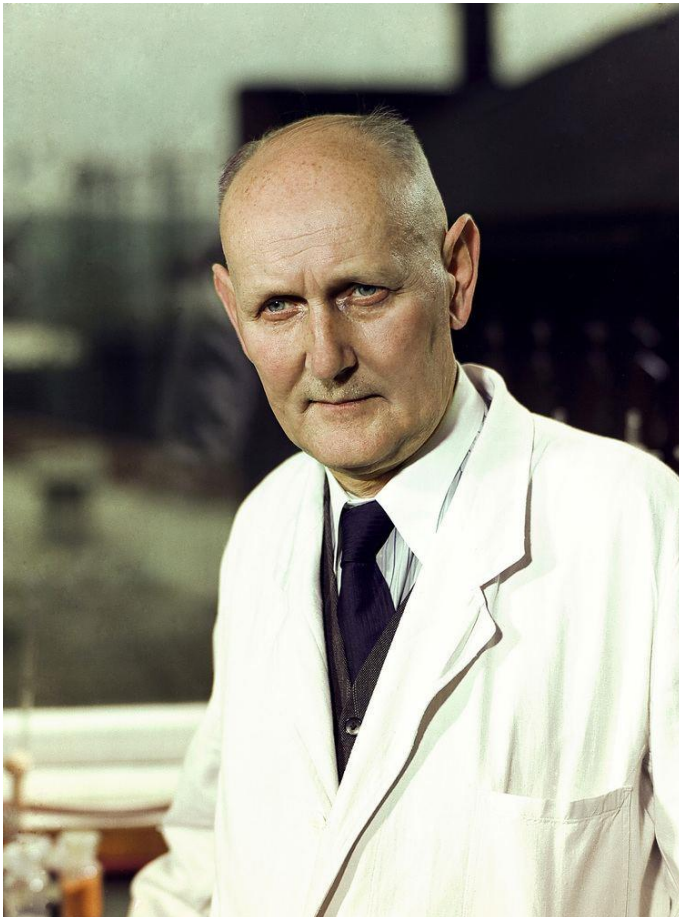
Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη Κλινδαμυκίνη

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

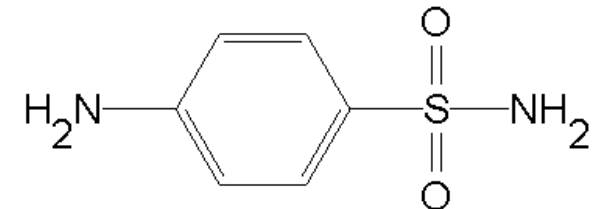
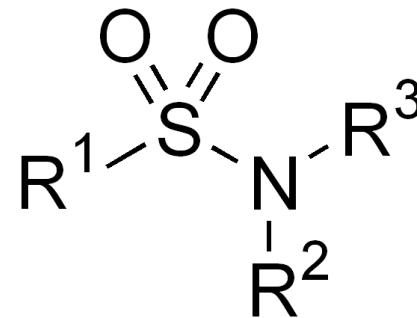
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών - Ιατρική Σχολή



ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

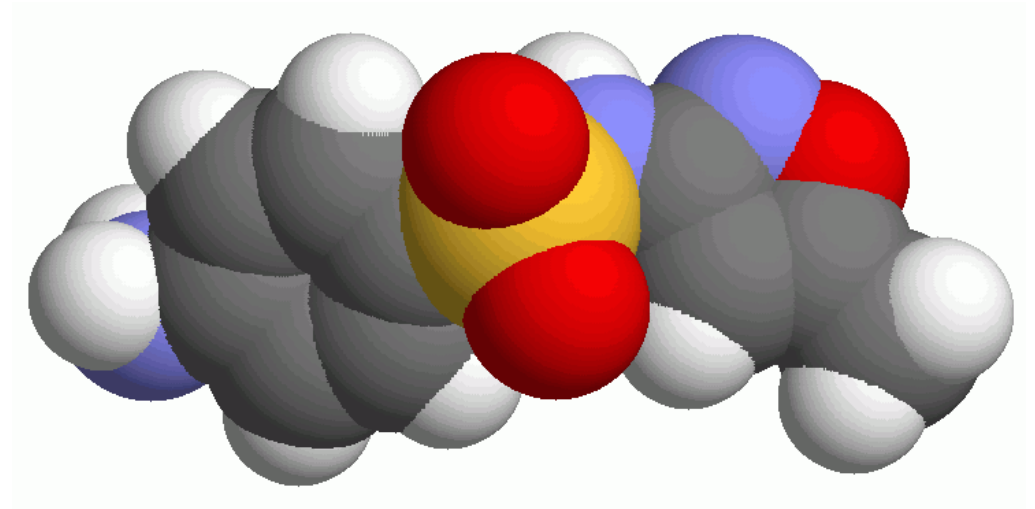
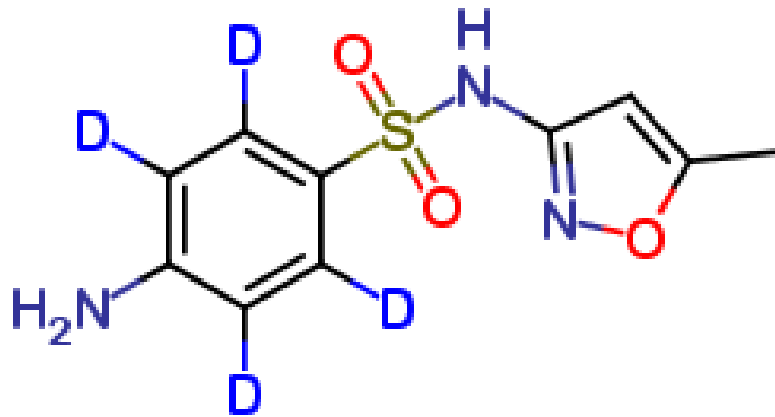


- Συνθετικά αντιμικροβιακά
- Χημικά ανάλογα του ΡΑΒΑ
- Gerhard Domagk: Πρώτη δοκιμή έναντι *Streptococcus* spp σε πειραματόζωα
- Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1939





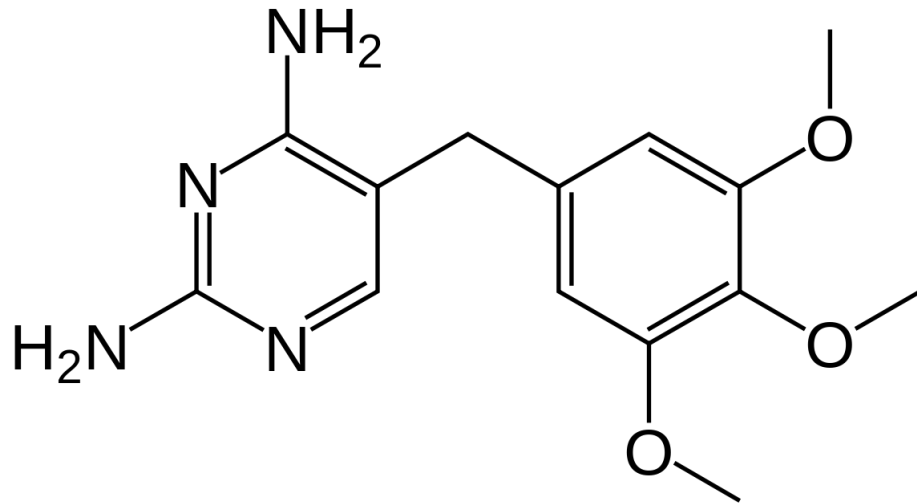
ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ



- Σουλφοναμίδη μέσης δράσης ($T_{1/2} \sim 9-12h$)
- Πρώτη χρήση: αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού (ΗΠΑ 1961)
- Εύκολη ανάπτυξη αντοχής



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

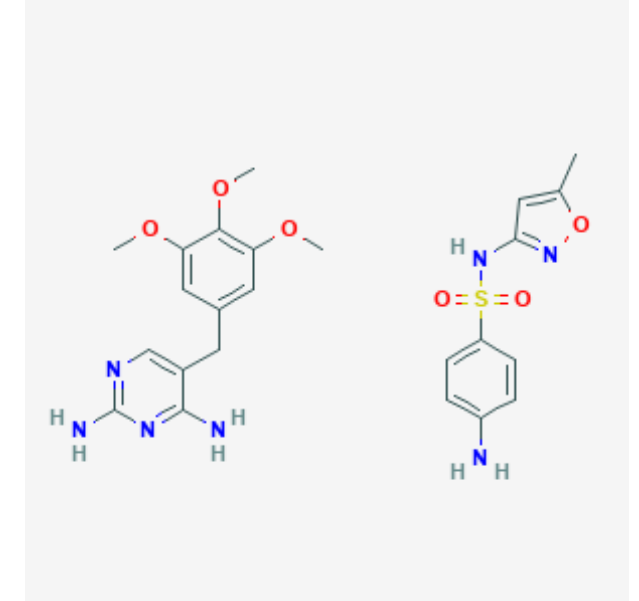


- George Hitchings & Gertrude Elion
- Στοχευμένη ανακάλυψη: αναζήτηση αναστολέα σύνθεσης πουρινών
- Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1988





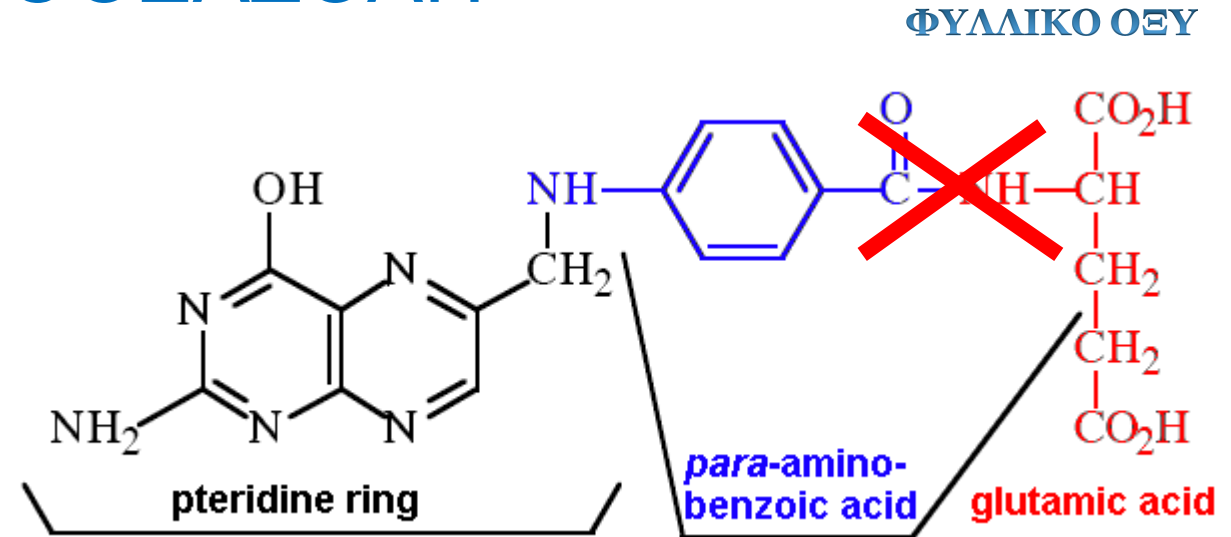
Η ισχύς εν τη ενώσει...!



