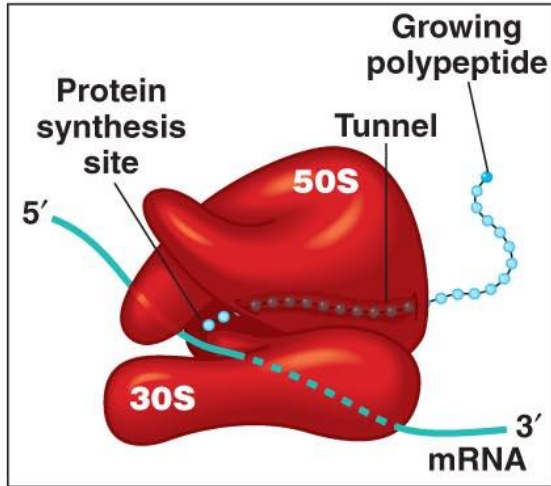
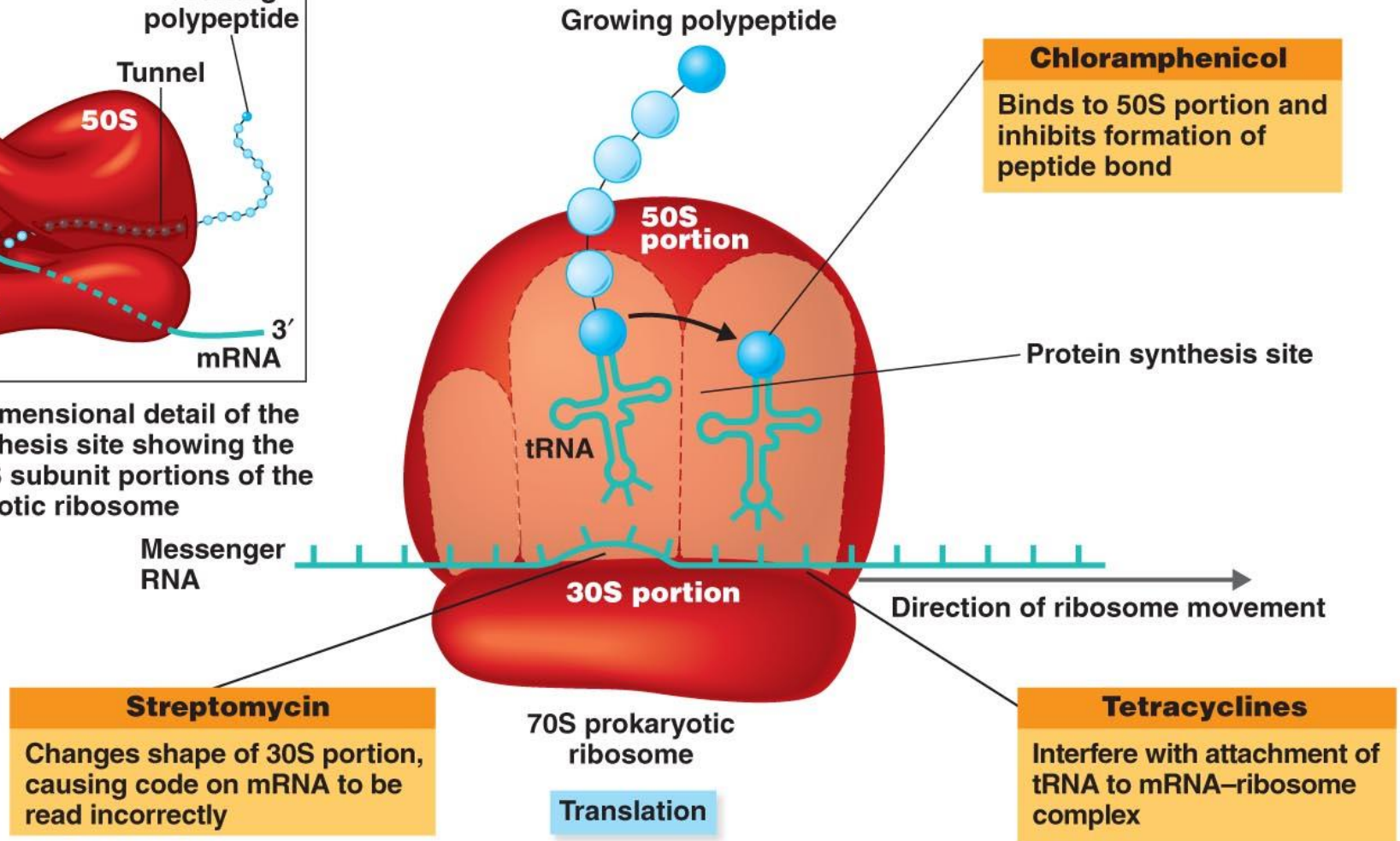


