

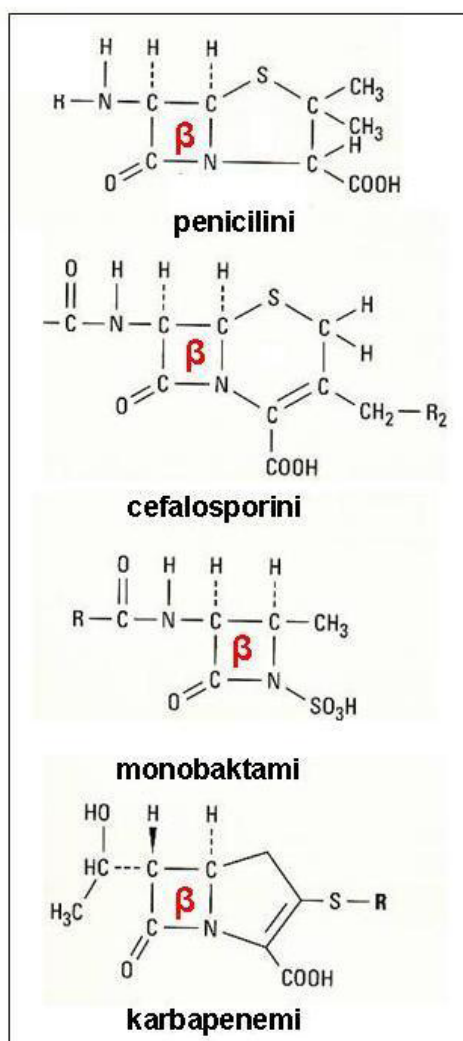
BETA-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI (I)

Penicilini

Autori: **prof. dr. sc. Melita Šalković-Petrišić**,
prof. dr. sc. Vlasta Bradamante, Katedra za farmakologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

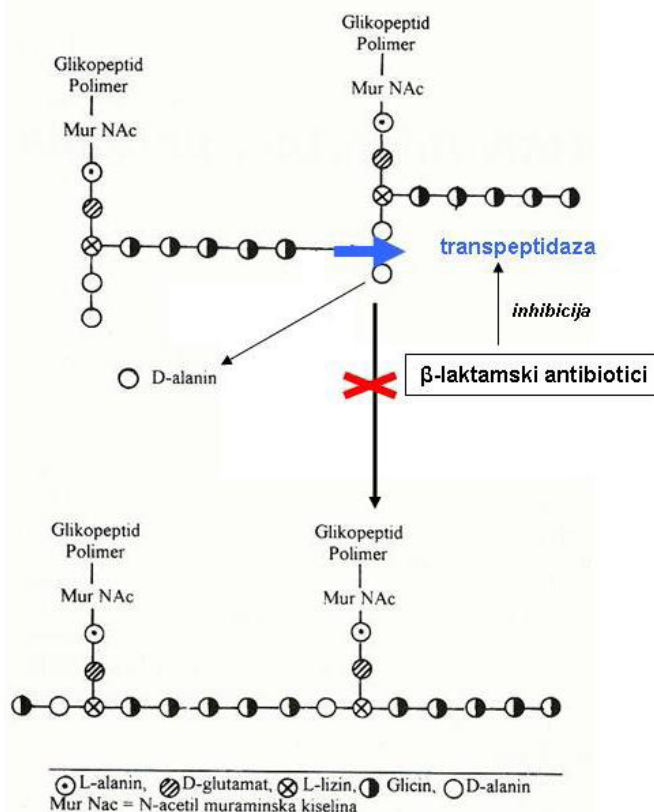
Beta-laktamski antibiotici dobili su ime po jedinstvenom četveročlanom β -laktamskom prstenu koji je sastavni dio njihove kemijske strukture (Slika 1). Osim sličnosti u kemijskoj građi, β -laktamski antibiotici imaju isti mehanizam djelovanja te sličnosti u farmakološkim i imunološkim obilježjima. Ovoj, terapijski izrazito važnoj, i klinički jednoj od najčešće korištenih skupina antibiotika pripadaju penicilini, cefalosporini, karbapenemi i monobaktami, a uz njih se obično navode i inhibitori β -laktamaza (klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam) koji imaju β -laktamsku strukturu ali im je antibakterijsko djelovanje vrlo slabo.