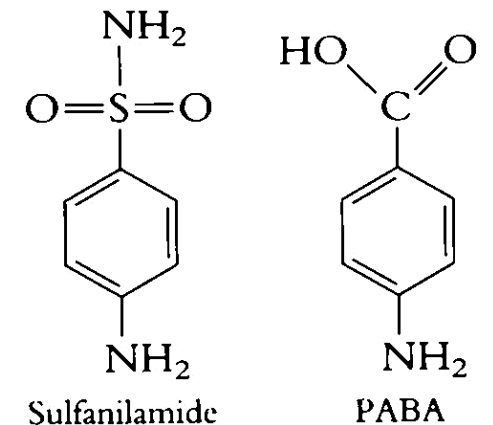


Μηχανισμός δράσης ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

- Παρέμβαση σε 2 διαδοχικά σημεία της μεταβολικής οδού σύνθεσης πουρινών
- Συνεργική ενίσχυση δράσης
- Συνδυασμός βακτηριοκτόνος ενώ κάθε αντιμικροβιακό δρα βακτηριοστατικά



Τα θηλαστικά πρέπει να προσλαμβάνουν με τη τροφή έτοιμο φυλλικό διότι κύτταρα τους δεν το συνθέτουν

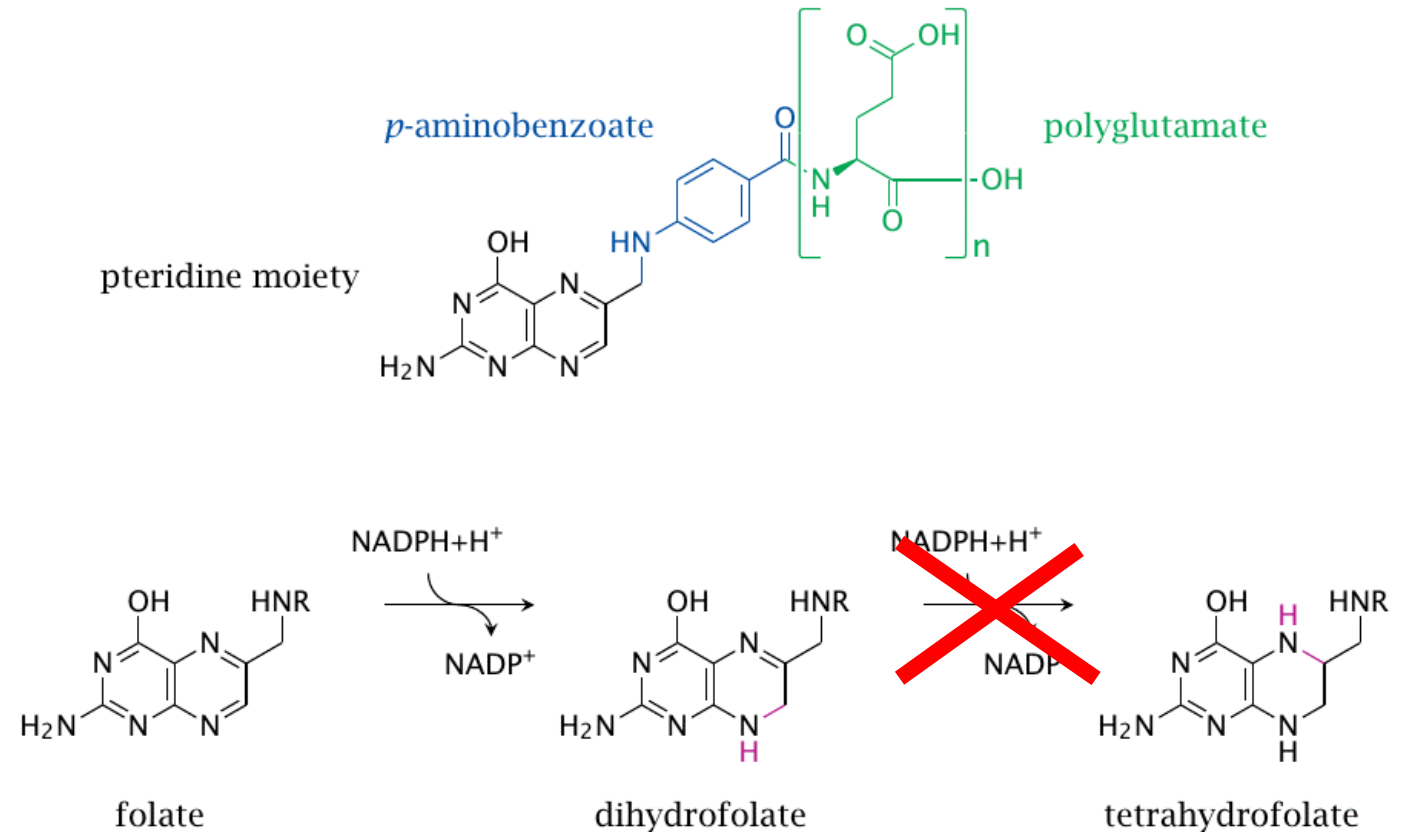




Μηχανισμός δράσης ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΕΤΡΑ-ΥΔΡΟ-ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Συγγένεια
Τριμεθοπρίμης-
βακτηριακού ενζύμου:
10000 φορές
μεγαλύτερη από το
αντίστοιχο στα
θηλαστικά





ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Μηχανισμός δράσης

Παρα-άμινο-βενζοϊκό οξύ + πτεριδίνη + γλουταμινικό οξύ

Σουλφοναμίδη

Δι-υδρο-πτεροϊκή
συνθετάση

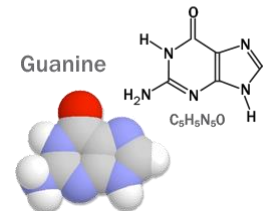
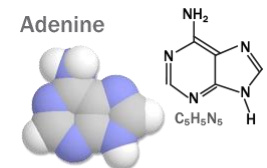
Δι-υδρο-φυλλικό οξύ

Αναγωγή
δι-υδρο-φυλλικού οξέος

Τριμεθοπρίμη

Τετρα-υδρο-φυλλικό οξύ

ΠΟΥΡΙΝΕΣ





ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ PK/PD

- Μέγιστη συνέργεια αν λόγος MIC = 1/19
- Σταθερός λόγος ουσιών σκευάσματος = 1/5



Λόγος συγκεντρώσεων
πλάσματος = 1/20

- IV και PO μορφή
- ΟΧΙ ΙΜ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Σουλφαμεθοξαζόλη: T $\frac{1}{2}$ ~9-12h
- Τριμεθοπρίμη: T $\frac{1}{2}$ ~13h
- Ηπατικός μεταβολισμός και Νεφρική αποβολή
- Άριστη κατανομή σε ιστούς και υγρά οργανισμού
- Κατανομή σε «δύσκολα» διαμερίσματα: οστά, προστάτης, ENY (20-50%)
- Σύνδεση με αλβουμίνη πλάσματος



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

ΕΥΡΥ !!!

- Gram θετικοί
- Gram αρνητικοί
- *Listeria monocytogenes*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*
- *Shigella spp*
- *Nocardia spp*

Pneumocystis jiroveci

- *Chlamydia spp*
- *Isospora belli*
- *Propionibacterium acnes*

Toxoplasma gondii

Brucella spp

Staphylococcus aureus (MRSA)



Table 2
Antimicrobial resistance of *S. aureus* isolates from anterior nares of 62 nursing home residents.

Antimicrobial agents	All isolates N = 62	MRSA ^a N = 33	MSSA ^b N = 29
Penicillin	54 (87.1)	33 (100)	21 (72.4)
Oxacillin	33 (53.2)	33 (100)	0
Erythromycin	41 (66.1)	32 (97)	9 (31)
Clindamycin	38 (61.3)	32 (97)	6 (20.7)
Gentamicin	0	0	0
Tobramycin	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)
Levofloxacin	35 (56.5)	32 (97)	3 (10.3)
Moxifloxacin	34 (54.8)	31 (93.9)	3 (10.3)
Linezolid	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0
Vancomycin	0	0	0
Tetracycline	1 (1.6)	1 (3)	0
Tigecycline	0	0	0
Fusidic acid	11 (17.7)	11 (33.3)	0
Mupirocin	0	0	0
TMP-SMX ^c	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR ^d	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

^a MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

^b MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

^c TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

^d MDR: multidrug-resistant.

^e Minimal inhibitory concentration (MIC) values were interpreted by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S26 breakpoints for *S. aureus*.



The Evolving Epidemiology of Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Adults in Crete, Greece, 2009–2016

Table 3. *In vitro* activities of the antimicrobial agents tested against the 135 *Streptococcus pneumoniae* isolates

Antibiotic	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	0.032	0.75	<0.016–4	65.2	27.4	7.4
Amoxicillin	0.032	2	0.016–64	90.4	5.9	3.7
Cefuroxime	0.047	2	0.016–12	80	6.7	13.3
Cefotaxime	0.047	0.75	<0.016–8	95.6	2.2	2.2
Cefepime	0.19	1	0.016–8	91.2	4.4	4.4
Imipenem	0.047	0.125	0.002–3	91.9	5.9	2.2
Meropenem	0.047	0.25	0.002–3	92.6	5.9	1.5
Erythromycin	0.064	≥256	0.016–≥256	69.6	-	30.4
Clindamycin	0.064	≥256	0.016–≥256	84.4	-	15.6
Ciprofloxacin	0.75	1	0.023–≥32	97.8	-	2.2
Levofloxacin	0.75	1	0.032–≥32	98.5	-	1.5
Moxifloxacin	0.125	0.19	0.016–≥32	98.5	-	1.5
Chloramphenicol	2	3	0.19–12	98.5	-	1.5
Tetracycline	0.25	32	0.047–≥256	83.7	-	16.3
TMP/SMX	0.094	2	0.012–≥32	83.7	8.9	7.4
Vancomycin	0.38	0.5	0.016–1	100	-	0.0
Linezolid	0.75	1	0.023–2	100	-	0.0
Quinupristin/dalfopristin	0.38	1	0.125–4	91.1	5.9	3
Tigecycline	0.047	0.25	0.016–1.5	99.3	-	0.7
Daptomycin	0.094	0.125	0.016–0.75	100	-	0.0

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ενδείξεις

- Λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού (ΠΑΝΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ)
- Λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού (υπό προυποθέσεις)
- Προστατίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (δράση έναντι *Staphylococcus aureus*)

Πρώτης γραμμής αγωγή:

PCP

Pneumocystis jiroveci

- Νοκαρδίωση (1^η επιλογή)
- Τοξοπλάσμωση (1^η επιλογή ως προφύλαξη, 2^η ως θεραπεία)
- Βρουκέλωση (οστική εντόπιση, ενδοκαρδίτιδα)
- Διάρροια ταξιδιωτών (?...)