Inhibitori sinteze proteina

Inhibicija sinteze proteina



(a) Three-dimensional detail of the protein synthesis site showing the 30S and 50S subunit portions of the 70S prokaryotic ribosome



(b) Diagram indicating the different points at which chloramphenicol, the tetracyclines, and streptomycin exert their activities

Inhibicija sinteze proteina

- **30S podjedinica ribozoma**
 - Aminoglikozidi
 - Tetraciklini
- **50S podjedinica ribozoma**
 - Amfenikoli
 - Makrolidi, Ketolidi
 - Linkozamidi (Piranozidi)
 - Streptogramini
 - Oksazolidini

Ribozomi: mesto sinteze proteina

- Prokariotski ribozomi 70S
 - Velika subjedinica: 50 S
 - Mala subjedinica: 30 S
- Eukariotski ribozomi 80S
 - Velika subjedinica: 60 S
 - Mala subjedinica: 40S
- Razlike u strukturi između prokariotskih i eukariotskih ribozoma čine ovu grupu antibakterijskih lekova relativno selektivno toksičnim prema bakterijama

Aminoglikozidi

Aminoglikozidi

- Baktericidni
- streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin, amikacin, netilmicin, neomicin (lokalna primena)
- **Antibakterijski spektar** - mnoge G- i 1 G+ (staphylococcus) bakterija
- **Sinergistički efekat** – aminoglikozidi deluju sinergistički sa β -laktamskim antibioticima. β -laktamski antibiotici inhibišu sintezu ćelijskog zida i na taj način poboljšavaju prolazak aminoglikozida u bakterijsku ćeliju.

Aminoglikozidi

Farmakokinetika

- Slabo rastvorljivi u mastima, posledično slaba resorpcija nakon oralne primene
- **Parenteralna primena** neophodna za postizanje sistemskog efekta
- Ne prolaze u CNS
- Izlučuju se putem bubrega – kod bubrežne insuficijencije – toksične koncentracije

Aminoglikozidi

Rezistencija

- Bakterije sintetišu enzime koji razgrađuju lekove ili se usporava/smanjuje transport ovih lekova u bakterijsku ćeliju

Aminoglikozidi

- **Gentamicin** – najčešće korišćeni aminoglikozid - **Gram-negativni aerobi**, npr. *E.coli*, *Klebsiella*, *S. faecalis*, *Pseudomonas* i *Proteus spp.*
- Takođe u kombinaciji sa drugim antibioticima protiv *Staphylococcus aureus*

Aminoglikozidi

- **Tobramicin** – protiv Pseudomonas
- Neki od aminoglikozida npr. gentamicin se mogu koristiti i za lokalnu primenu – mast za oči/uši
- **Neomicin** – oralna upotreba za dekontaminaciju digestivnog trakta

Aminoglikozidi

Neželjena dejstva

- Nefrotoksičnost
- Ototoksičnost
- Neurotoksičnost – M gravis

Aminoglikozidi

Indikacije

- TBC (streptomycin), tularemija, bruceloza
- G-negativne: neonatalna sepsa, akutni pijelonefritis, komplikovane infekcije urinarnog trakt (pseudomonas), prostatitis, endokarditis, infekcije CNS
- Infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama

Koja od sledećih neželjenih dejstava su tipična za aminoglikozide?

