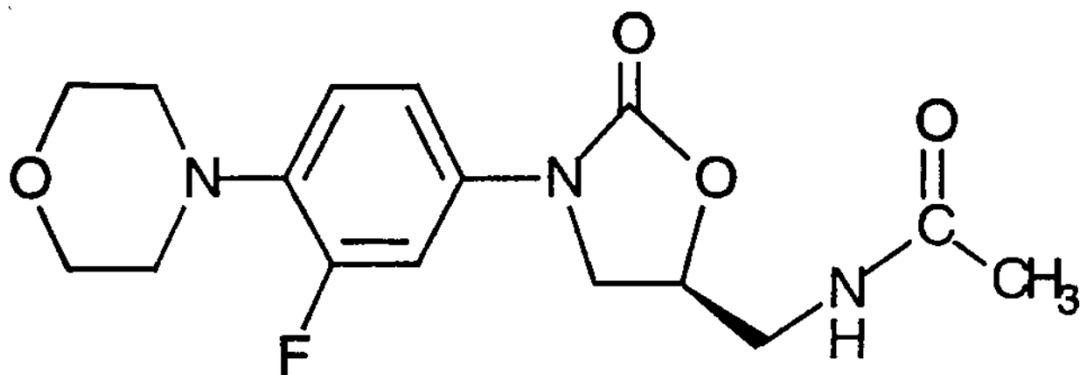


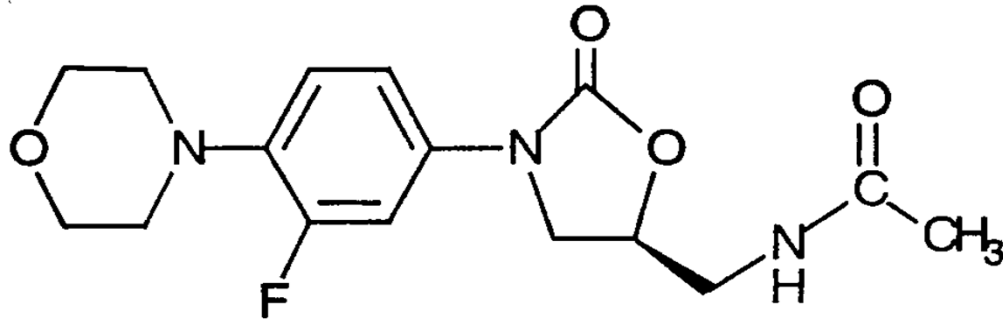


# Linezolid



Jiří Beneš  
Infekční klinika 3. LF UK  
Nemocnice Na Bulovce, Praha

# Linezolid



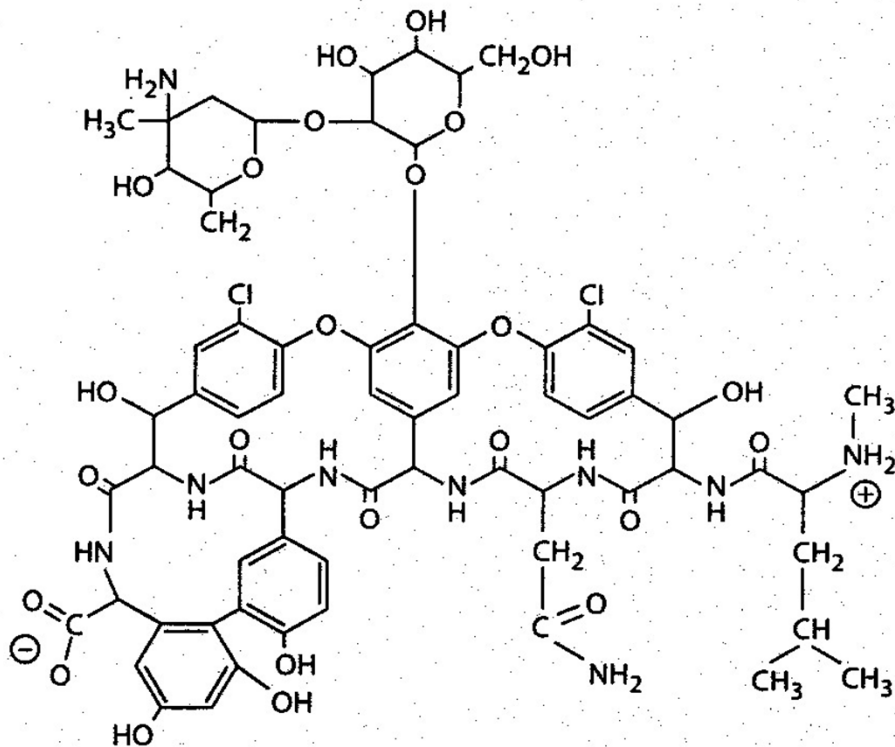
malá molekula  
polární i nepolární část  
rozpuštěnost, průnik