Ελένη Γιαμαρέλλου & συν, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009

Cohen J, Powderly WG, Opal SM, Infectious Diseases, MOSBY

Ε. Γιαμαρέλλου & Α. Πεφάνης, Προσέγγιση & Θεραπεία Λοιμώξεων στη Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, ΕΟΦ 2018

Kermnic TR & Coleman M, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία
- Ζάλη
- Ανορεξία
- Κεφαλαλγία
- Αποπροσανατολισμός – σύγχυση
- Κόπωση
- Αυπνία
- Αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Φαρμακευτικός πυρετός
- Υπερκαλιαιμία
- Ηπατοτοξικότητα
- Θρομβοπενία
- Αναιμία (μεγαλοβλαστική, αιμολυτική, απλαστική)
- Πανκυτταροπενία
- Σύνδρομο Stevens-Johnson
- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

Αντενδείξεις

- 1^ο τρίμηνο κύησης
- >36^η εβδομάδα κύησης
- Νεογνά < 6 εβδομάδων



**ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ!**

- Έλλειψη ενζύμου G6PD



**ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ!**

Νεφρική ανεπάρκεια:

- Προσαρμογή δόσης αν $50 > \text{GFR} > 15$ (υποδιπλασιασμός)
- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ αν $\text{GFR} > 15$ (ανεπαρκή δεδομένα)

Χρόνια ηπατική νόσος:
Σχετική αντένδειξη
(ανεπαρκή δεδομένα)

Αλληλεπιδράσεις



ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

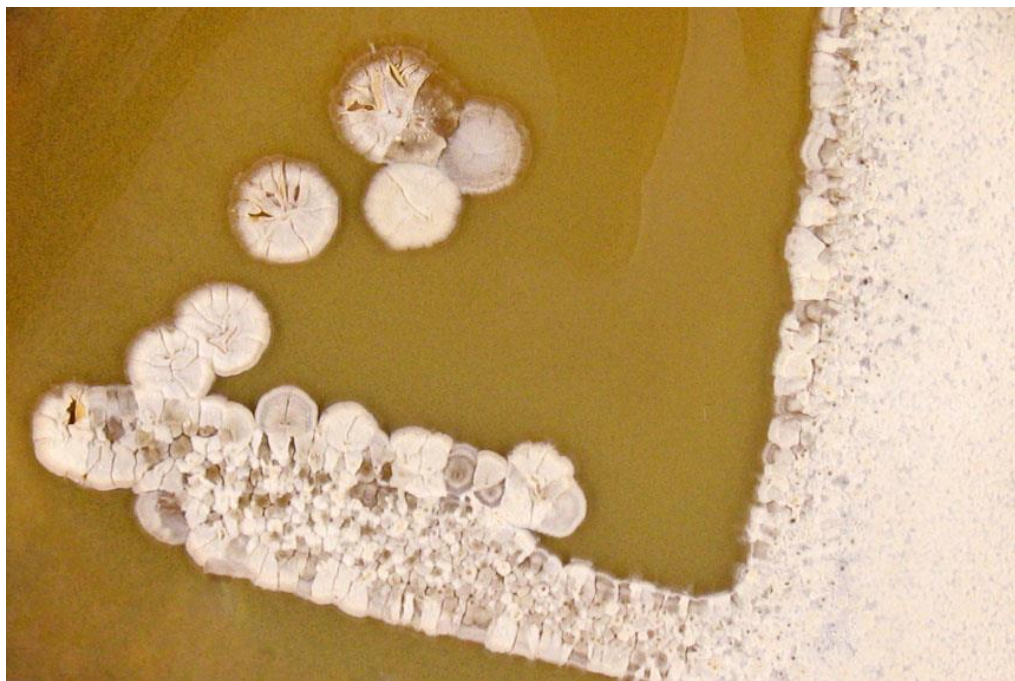
Αλληλεπιδράσεις

ΟΝΟΜΑ	ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΜΕΑ	Υπερκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια	Έλεγχος καλίου
Αζαθειοπρίνη	Αιματολογική τοξικότητα	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Βαρφαρίνη	↓ μεταβολισμού, άθροιση	Έλεγχος INR
Διγοξίνη	↓ νεφρικής σωληναριακής έκκρισης	Έλεγχος τοξικότητας
Κυκλοσπορίνη Α	Νεφρική ανεπάρκεια, άθροιση	Έλεγχος επιπέδων
Λίθιο	↑ επιπέδων, τοξικότητα	Έλεγχος επιπέδων
Μεθοτρεξάτη	Μυελοκαταστολή, πανκυτταροπενία	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
NRTIs	↓ νεφρικής κάθαρσης	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Προκαΐναμίδη	↓ νεφρικής κάθαρσης	Μείωση δόσεων
Πυριμεθαμίνη	Ανεπάρκεια φυλλικού	Αναπλήρωση ΡΟ
Σουλφονουλουρίες	↑ δράσης, υπογλυκαιμία	ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Φαινυτοΐνη	↓ μεταβολισμού, άθροιση	Έλεγχος επιπέδων

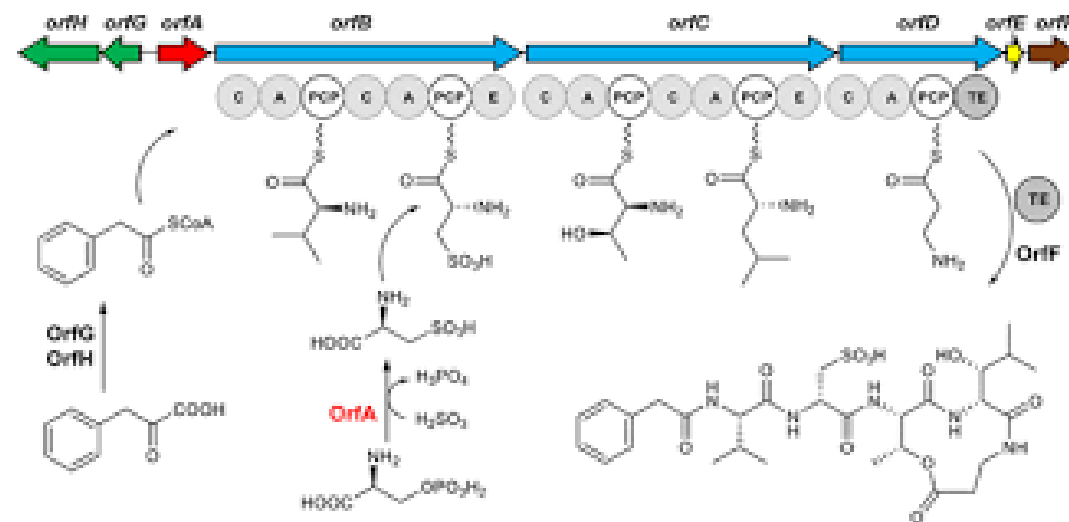




ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ



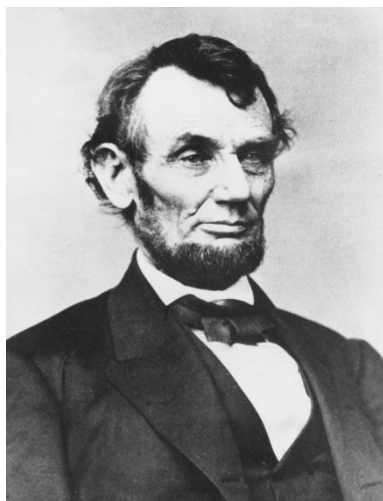
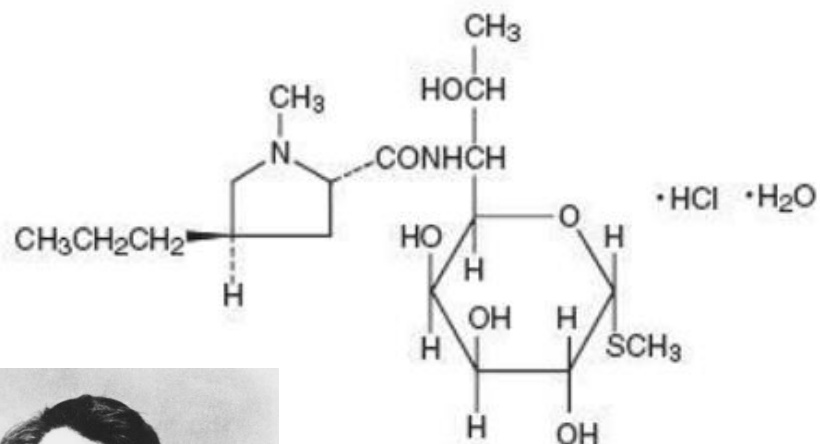
- *Streptomyces lincolnensis* (1962)



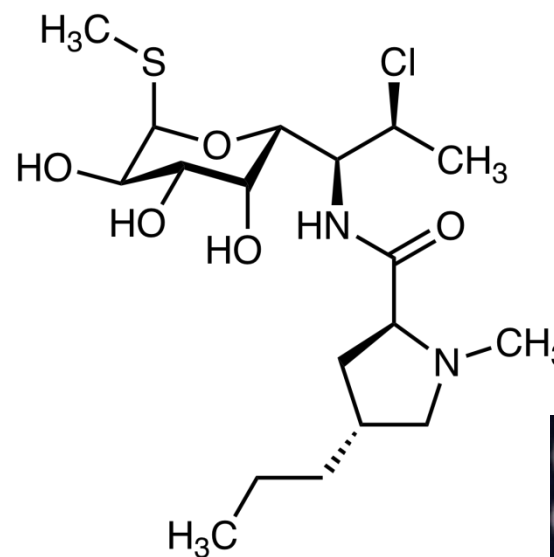


ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ



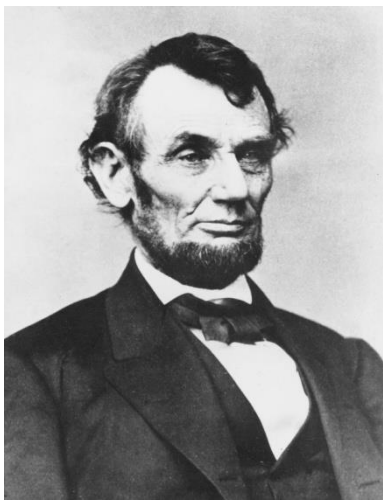
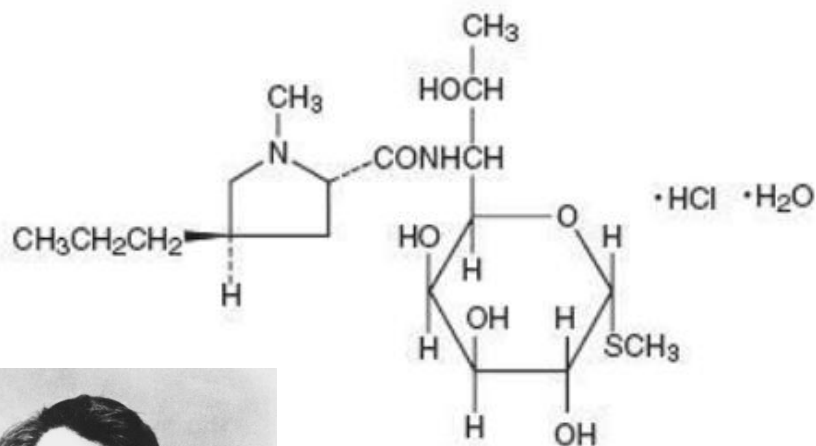
7-chloro-lincomycin





ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

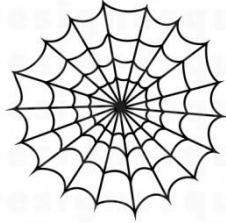
ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ





ΛΙΝΚΟΣΑΜΙΔΕΣ

ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

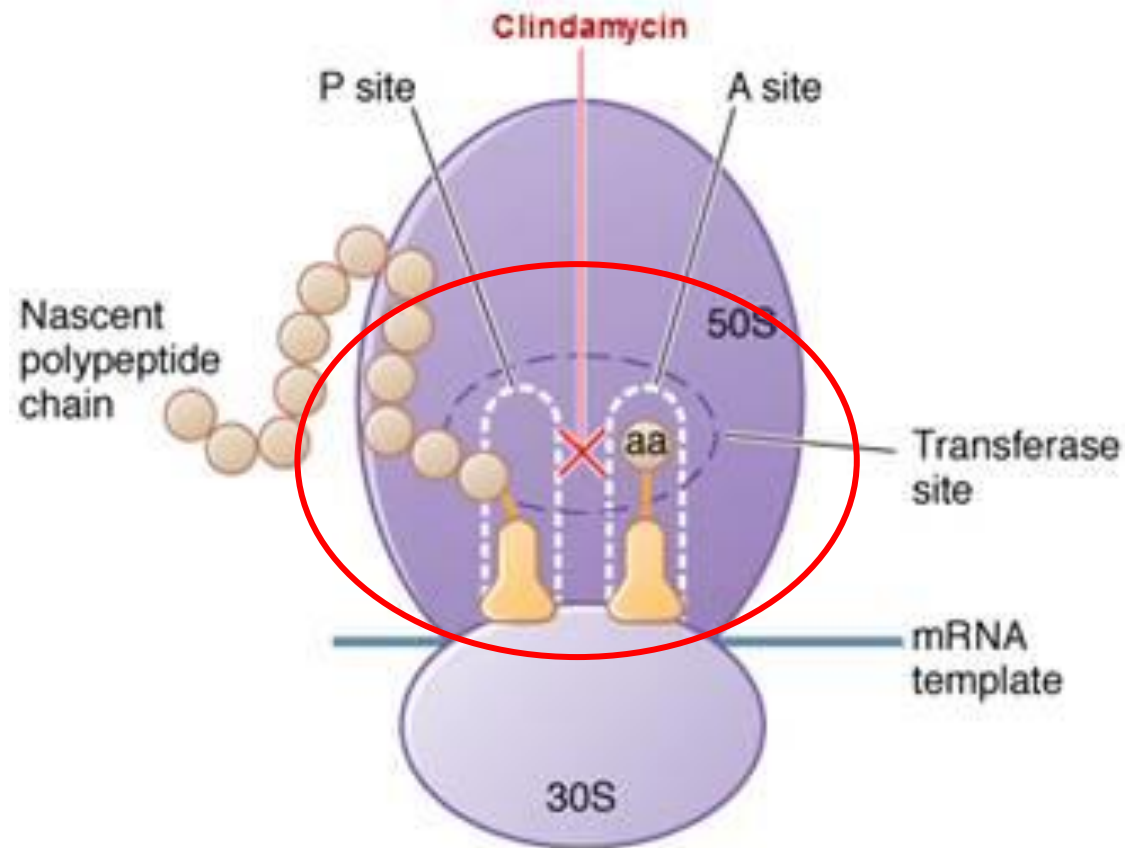




ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμός δράσης

- Σύνδεση (αντιστρεπτή) με την υποομάδα 50s του ριβοσώματος
- Αναστολή πεπτιδυλ-τρανσφεράσης
- Παρεμπόδιση απελευθέρωσης πεπτιδικού προϊόντος στο κυτταρόπλασμα

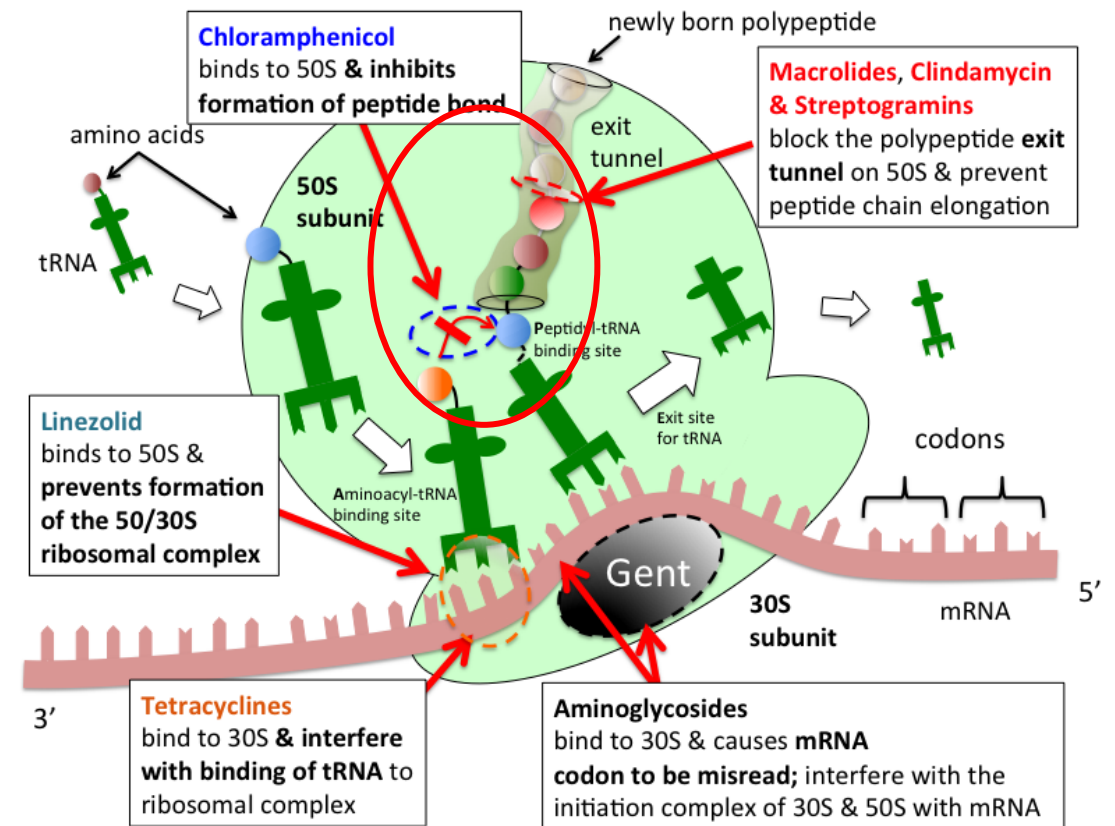




ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμός δράσης

- Σύνδεση (αντιστρεπτή) με την υποομάδα 50s του ριβοσώματος
- Αναστολή πεπτιδυλ-τρανσφεράσης
- Παρεμπόδιση απελευθέρωσης πεπτιδικού προϊόντος στο κυτταρόπλασμα





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Φαρμακοκινητική

IV ΜΟΡΦΗ:

Φωσφορική Κλινδαμυκίνη

- Υδατοδιαλυτή
- pH=7.0 → έως 300mg/ml
(pH=4.0 → 10 φορές μικρότερη)
- Υδρόλυση σε ενεργό «απλή» Κλινδαμυκίνη
- T_{1/2} ~ 3h (2,5 έως 3,6h)
- 60-90% σύνδεση με λευκωματίνη
- Ηπατικός μεταβολισμός
- 28% νεφρική αποβολή

PO ΜΟΡΦΗ:

Υδροχλωρική Κλινδαμυκίνη

- Βιοδιαθεσιμότητα 80%
- Τροφή: απλώς παρατείνει την απορρόφηση
- pH<6.0 → έως 200mg/ml
(7.0<pH<8.0 → έως 80000 φορές μικρότερη!)
- Επαρκείς συγκεντρώσεις σε υγρά κοιλοτήτων
- ΟΧΙ ΣΤΟ ΕΝΥ
- Διέρχεται πλακούντα & μητρικό γάλα

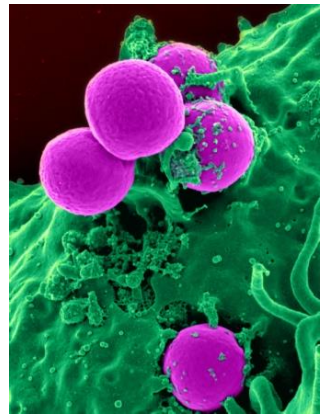
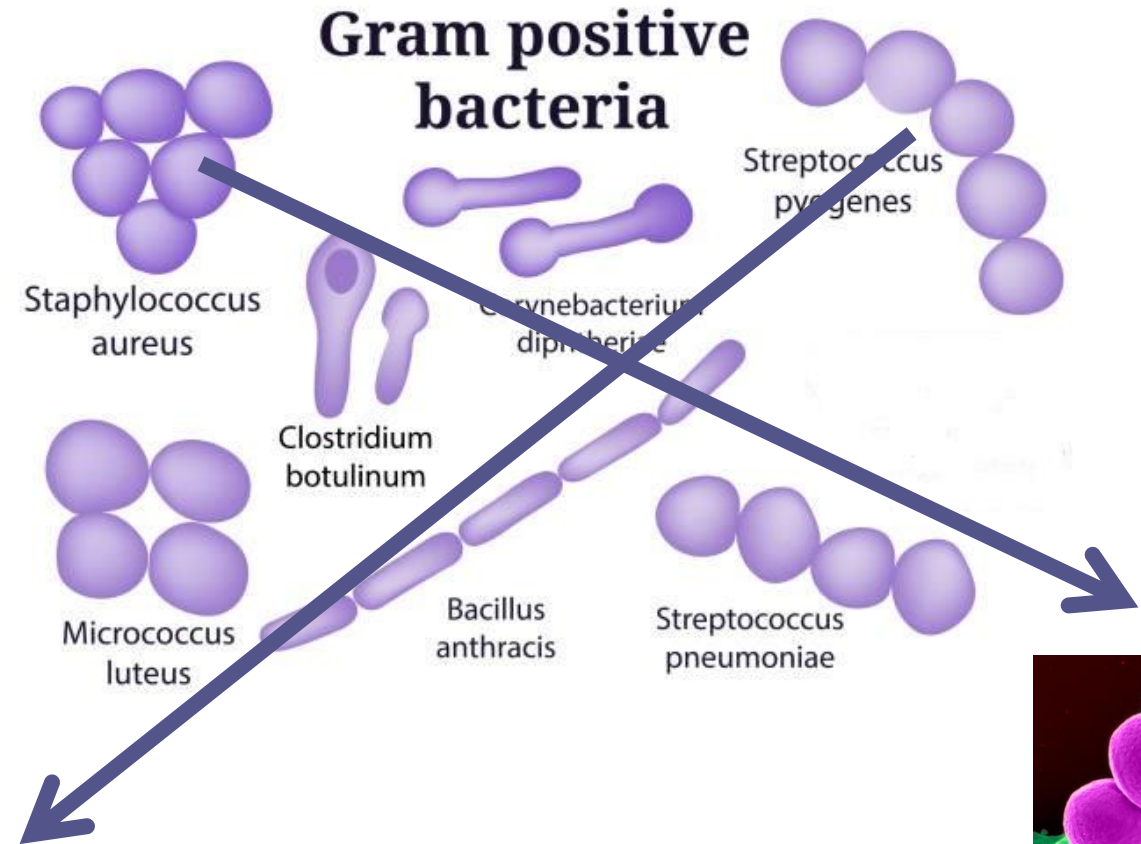
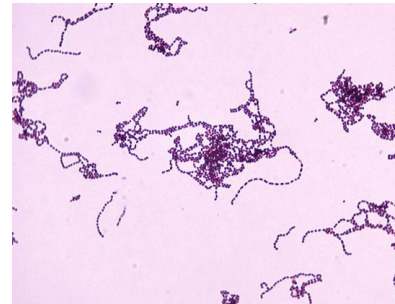


ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+) αερόβια

- *Staphylococcus aureus* (MSSA & caMRSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (CNS)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *viridans Streptococci*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Bacillus anthracis*



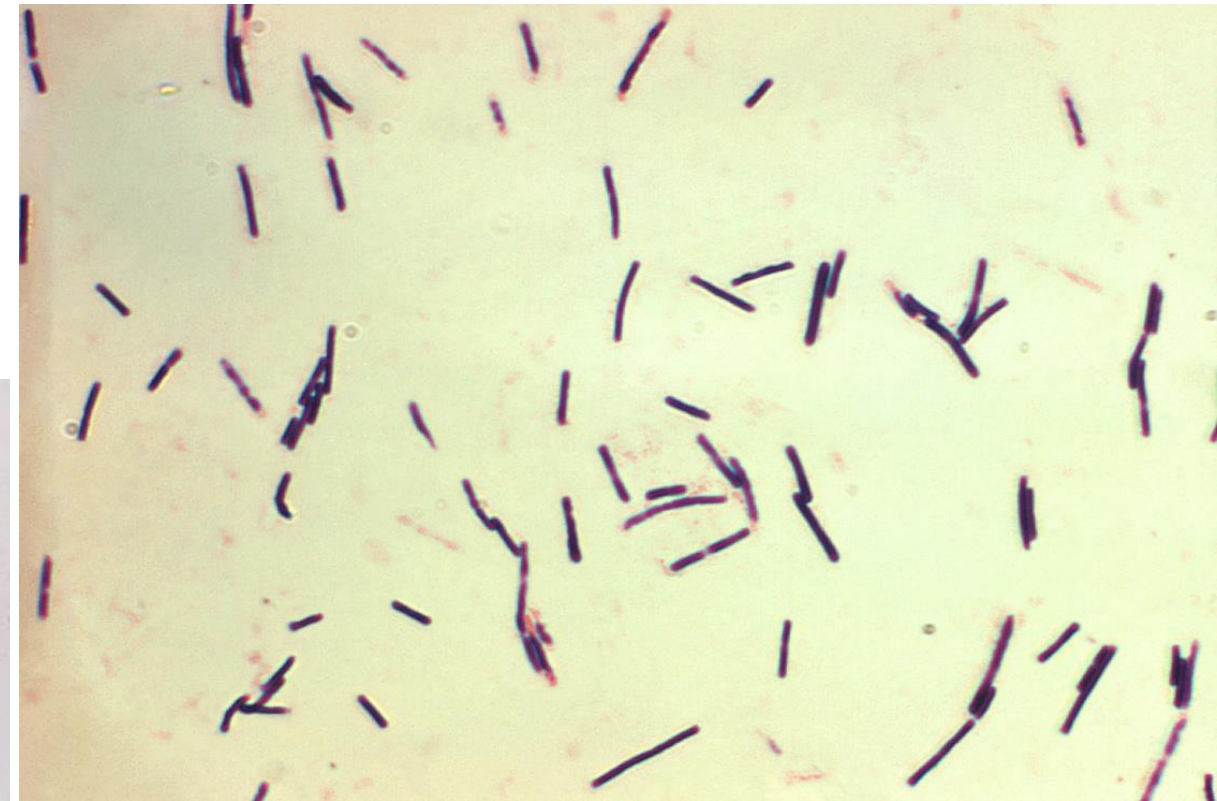


ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (+) αναερόβια

- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*
- *Peptostreptococcus spp*
- *Eubacterium spp*
- *Bifidobacterium spp*
- *Propionibacterium spp*
- *Lactobacillus spp*



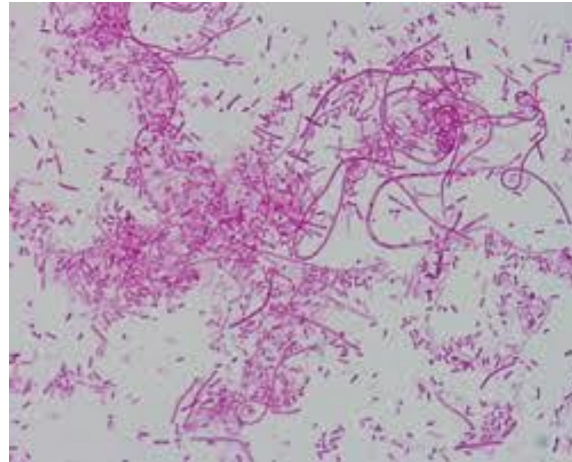


ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram (-) αναερόβια

- *Bacteroides fragilis*
- *Fusobacterium spp*
- *Veillonella spp*



ΠΡΟΣΟΧΗ!

Αντοχή του *Bacteroides fragilis* σε ποσοστά 5% έως 30%



Μηχανισμοί αντοχής έναντι Κλινδαμυκίνης (και άλλων αντιμικροβιακών)

Εγγενής αντοχή	Μη διαπερατότητα εξώτερης μεμβράνης βακτηριακού κυττάρου (gram negatives)
Ενζυμική αδρανοποίηση	Παραγωγή νουκλεοτιδυλτρανσφερασών – γονίδιο <i>Inu(A)</i>
Τροποποίηση στόχου	Τροποποίηση ριβοσωμικής θέσης σύνδεσης (γονίδια <i>erm</i> – <i>erythromycin ribosome methylase</i>)
Μεταβολή εισόδου	Αντλίες ενεργητικής εκροής

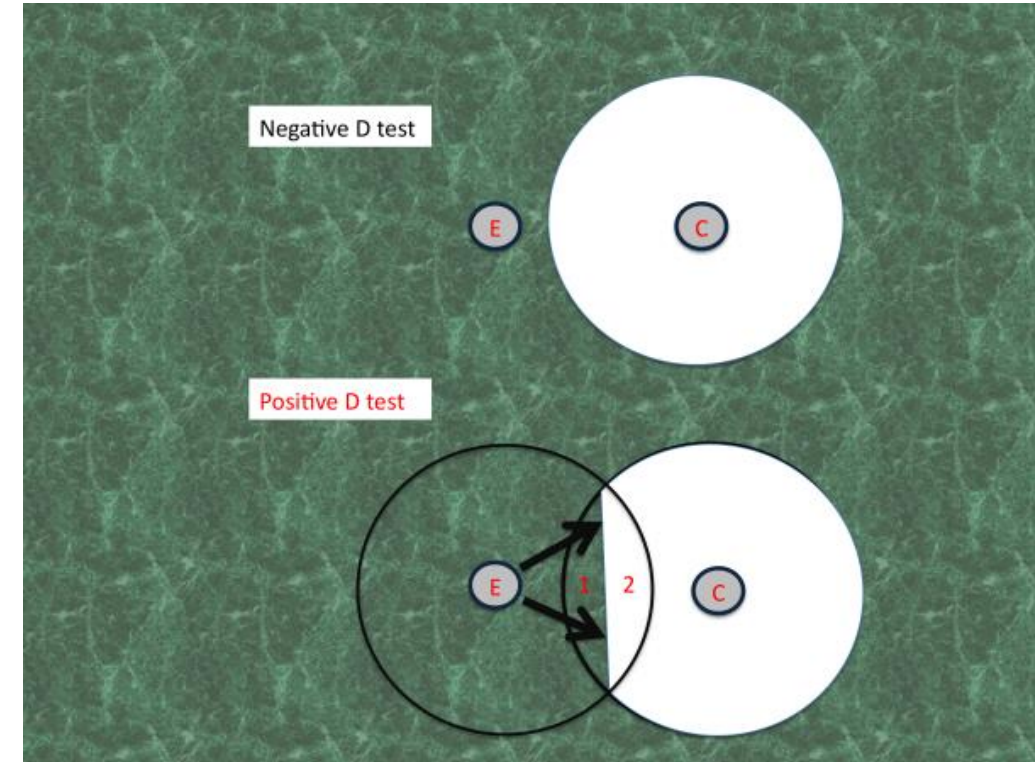


ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Μηχανισμοί αντοχής

ΠΡΟΣΟΧΗ!

- ***Staphylococcus aureus***:
Υπαρξη αντοχής στη πλειοψηφία MRSA στελεχών
- ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ αν ήδη υπάρχουσα σε Μακρολίδες (ερυθρομυκίνη)
- Γονίδιο *erm* → RNA μεθυλάση → Τροποποίηση θέσης σύνδεσης
- Ανάγκη διενέργειας D-test



ΑΠΟΦΥΓΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝ D-TEST ΘΕΤΙΚΟ!



Table 2
Antimicrobial resistance of *S. aureus* isolates from anterior nares of 62 nursing home residents.

Antimicrobial agents	All isolates N = 62	MRSA ^a N = 33	MSSA ^b N = 29
Penicillin	54 (87.1)	33 (100)	21 (72.4)
Oxacillin	33 (53.2)	33 (100)	0
Erythromycin	41 (66.1)	32 (97)	9 (31)
Clindamycin	38 (61.3)	32 (97)	6 (20.7)
Gentamicin	0	0	0
Tobramycin	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)
Levofloxacin	35 (56.5)	32 (97)	3 (10.3)
Moxifloxacin	34 (54.8)	31 (93.9)	3 (10.3)
Linezolid	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0
Vancomycin	0	0	0
Tetracycline	1 (1.6)	1 (3)	0
Tigecycline	0	0	0
Fusidic acid	11 (17.7)	11 (33.3)	0
Mupirocin	0	0	0
TMP-SMX ^c	0	0	0
Rifampicin	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0
Nitrofurantoin	0	0	0
MDR ^d	34 (54.8)	32 (97)	2 (6.9)

^a MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.