Slika 1. Shematski prikaz predstavnika β -laktamskih antibiotika.



MEHANIZAM DJELOVANJA

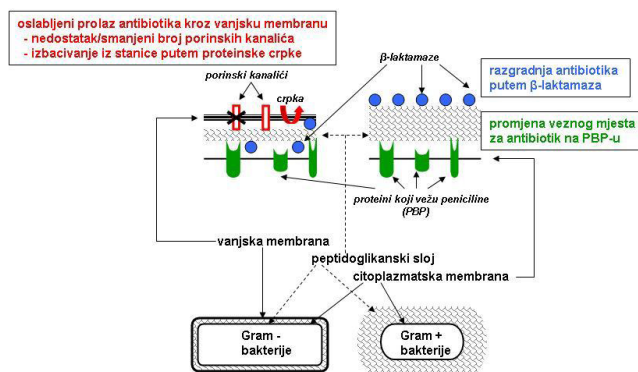
Beta-laktamski antibiotici djeluju baktericidno, a načelno se smatra da je osnovni mehanizam njihovog baktericidnog učinka inhibicija sinteze bakterijskog staničnog zida (Slika 2).



Slika 2. Inhibicija sinteze peptidoglikana iz staničnog zida bakterija pomoću β -laktamskih antibiotika

Gram-pozitivne i gram-negativne bakterije u svojoj građi imaju sloj umreženih polimera peptidoglikanskih lanaca, koji je u gram-pozitivnih bakterija puno deblji (debljine 50-100 molekula), a u gram-negativnih bakterija prilično tanak (1-2 molekule) (vidi Sliku 3).

MEHANIZMI REZISTENCIJE NA PENICILINE I CEFALOSPORINE



Slika 3. Mehanizmi rezistencije na peniciline i cefalosporine.

Zajedno s vanjskom membranom, peptidoglikanski sloj čini stanični zid koji u potpunosti obavlja citoplazmatsku membranu bakterijske stanice, osiguravajući njenu čvrstoću, sprečavajući lizu stanice pri visokom osmotskom tlaku te daje stanici oblik. Neophodan je za normalan rast i razvoj bakterija, a nema ga u stanicama životinjskog i humanog podrijetla. Glavne komponente

peptidoglikana su polisaharidi, u kojima se izmjenjuju N-acetilglukozamin i N-acetilmuraminska kiselina, i pentapeptid koji se pričvršćuje za N-acetilmuraminsku kiselinu, a završava d-alanil – d-alanin aminokiselinskim ostatcima. Nastajanje i ugradnja pojedinih dijelova peptidoglikana odvija se kroz 3 faze i veliki broj enzimatskih reakcija, a β -laktamski antibiotici djeluju na samom kraju ovog niza. U reakciji transpeptidacije koja se dešava izvan citoplazmatske membrane, pentapeptid pričvršćen za N-acetilmuraminsku kiselinu jednog polisaharidnog lanca veže se za isti takav peptid susjednog lanca, otpuštajući pri tom terminalni aminokiselinski ostatak (d-alanin). Reakciju posreduju transpeptidaze koje pripadaju proteinima koji vežu penicilin (*penicillin-binding proteins*, PBP). β -laktamski antibiotici su strukturni analozi d-alanil – d-alanin formacije i kovalentno se vežu za aktivno mjesto PBP-a, inhibirajući time reakciju transpeptidacije u posljednjoj fazi nastajanja staničnog zida. Postoji nekoliko vrsta PBP-a koje se razlikuju po afinitetu vezanja β -laktamskih antibiotika te po svojim dodatnim ulogama, osiguravanju štapičastog oblika bakterije, sprečavanju lize i formiranju septuma. β -laktamski antibiotici postižu baktericidan učinak istovremenom inaktivacijom više različitih vrsta PBP-a i njima posredovanih procesa, djelujući u staničnom ciklusu selektivno na fazu aktivnog rasta i sinteze staničnog zida te dodatno aktivacijom autolitičkih enzima. Mikroorganizmi koji nemaju ovaj stanični zid (npr. *Mycoplasma*) ili zbog metaboličke neaktivnosti ne sintetiziraju peptidoglikane, nisu osjetljivi na -laktamske antibiotike.