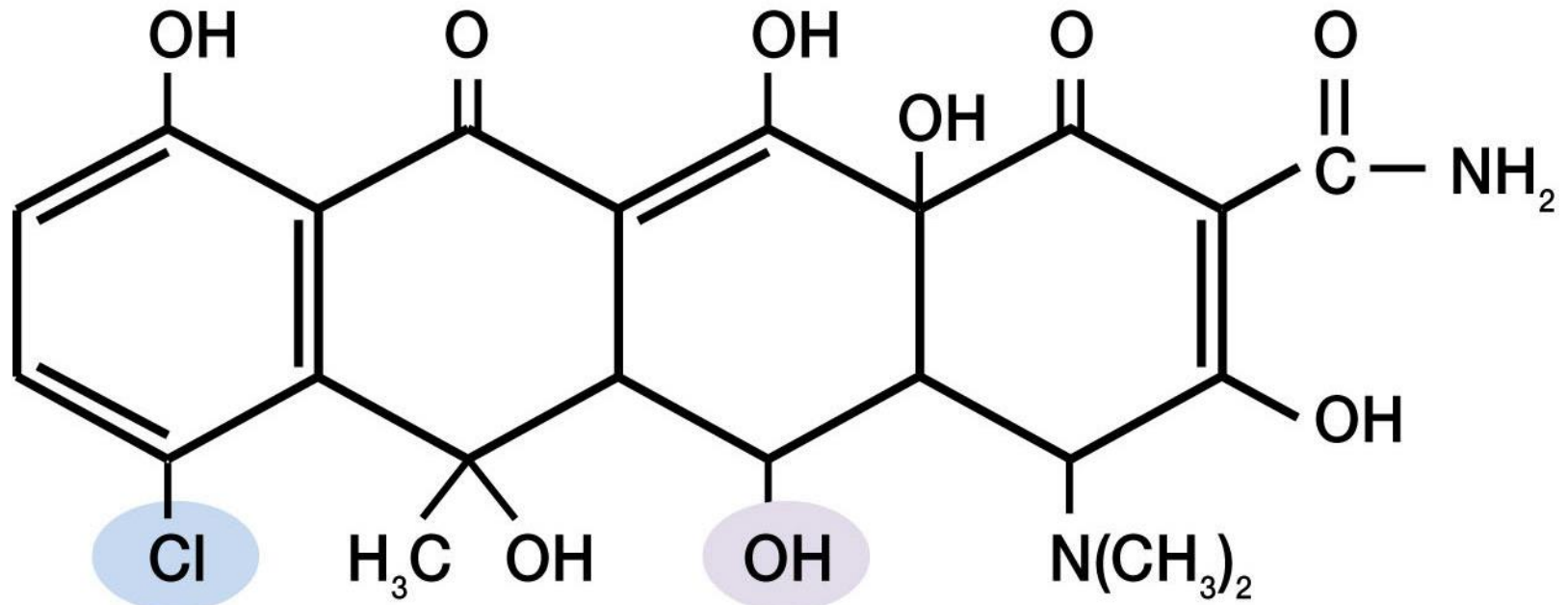
- a) Nefrotoksičnost
- b) Oftalmotoksičnost
- c) Ototoksičnost
- d) Hepatotoksičnost

Tetraciklini

Tetraciklini

- Tetraciklin, doksiciklin, minociklin...

Tetracycline (chlortetracycline, doxycycline)



Tetraciklini

Antibakterijska aktivnost:

- **Bakteriostatski** antibiotici širokog spektra dejstva
- G^+ i G^- aerobne i anaerobne bakterije, rikecija, hlamidija, mikoplazma, spirohete i neke protozoe
- Nisu efikasni protiv Enterococci, Proteus i Pseudomonas aeruginosa.
- **Rezistencija – uobičajena pojava**

Tetraciklini

Farmakokinetika:

- **Oralni** put davanja
- **Biološka raspoloživost varira usled interakcija sa hranom i lekovima**
- BR - 90 do 100% doksiciklin i minociklin, 58 - 77% ostali
- Hrana smanjuje biološku raspoloživost – nerastvorljivi helati - Ca^{++} , Al^{+++} , Mg^{++} ; mleko, antacidi, laksativi koji sadrže Mg^{++}
- Izbegavati primenu sa hranom

Tetraciklini

Farmakokinetika:

- Distribucija: raspoređuju se u većini tkiva i telesnih tečnosti – posebno se vezuju za Ca^{++} i talože u kostima i zubima
- Eliminacija: putem bubrega i jetre (žučni)
- Značajna **enterohepatička recirkulacija**

Tetraciklini

Indikacije:

- (1) Terapija prvog izbora u lečenju infekcija izazvanih rikecijama – npr Q groznica
- (2) Infekcije izazvane hlamidijom
- (3) Infekcije izazvane Mycoplasm-om
- (4) Infekcije izazvane spirohetama
- (5) bakterijske infekcije: terapija prvog izbora u lečenju kolere

Tetraciklini

Neželjena dejstva:

- (1) grčevi, mučnina, povraćanje, osećaj pečenja u git-u
- (2) Smeđa prebojenost i deformiteti u rastućim zubima i kostima
(kontraindikovana je primena tokom trudnoće i kod dece mlađe od 12 godina)
- (3) hepatotoksičnost – naročito kod trudnica i pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem jetre

Tetraciklini

Neželjena dejstva:

- (4) fotosenzitivnost
- (5) vrtoglavica, mučnina...