^b MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*.

^c TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

^d MDR: multidrug-resistant.

^e Minimal inhibitory concentration (MIC) values were interpreted by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S26 breakpoints for *S. aureus*.



The Evolving Epidemiology of Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Adults in Crete, Greece, 2009–2016

Table 3. *In vitro* activities of the antimicrobial agents tested against the 135 *Streptococcus pneumoniae* isolates

Antibiotic	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	S (%)	I (%)	R (%)
Penicillin	0.032	0.75	<0.016–4	65.2	27.4	7.4
Amoxicillin	0.032	2	0.016–64	90.4	5.9	3.7
Cefuroxime	0.047	2	0.016–12	80	6.7	13.3
Cefotaxime	0.047	0.75	<0.016–8	95.6	2.2	2.2
Cefepime	0.19	1	0.016–8	91.2	4.4	4.4
Imipenem	0.047	0.125	0.002–3	91.9	5.9	2.2
Meropenem	0.047	0.25	0.002–3	92.6	5.9	1.5
Erythromycin	0.064	≥256	0.016–≥256	69.6	-	30.4
Clindamycin	0.064	>256	0.016–>256	84.4	-	15.6
Ciprofloxacin	0.75	1	0.023–≥32	97.8	-	2.2
Levofloxacin	0.75	1	0.032–≥32	98.5	-	1.5
Moxifloxacin	0.125	0.19	0.016–≥32	98.5	-	1.5
Chloramphenicol	2	3	0.19–12	98.5	-	1.5
Tetracycline	0.25	32	0.047–≥256	83.7	-	16.3
TMP/SMX	0.094	2	0.012–≥32	83.7	8.9	7.4
Vancomycin	0.38	0.5	0.016–1	100	-	0.0
Linezolid	0.75	1	0.023–2	100	-	0.0
Quinupristin/dalfopristin	0.38	1	0.125–4	91.1	5.9	3
Tigecycline	0.047	0.25	0.016–1.5	99.3	-	0.7
Daptomycin	0.094	0.125	0.016–0.75	100	-	0.0

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ενδείξεις

- Βακτηραιμία
- Οστεομυελίτιδα
- Σηπτική αρθρίτιδα
- Λοιμώξεις δέρματος & μαλακών μορίων
- Αναερόβιος γάγγραινα (*Clostridium perfringens*)
- Χειρουργικές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού από αναερόβια παθογόνα

Δεύτερης γραμμής αγωγή σε:

- Στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα
- Ακμή (*Propionibacterium spp*)
- Αποστήματα οδόντων-γνάθου, προφύλαξη έναντι ενδοκαρδίτιδας
- Πνευμονία κοινότητας
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου



ΕΛΛΗΝΟΣΙΑ

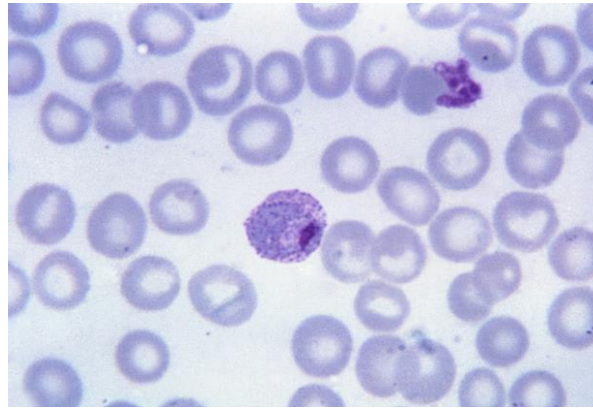
- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
(ενδοερυθροκυτταρικές μορφές)

Κινίνη & Κλινδαμυκίνη:

Θεραπεία εκλογής σε εγκύους 1^{ου} τριμήνου με ανεπίπλεκτη νόσο
Ισχυρή σύσταση, πτωχή τεκμηρίωση

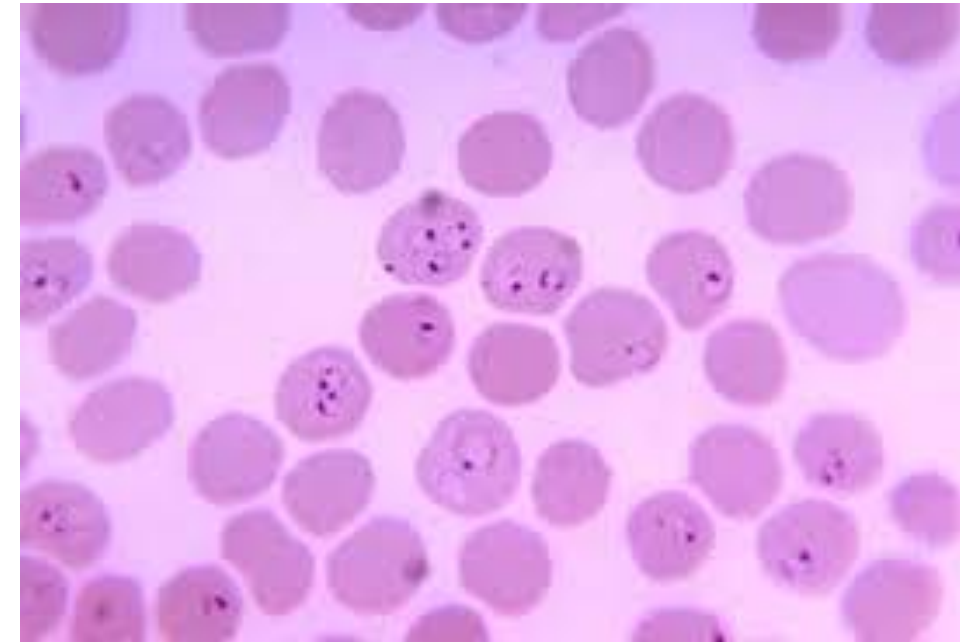
Κινίνη & Κλινδαμυκίνη:

Θεραπεία 3^{ης} γραμμής σε εγκύους 2^{ου} & 3^{ου} τριμήνου με ανεπίπλεκτη νόσο



ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ειδικές ενδείξεις





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ειδικές ενδείξεις

PCP

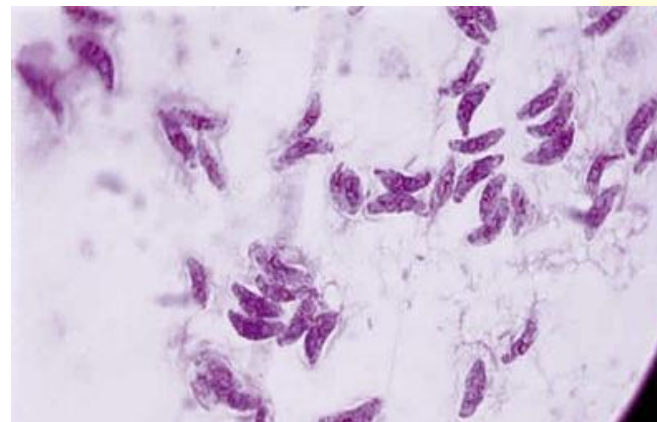
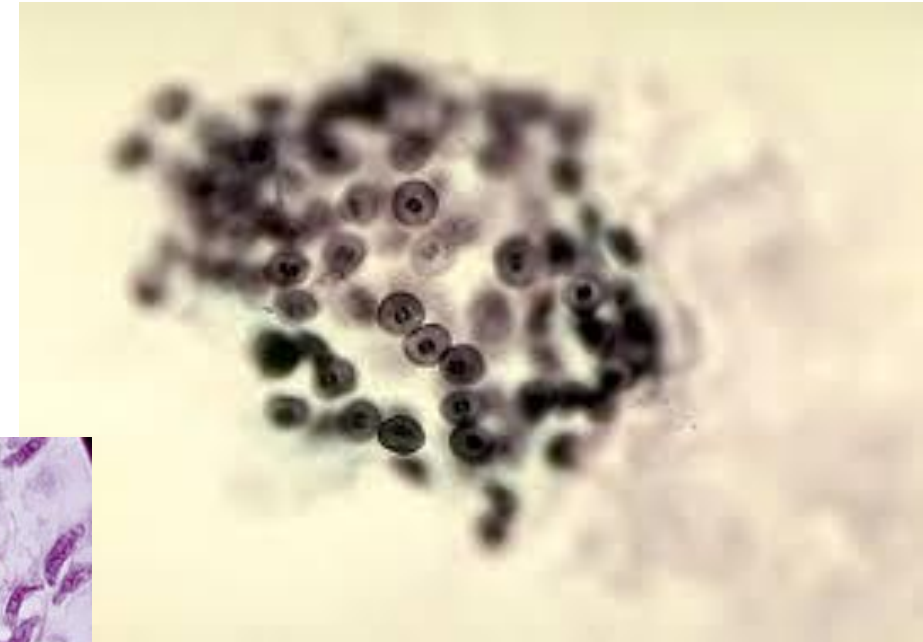
Pneumocystis jiroveci