REZISTENCIJA

U kliničkoj praksi važna su četiri mehanizma bakterijske rezistencije na β -laktamske antibiotike (Slika 3).

1) Najčešće se radi o **inaktivaciji antibiotika putem bakterijskih enzima β -laktamaza** koje cijepaju β -laktamski prsten, dovode do brze hidrolize te gubitka strukturnog integriteta molekule antibiotika, a time i njegove antibakterijske aktivnosti. Prema slijedu i podudarnosti aminokiselina i molekularnoj strukturi (tzv. *Ambler* klasifikacija), postoje četiri vrste β -laktamaza; tipovi A, C i D su vrsta PBP-a male molekularne mase koje ne sudjeluju u sintezi staničnog zida, dok su β -laktamaze tipa B strukturno različite od PBP-a (tzv. metalo- β -laktamaze). β -laktamaze se razlikuju i prema svojoj specifičnosti za inaktivaciju pojedinih vrsta β -laktamskih antibiotika, pa one sa specifičnom aktivnosti nazivamo penicilinazama, cefalosporinazama ili karbapenemazama. Klinički su najznačajnije β -laktamaze tipa A (uglavnom penicilinaze, a pripadaju mu i β -laktamaze sa spektrom proširenim prema cefalosporinima i karbapenemima /ESBL, od engl. *extended-spectrum β -lactamases*), sve ih inhibira klavulanska kiselina i tazobaktam) i tipa C (cefalosporinaze koje klavulanska kiselina ne inhibira.). β -laktamaze tipa B (metalo- β -laktamaze) su enzimi s najširim spektrom koji mogu hidrolizirati sve β -laktamske antibiotike osim monobaktama (aztreonama), a obzirom na njihovu strukturu, inhibiraju ih kelirajuće tvari. Gram-pozitivne bakterije općenito proizvode velike količine β -laktamaza koje se nalaze s vanjske strane staničnog zida, a većina njih su penicilinaze. Za ovu vrstu bakterija, to je najčešći mehanizma nastanka bakterijske rezistencije. U gram-negativnim bakterijama, β -laktamaze se u relativno malim količinama nalaze u periplazmatskom prostoru uglavnom između citoplazmatske membrane i staničnog zida, upravo na strateški važnom mjestu gdje zaštićuju PBP-ove kako se na njih ne bi vezali β -laktamski antibiotici. Nespecifične su obzirom na vrstu β -laktamskih antibiotika koje razgrađuju.

2) Gram-negativne bakterije koje ne luče β -laktamaze mogu biti rezistentne zbog **ne mogućnosti ili smanjenog prolaza antibiotika kroz vanjsku nepropusnu membranu bakterijske stanice** koja se nalazi s vanjske strane staničnog zida (a nema je u gram-pozitivnih bakterija). β -laktamski antibiotici prolaze ovu vanjsku membranu kroz porinske kanaliće u membrani, čije odsustvo (*Pseudomonas aeruginosa*) ili smanjeni broj može značajno smanjiti ulaz β -laktamskih antibiotika i dolazak na mjesto njihovog djelovanja (PBP) u gram-negativnih bakterija. Ovaj je način obično ipak nedovoljan za nastajanje rezistencije ukoliko nije praćen još nekim drugim mehanizmom. Ampicilin, amoksicilin i većina cefalosporina brzo prolazi kroz porinske kanaliće *E. coli* (brže nego penicilin G).