chemoterapeutikum  
oxazolidinon

licence 2000 US, 2001 GB

brání tvorbě iniciačního  
komplexu ribozomu

účinek:  $t > MIC$



# LNZ – spektrum účinku

---

## Aerobně rostoucí, MIC<sub>90</sub> ≤4 mg/l:

- *Staphylococcus aureus*, MRSA
- koaguláza-neg. stafylokoky
- *Streptococcus pneumoniae*
- streptokoky A, B, C, G
- viridující streptokoky
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
  
- *Corynebacterium* spp.
- *Listeria monocytogenes*
- *Bacillus anthracis*
  
- *Pasteurella multocida*

## Anaerobně rostoucí, MIC<sub>90</sub> ≤4 mg/l:

- *Actinomyces* spp.
- *Bifidobacterium* spp.
- *Clostridium* spp.  
    *C. difficile*: MIC 2-16 mg/l
- *Eubacterium* spp.
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Propionibacterium* spp.
- *Bacteroides fragilis*
- *Fusobacterium* spp.
- *Prevotella* spp.

## Ostatní bakterie, MIC<sub>90</sub> ≤4 mg/l:

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *M. kansasii*, *marinum*, *ulcerans*
- *Nocardia* spp.

# LNZ – farmakokinetika

---

**Vstřebávání:** dostupnost  $\approx 100\%$ , p.o. = i.v.  
není závislost na příjmu potravy

**Distribuce:** 40-50 l (CTV; průnik do buněk)  
vazba na albumin  $\approx 30\%$

**Koncentrace v plasmě:**  $c_{\max}$  15-21 mg/l,  $c_{\min}$  3,5-6 mg/l

**Poločas:** 5-7 hod

**Metabolizace:** cca 70 %, neenzymaticky  
metabolity jsou neaktivní  
metabolizace u dětí > mužů > žen

**Vylučování:** ledvinami 80 % (LNZ i metabolity),  
stolicí 10 % (metabolity)

**Renální insuf.:** LNZ stejně,  $\uparrow$  metabolity

(po HD  $\downarrow$  LNZ o 30 %;; CVVH, CVVHD ještě větší pokles;; metabolity  $\uparrow$ ?)

# LNZ – průnik do tkání

---

Respirační trakt:	alv. tekutina	415 %
	sputum	140 %
	slina	120 %
	bronch. sliznice	79 %
	makrofágy	71 %
Pojiva:	tekutina puchýře	104 %
	sval	94 %
	kost	60 %
Ostatní:	mozkomíšní mok	70 % (zánět)

Značné inter-individuální rozdíly !