- Αγωγή 3^{ης} γραμμής
- ΡΟ σε συνδυασμό με πριμακίνη

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Toxoplasma gondii

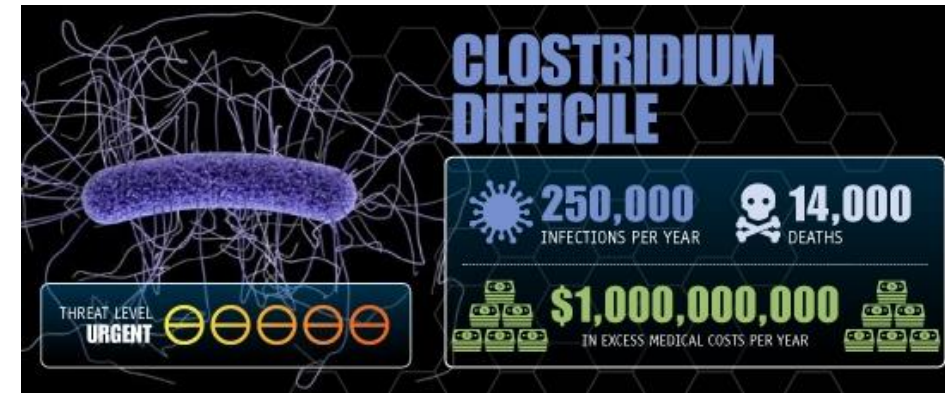
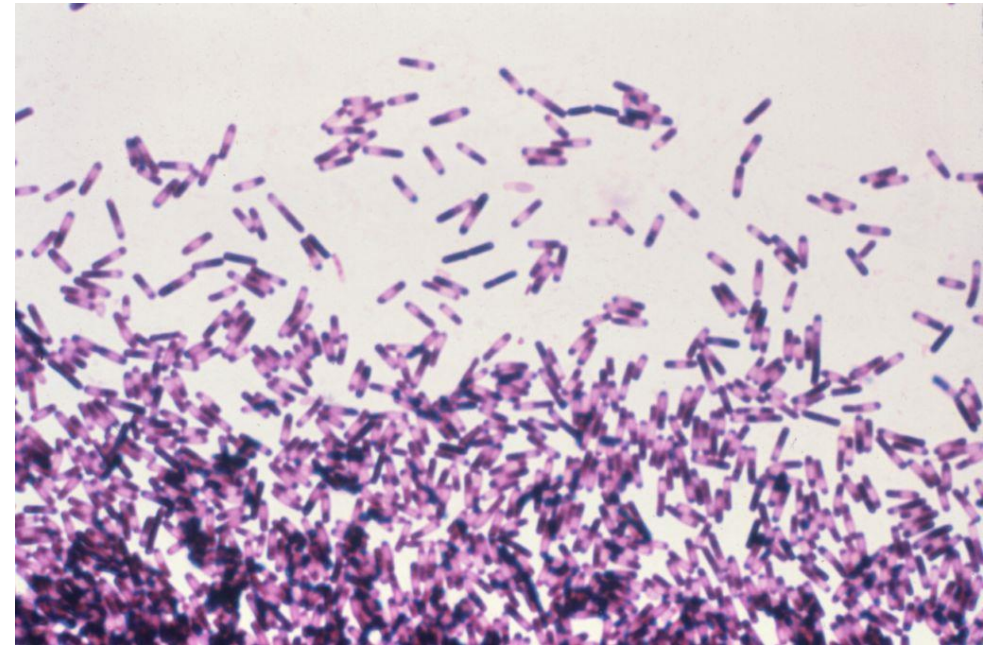
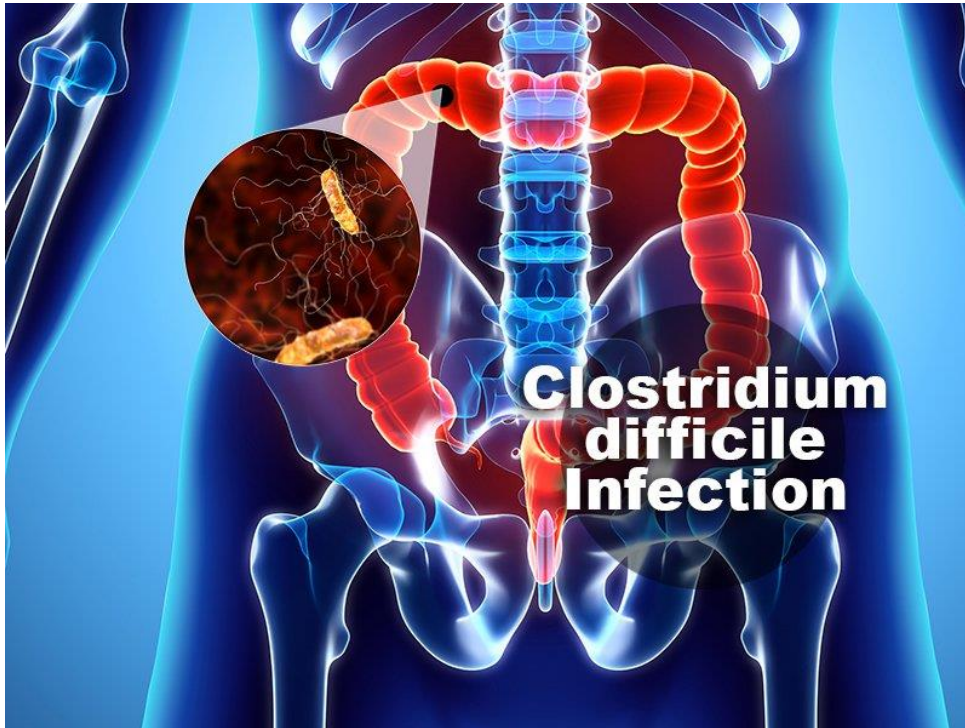
- Αγωγή 2^{ης} γραμμής
- Σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες





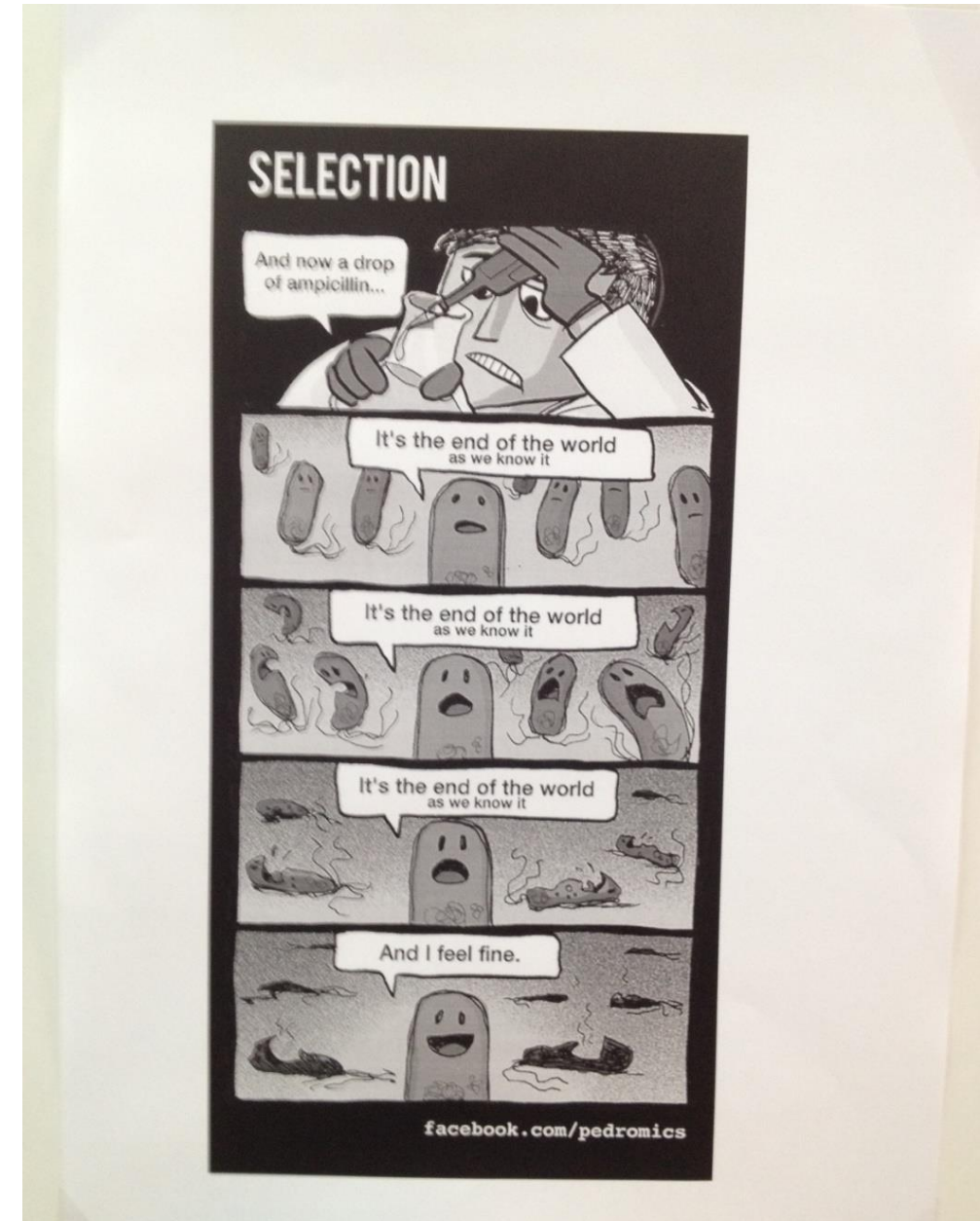
Clostridium difficile

- Gram + σπορογόνο αναερόβιο βακτήριο
- Ασυμπτωματικός αποικιστής πεπτικού:
 - 3%-8% υγιείς ενήλικες
 - 20%-25% νοσηλευόμενοι
 - έως 50% τρόφιμοι ιδρυμάτων
 - Υγιή νεογνά 15%-70%
- Παθογόνα στελέχη: ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΞΙΝΩΝ
 - Τοξίνη A (εκκριτική εντεροτοξίνη)
 - Τοξίνη B (κυτταροτοξική δράση)
- Επαγωγή μέσω χρήσης αντιβιοτικών...
- Επιπλέον παράγοντες κινδύνου: νοσηλεία, χειρουργικές επεμβάσεις, ηλικία >65 έτη

ΚΥΡΙΟΤΕΡΟ
ΑΙΤΙΟ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΜΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ



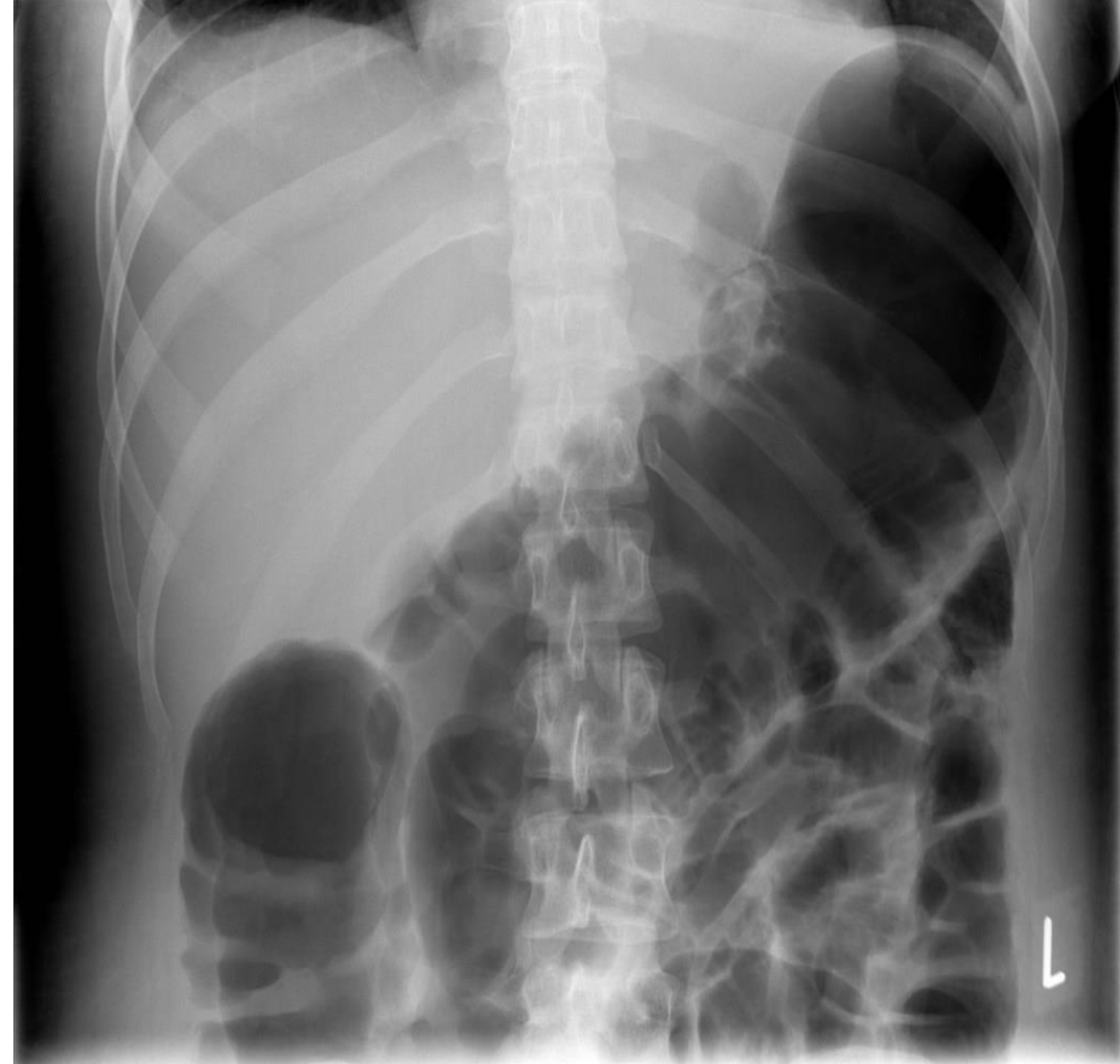
Clostridium difficile





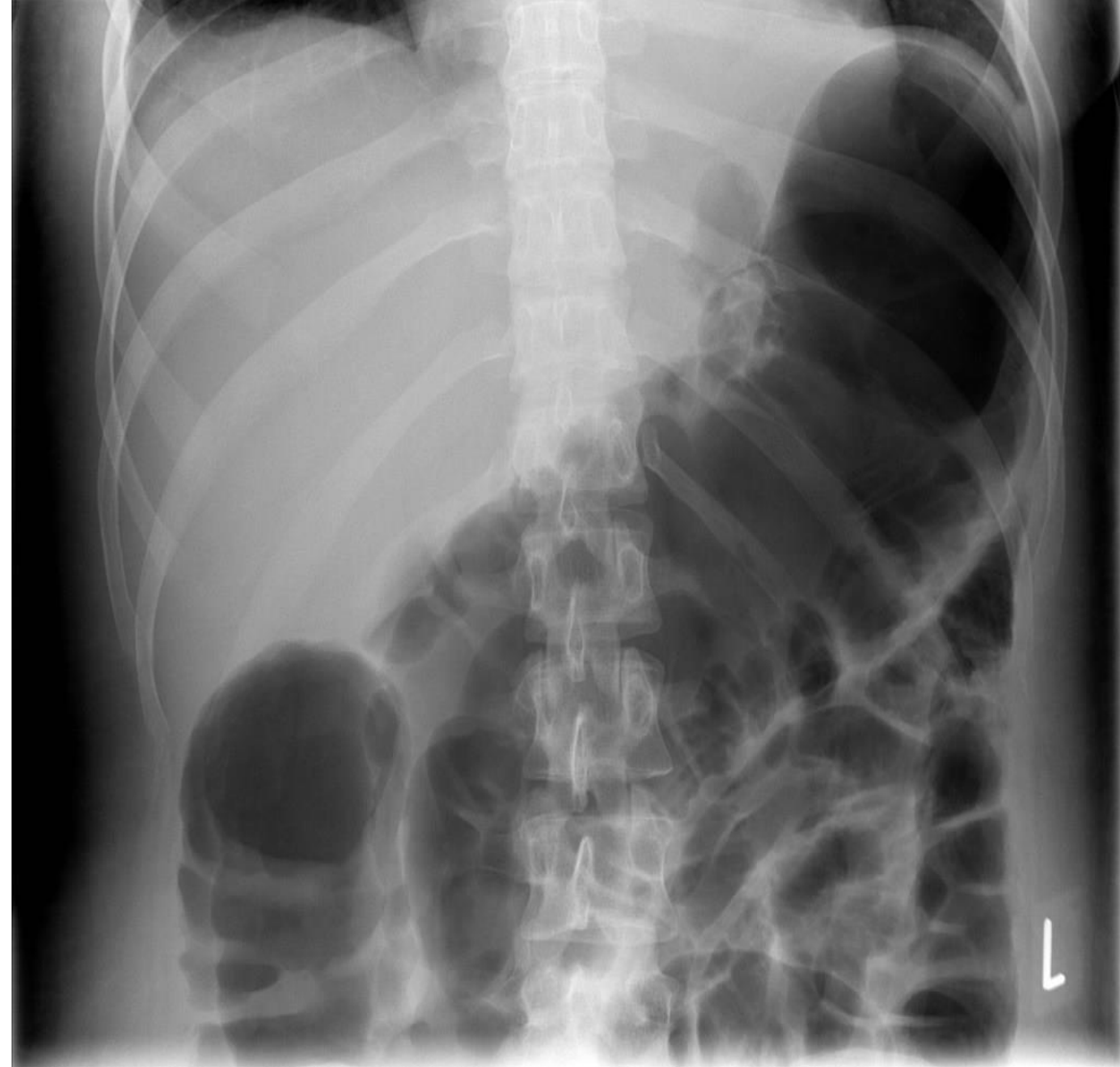
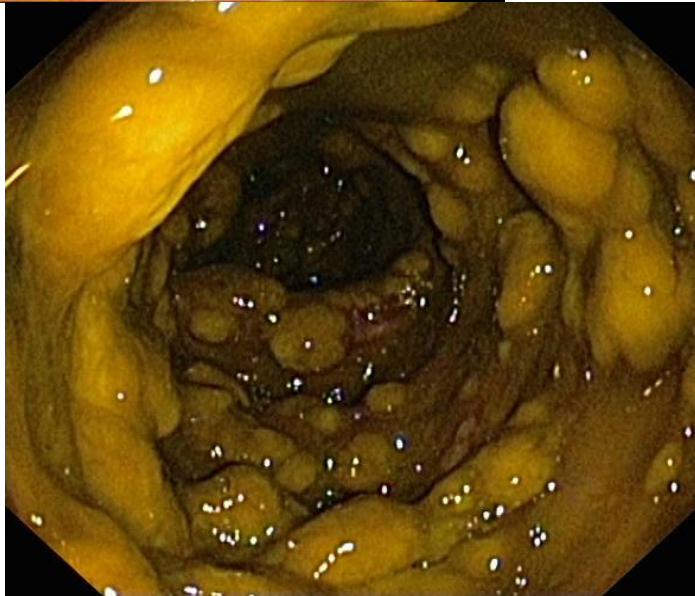
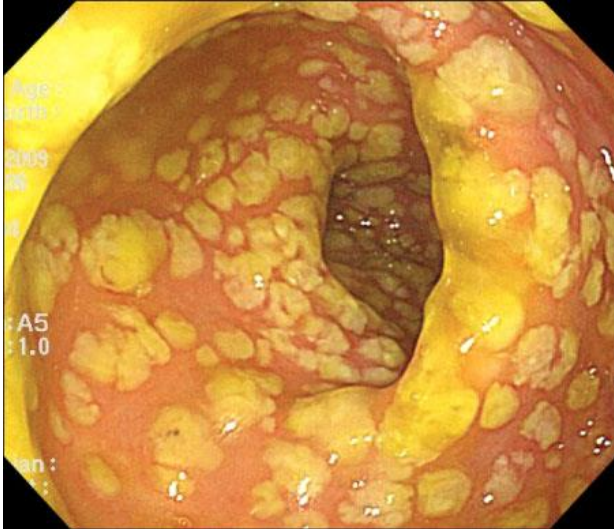
Clostridium difficile

- Ευρύ φάσμα κλινικού συνδρόμου
 - Ήπια-μέτρια διάρροια, συνοδό κοιλιακό άλγος
 - Κλινική εικόνα κολίτιδας – βαρύτερη φλεγμονώδης διάρροια
 - Κοιλιακή διάταση – περιτοναϊκός ερεθισμός
 - Πυρετός, ανορεξία, καταβολή, αφυδάτωση
 - Ακτινολογική εικόνα ειλεού
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ
 - Ρήξη εντέρου – ΘΑΝΑΤΟΣ





Clostridium difficile





ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

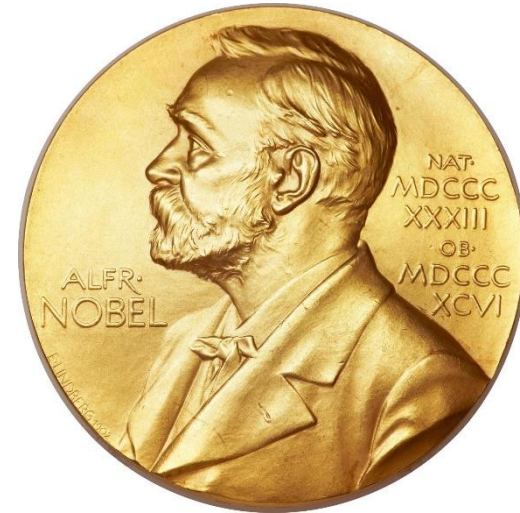
- Ναυτία
- Έμετοι
- Κοιλιακό άλγος
- Μεταλλική γεύση
- Τοπικές αντιδράσεις:
 - Κνησμός
 - Ξηροδερμία
 - Αποφολίδωση
 - Ερύθημα
 - Καύσος
- Φαρμακευτικός πυρετός
- Ηωσινοφιλία – Σύνδρομο DRESS
- Διαταραχή ηπατικής βιοχημίας
- Ακοκκιοκυτταραιμία
- Αζωθαιμία
- Άσηπτα αποστήματα
- Σύνδρομο Stevens-Johnson
- Αναφυλακτικό shock
- Καρδιακή ανακοπή (σε ταχεία IV έγχυση)



TAKE HOME MESSAGES

ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ/ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

- Το φάρμακο των «2 Νόμπελ»!
- Επιτυχής συνδυασμός 2 αντιμικροβιακών παρόμοιας δράσης και φαρμακοκινητικής
- Συνεργικός στόχος: αναστολή σύνθεσης φυλλικού οξέος και πουρινών (2 βήματα)
- Ευρύ φάσμα
- Πρακτικά αναντικατάστατο σε ειδικές λοιμώξεις (PCP, Νοκαρδίωση, Τοξοπλάσμωση)
- Ανάπτυξη αντοχής - ANΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ
- Σημαντικές αντενδείξεις





TAKE HOME MESSAGES

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

- Σύνδεση με υπομονάδα ριβοσώματος 50s → Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
- Gram θετικά και αναερόβια
- Ειδικά παθογόνα
- Επαγόμενη αντοχή, διενέργεια D-test
- Ηπατικός μεταβολισμός
- ΠΡΟΣΟΧΗ! **Clostridium difficile**



"The Nobel Prize is fine,
but the drugs I've
developed are rewards
in themselves."

-Gertrude B. Elion
Nobel Prize in Medicine, 1988

big
think