3) Moguće je da se nakon prolaska kroz vanjsku membranu i dolaska do periplazmatskog prostora β -laktamski **antibiotik brzo izbacuje natrag kroz vanjsku membranu putem membranske proteinske crpke**. To je naročito značajno kod *Pseudomonas aeruginosa*, te kod *E. coli* i *Neisseria gonorrhoeae*, posebno ako je kombinirano s drugim mehanizmima rezistencije (nedostatak porina, razgradnja putem β -laktamaza) koji zajedno bitno smanjuju količinu antibiotika dostupnu za vezanje na PBP-ove.

4) Rezistencija može nastati također u slučaju kad je zbog strukturnih promjene PBP-a **smanjen afinitet PBP-a za vezanje β -laktamskih antibiotika**, što može biti posljedica mutacije gena za PBP (penicilin-rezistentni pneumokoki, *Neisseria spp.*) ili prisutnosti PBP-a velike molekularne mase koji imaju izuzetno mali afinitet za vezanje ovih antibiotika (metacilin-rezistentni stafilocoki, *Streptococcus pneumoniae*). Zbog slabog afiniteta ovakvi PBP-i ne vežu β -laktamske antibiotike, osim u slučaju visokih koncentracija antibiotika koje se obično ne postižu uobičajenom kliničkom primjenom.

Čimbenici koji mogu utjecati na djelovanje β -laktamskih antibiotika

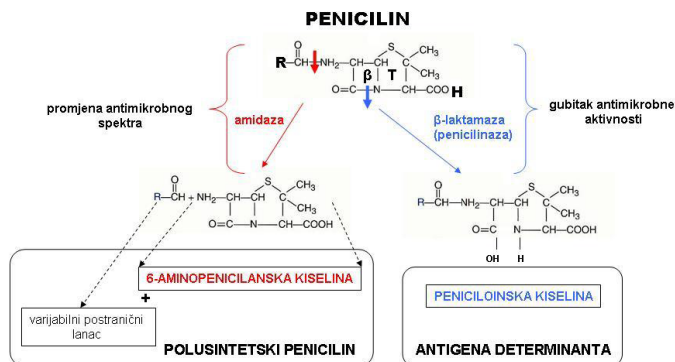
Osim specifične osjetljivosti pojedinih uzročnika i mogućeg razvoja rezistencije, na aktivnost β -laktamskih antibiotika utječe brojnost bakterija (gustoća bakterijske populacije) i starost infekcije. Naime, u velikoj populaciji bakterija veća je mogućnost postojanja rezistentnih mikroorganizama i prisutnost veće količine β -laktamaza koje inaktiviraju antibiotik. Što infekcija dulje traje prije no što započne terapija β -laktamskim antibioticima, sve je manje bakterija u fazi intenzivnog rasta i dijeljenja, a sve više u stacionarnoj fazi u kojoj nema sinteze peptidoglikana, pa su β -laktamski antibiotici u toj fazi nedjelotvorni. Prisutnost gnoja, niske vrijednosti pH i kisika nemaju neki bitan učinak na djelotvornost β -laktamskih antibiotika. Bakterije smještene unutar humane stanice zaštićene su od djelovanja β -laktamskih antibiotika koji su polarne molekule pa ne prodiru dobro u stanicu.

PENICILINI

Slučajnim opažanjem spriječenog rasta bakterija u prisutnosti plijesni iz roda *Penicillium notatum* i *Penicillium chrisogenum*, 1928. g. Alexander Fleming otkrio je penicilin, nakon čega je proteklo prilično vremena do rutinske proizvodnje penicilina u farmaceutskoj industriji. Penicilini su danas jedni od najvažnijih antibiotika koji se odlikuju snažnim antimikrobnim djelovanjem uz vrlo malu izravnu toksičnost i relativno veliku terapijsku širinu, zbog čega su lijekovi prvog izbora u infekcijama uzrokovanim osjetljivim uzročnicima.