*Honeybourne D, et al. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1431-4*

*Saralaya D. et al. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 325-8.*

*Conte JE, Jr, et al. Antimicrob. Agents Chemother 2002; 46, 1475-1480.*

*Gee T, et al. Antimicrob. Agents Chemother 2001; 45, 1843-1846.*

*Lovering AC, et al. J Antimicrob Chemother 2002; 50, 73-77.*

# LNZ – indikace (studie)

---

- infekce kůže a měkkých tkání (vč. MRSA)
- komunitní pneumonie (*S. pyogenes*)
- nozokomiální pneumonie (MRSA)
- infekce kostí a kloubů (vč. protézových)
- infekce u diabetické nohy
- bakterémie, katérové infekce
- infekční endokarditida
- hnisavá meningitida (*S. pyogenes*, *L. monocytogenes*,  
ev. pooperační – *S. epidermidis*)
- TBC, mykobakteriόza, nokardiόza

*Kucers' Use of Antibiotics, 6<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold, 2010.*

# LNZ – nežádoucí účinky

---

- **nespecifické** (cefalea, nauzea, průjem, kandidóza, ..)
- **inhibice ribozomů v mitochondriích**  
(individuální, kumulativní (28 dnů!), vesměs reverzibilní)
  - hematotoxicita: anémie, trombocytopenie, pancytopenie
  - neurotoxicita: periferní nn., n. opticus
  - hepatotoxicita: ↑ laktát, ↑ ALT, cholestáza
- **slabá, neselektivní, reverzibilní inhibice MAO**  
(serotonergní > adrenergní > dopaminergní):  
křeče, agitovanost, palpitace, zmatenost až kóma, třesy, pocení, horečka, hyperreflexie, ..)  
Interakce: tricyklická antidepresiva, inhibitory MAO, amfetamin, kokain a taneční drogy apod.

# LNZ – dávkování

---

600 mg po 12 hodinách, i.v., p.o.

Platí dle SPC pro všechny pacienty - ?  
interindividuální variabilita

Popáleniny, sepse, ICU:  $\uparrow V_d$  a současně  $\downarrow t_{1/2}$

*Hallam MJ, Allen JM, James SE et al. Potential subtherapeutic linezolid and meropenem antibiotic concentrations in a patient with severe burns and sepsis. J Burn Care Res 2010; 31: 207–9.*

*Buenger C, Plock N, Dehghanyar P et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2455–63.*

děti do 12 let: 10 mg/kg po 8 hodinách

nezralí novorozenci do 7 dní: 10 mg/kg po 12 hod.

gravidním a kojícím ženám nepodávat



# LNZ – kombinace s ATB

---

Obvykle indiference nebo rozporné údaje.

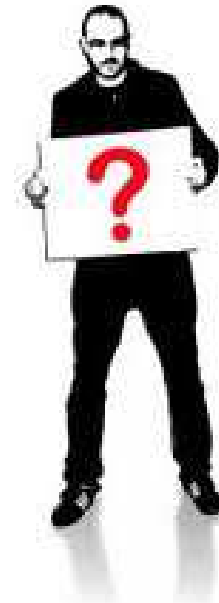
*In vitro:*

synergismus: ?

adice: AMG, RIF

indiference: beta-laktamy

spíše antagonismus: VAN, FQ



*In vivo:*

RIF snižuje vstřebávání LNZ z GIT (P-glykoprotein)

# Závěry I.

---

- úzkospektré ATB (jen pro Gram+)
- bakteriostatické, ale výborný průnik
- inhibice proteosyntézy (a to i při  $c \ll \text{MIC}$ !)

## **Indikace** (výhody proti KLI, PEN/OXA, VAN)

- infekce kůže a měkkých tkání (vč. MRSA)
- infekce kostí a kloubů (vč. protézových)
- stafylokoková pneumonie (vč. MRSA)
- infekce toxigenními kmeny *S. aureus* (PVL, TSST-1)
- plynatá sněť, antrax
- (v kombinaci:) MDR-TBC, mykobakterióza

# Závěry II.

---

- úzkospektré ATB (jen pro Gram+)
- bakteriostatické, ale výborný průnik
- inhibice proteosyntézy (a to i při  $c \ll \text{MIC}$ !)