Na biološku raspoloživost tetraciklina utiče:

- a) Čaj
- b) Kafa
- c) Meso
- d) Mlečni proizvodi
- e) Slatkiši

Amfenikoli

Hloramfenikol

- Inhibiše bakterijsku sintezu proteina -
bakteriostatik
- Dobro se resorbuje i raspoređuje unutar organizma – prolazi u CNS
- Metaboliše se glukuronidacijom u jetri
- Efikasan antibiotik širokog spektra dejstva -
ograničena upotreba zbog ozbiljne toksičnosti

Hloramfenikol

Antibakterijski spektar:

- Širok spektar - G⁺ i G⁻ bakterije, rikecije, spirohete, hlamidija, mikoplazma
- Glavna indikacija – bakterijski meningitis uzrokovan *Haemophilus influenzae* ili *Neisseria meningitidis* ili ako je uzročnik nepoznat
- Koristi se i kod lečenja infekcija uzrokovanih *Rickettsia* (tifus).

Hloramfenikol

Neželjena dejstva:

- (1) aplastična anemija
- (2) sindrom sive bebe
- (3) reverzibilna, dozno zavisna hematološka neželjena dejstva

Iako je hloramfenikol efikasan antibakterijski lek njegova upotreba je ograničena usled:

- a) Male biološke raspoloživosti
- b) Ozbiljne toksičnosti
- c) Ograničenog antibakterijskog spektra
- d) Interakcija sa drugim lekovima
- e) Interakcija sa hranom

Makrolidi

Makrolidi

- **Baktericidi ili bakteriostatici** – zavisi od koncentracije leka i vrste bakterije
- eritromicin, klaritromicin, azitromicin, spiramicin
- **Antibakterijski spektar** – Gram+ bakterije (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. Pneumoniae*), , *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* (intracelularne bakterije)

Makrolidi

Eritromicin baza

- Nepotpuna resorpcija iz creva, osetljiv na HCL – obložene tablete ili u obliku estara (stearat, etil sukcinat)
- Dobro se raspoređuje – ne ulazi u CNS
- Poluvreme izlučivanja – oko 1.6 h

Makrolidi

Klaritromicin

- Otporan na HCl
- Dobro se raspoređuje – ne ulazi u CNS
- Poluvreme izlučivanja - 3 – 7 h

Prednosti u odnosu na eritromicin

- Manje neželjenih dejstava iz GIT-a
- Reda primena - 2x na dan

Makrolidi

Azitromicin

- Brza resorpcija iz GIT-a
- Dobra raspodela (odlična prodor u tkiva), ne ulazi u CNS
- Poluvreme izlučivanja – oko 3 dana!!!
- **Prednost u odnosu na eritromicin i klaritromicin**
- Doziranje 1x na dan
- Ne utiče na metabolički kapacitet jetre – ne inhibiše citohrom P- 450

Indikacije za upotrebu

Eritromicin

1. Alternativna terapija kod pacijenata alergičnih na penicilin (Staph. aureus, S. pyogens, S.pneumoniae or T.pallidum)
2. Difteria & veliki kašalj – terapija izbora
3. Legionarska bolest – terapija izbora
4. Pneumonia (M. pneumoniae) – deca
5. Chlamydia trachomatis

Indikacije za upotrebu

Klaritromicin

1. Pharyngitis / tonsilitis
2. Otitis, sinusitis
3. Antibakterijska terapija u lečenje peptičkog ulkusa (H. pylori)

Azitromicin

1. Pharyngitis/ tonsilitis (S. pyogenes)
2. Otitis, sinusitis (Staph. Aureus & H. influenzae)
3. Nekomplikovane genitalne infekcije izazvane hlamidijom

Makrolidi

Neželjene reakcije

- Mučnina, povraćanje, abdominalni bol, dijareja
- Alergijske reakcije – urtikarija, blag osip kože

Linkozamidi (Piranozidi)

Klindamicin

- Klindamicin – sličan eritromicinu **po mehanizmu aktivnosti i antibakterijskom spektru**
- **Bakteriostatik**
- Dobro se resorbuje, dobro se raspoređuje u većinu tkiva, ne ulazi u CNS
- Posebno efikasan za sistemske infekcije izazvane *S. aureus* (npr. osteomyelitis – dobro prodire u kost) i anaerobnim bakterijama.

Klindamicin

Neželjena dejstva

- Dijareja - uobičajena
- Superinfekcija izazvana *Clostridium difficile* uzrokuje pojavu pseudomembranoznog kolitisa

Sindrom sive bebe je neželjeno dejstvo koje se dovodi u vezu sa upotrebom:

- a) Tetraciklina
- b) Amfenikola
- c) Makrolida
- d) Linkozamida
- e) Aminoglikozida

U slučaju postojanja alergije na peniciline bezbedna zamena su lekovi iz grupe:

- a) Tetraciklina
- b) Amfenikola
- c) Makrolida
- d) Linkozamida
- e) Aminoglikozida