Kemijska građa i svojstva penicilina

Penicilin je u vodi netopljiva, slaba organska kiselina, derivat 6-aminopenicilanske kiseline, koja sadrži dva prstena, četveročlani β -laktamski i peteročlani tiazolidinski prsten (Slika 4).



Slika 4. Građa (β -laktamski i tiazolidinski /T/prsten) i razgradnja molekule penicilina.

β -laktamski prsten nosi sekundarnu amino grupu (RNH-), čija je zamjena postraničnim lancima različite kemijske strukture na položaju R, odgovorna za **antibakterijski spektar i farmakodinamska obilježja** penicilina. Enzim amidaza cijepa peptidnu vezu i odvaja postranične lance od 6-aminopenicilanske kiseline, koja je zapravo osnova prirodnih penicilina (penicilin G) i mora biti strukturno cjelovita i sadržavati oba, nepocijepana prstena, jer samo takva ima biološku aktivnost. Ona je također ishodišna tvar za dobivanje polusintetskih penicilina. Nasuprot cijepanju molekule putem amidaze, djelovanjem β -laktamaza dolazi do hidrolize i cijepanja β -laktamskog prstena, pri čemu nastaje peniciloinska kiselina koja nema antibakterijsku aktivnost ali ima ulogu u nastajanju alergijskih reakcija na peniciline.

Tiazolidinski prsten sadrži karboksilnu skupinu ($-\text{COOH}$) u kojoj se vodik može zamijeniti drugim ionima. Ova supstitucija vodika mijenja **fizikalno-kemijska i farmakokinetička svojstva** penicilina, posebno njihovu topljivost u vodi, način primjene te brzinu apsorpcije. Zamjenom vodika natrijem dobiva se dobro topiva sol (kristalinični penicilin G) koja se brzo apsorbira, a može se primijeniti intravenski. Supstitucija vodika s organskim bazama, prokainom ili benzatinom, stvara soli koje nisu topljive u vodi, te se u obliku suspenzija primjenjuju u intramuskularnim injekcijama kao depo preparati jer se penicilin iz njih otpušta vrlo sporo i dugotrajno.

Način određivanja i izražavanja aktivnosti penicilina

Način određivanja aktivnosti penicilina ovisi o tome radi li se o prirodnim ili polusintetskim penicilinima. **Prirodni penicilini**, od kojih je **najpoznatiji penicilin G**, dobivaju se fermentacijom odgovarajućih plijesni, pri čemu se stvaraju i neki drugi penicilini (penicilin V, X i K), a zbog ovih primjesa potrebna je biološka standardizacija i određivanje aktivnosti pomoću **internacionalnih jedinica** koje se mogu preračunati u težinske jedinice. Kristalinični natrij-penicilin G sadrži približno 1600 jedinica po miligramu (1 jedinica = 0,6 μ ; 1 milijun jedinica penicilina = 0,6 g). **Polusintetskim penicilinima** se aktivnost ne izražava u internacionalnim jedinicama, već je doza izražena samo težinski, u **miligramima ili gramima**.

Za izražavanje djelotvornosti antibiotika, pa tako i penicilina, koristi se pojam tzv. **minimalne inhibitorne koncentracije (MIC)**, odnosno najniže koncentracije antibiotika koja će spriječiti rast mikroorganizama. Obično se izražava u $\mu\text{g/ml}$. MIC vrijednost je klinički važna za određivanje osjetljivosti uzročnika na određeni antibiotik, određivanje doze te praćenje djelotvornosti, odnosno rezistencije na taj antibiotik tijekom terapije. Što je MIC vrijednost za određeni mikroorganizam niža, antibiotik je djelotvorniji, odnosno, uzročnik je osjetljiviji. Važno je, stoga, da antibiotik nakon apsorpcije postigne serumsku koncentraciju koja je barem 2 puta (poželjno 2-3 puta) veća od MIC vrijednosti, određene *in vitro* (terapijska koncentracija). Drugo je pitanje da li se takva koncentracija antibiotika obzirom na njegove farmakokinetičke značajke i terapijsku širinu može ili smije postići na mjestu infekcije, tj. mjestu djelovanja antibiotika (npr. začahureni apsces, ili u slučaju antibiotika uske terapijske širine).