**Sporné indikace** (bakteriostatické působení →  
nedostatečná spolehlivost léčby)

- těžká sepse (Gram+)
- infekční endokarditida
- purulentní meningitida (*S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*)
- febrilní neutropenie
- infekce diabetické nohy
- endoftalmitida

# Závěry III.

---

- interindividuální rozdíly tkáňových koncentrací
- interindividuální rozdíly v nástupu NÚ
- některé infekce je potřeba léčit déle než 28 dnů
  
- dávkování 2x 600 mg (ale existují výjimky)
- doba podávání může překročit 28 dnů

*Prugger V, et al. Treatment with linezolid and rifampicin for 18 months for recurrent infection of a megaprosthesis in a patient with Ewing's sarcoma. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 628-30.*

Preskripční limity:

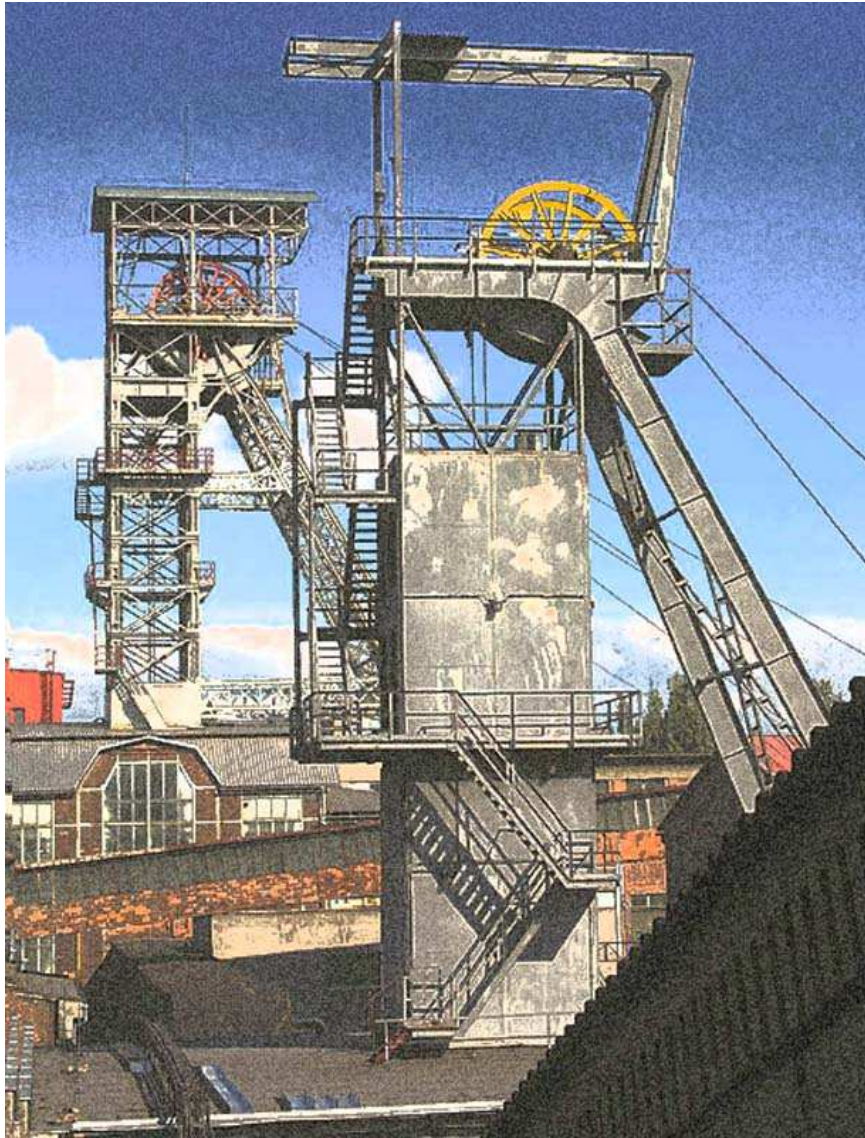
Linezolid je stále považován za velmi drahé ATB.

Orální formu nelze předepsat na ambulantní léčbu.

Jediný orální lék proti MRSA je COT ( $\pm$ RIF).



děkuji za pozornost



děkuji za pozornost