Štetna djelovanja zajednička svim penicilinima

Jedan od razloga zašto se penicilini preferiraju nad drugim antibioticima u liječenju infekcija osjetljivim uzročnicima je njihova vrlo mala izravna toksičnost. Najčešće nuspojave penicilinske terapije su **reakcije preosjetljivosti**, a istovremeno, od lijekova općenito, penicilini najčešće uzrokuju reakcije preosjetljivosti. Imunogena svojstva povezana su s cijepanjem β -laktamskog prstena i nastajanjem peniciloil formacije koja je glavna determinanta imunogenosti. Pojam glavne determinante odnosi se na učestalost kojom se formiraju protutijela na ovaj haptent, ali ne određuju ozbiljnost alergijske reakcije. Za nastajanje reakcije preosjetljivost važne su i druge, tzv. sporedne (engl. *minor*) determinante, koje su odgovorne za nastajanje anafilaktičke reakcije. Reakcije preosjetljivosti mogu nastati pri bilo kojem načinu primjene i na bilo koju vrstu penicilina, a ukupna učestalost im se kreće od 0,7 - 10 %. Zbog velike strukturne sličnosti same penicilinske jezgre, među različitim vrstama penicilina postoji ukrižena preosjetljivost. Međutim, kemijska jezgra cefalosporina u dovoljnoj je mjeri različita od jezgre penicilina, da pojedine osobe s alergijom na penicilin dobro podnose cefalosporine i mogu dobivati cefalosporinsku terapiju za osjetljive uzročnike. Učestalost ukrižene alergije između ove dvije grupe beta-laktamskih antibiotika kreće se između 5-10%. Ipak, smatra se da se bolesnicima s anafilaksom na penicilin u povijesti bolesti, ne smiju davati niti cefalosporini. Ponekad alergijske reakcije mogu nastati i nakon prve primjene lijeka jer je prvi kontakt s penicilinom prošao neprimijećeno (npr. u hrani, obično životinjskog podrijetla prethodno tretiranoj antibioticima, ili u dojenčadi putem majčinog mlijeka u kojem se penicilin izlučuje u malim količinama). Premda su alergijske reakcije na peniciline česte, prema nekim referentnim izvorima, u svega 10% slučajeva doći će do ponovne alergijske reakcije pri sljedećoj primjeni penicilina. Unatoč tome, ipak se osobama s alergijskom reakcijom na penicilin u anamnezi, preporuča propisati drugu vrstu antibiotika sa sličnim antimikrobnim spektrom. Mogući su različiti oblici reakcija preosjetljivosti (od najučestalijih prema rjeđima); makulopapularni osip, urtikarija, vrućica, bronhospazam, vaskulitis, serumska bolest, eksofolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i anafilaksa. Najteži su simptomi anafilakse koja može završiti smrtnim ishodom (anafilaktički šok, angioneurotski edem), a učestalost ove alergijske reakcije kreće se između 0,004-0,04%. Hematološka toksičnost je rijetka, neutropenija je moguća gotovo kod svih vrsta penicilina, a mehanizam nastanka nije jasan. Nefrotoksičnost

je kod penicilina načelno rijetka, varijabilna i reverzibilna, od mogućnosti nastanka alergijskog angitisa do intersticijalnog nefritisa kod meticilina koji se više zbog toga ne koristi. Zbog mogućnosti nastanka alergijske reakcije težeg oblika nakon lokalne primjene, lokalni se pripravci penicilina ne proizvode, a **lokalna primjena penicilina na kožu i sluznice te udisanjem aerosola, smatra se stručnom pogreškom (tzv. vitium artis).**

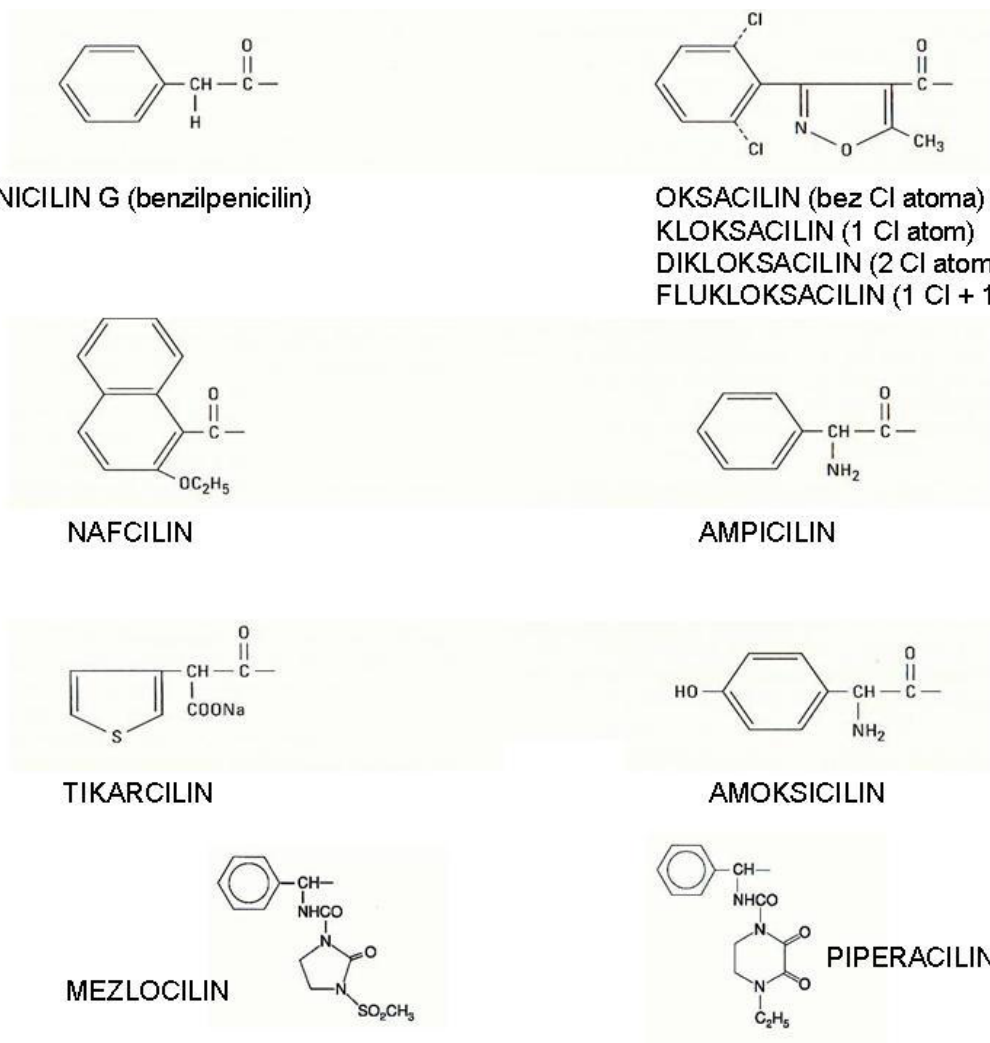
Svi oralno primijenjeni penicilini mogu dovesti do *poremećaja normalne crijevne flore* te eventualnog, antibioticima uzrokovanog kolitisa s *Clostridium difficile*. Gubitak normalne crijevne flore dovodi do kolonizacije s rezistentnim gram-negativnim bacilima ili gljivicama (*Candida*). Zbog izlučivanja visokih koncentracija nepromijenjenog penicilina mokraćom, kao sekundarna infekcija moguća je i vaginalna kandidijaza.

Ostale nuspojave koje se češće javljaju uz pojedine penicilinske antibiotike navedene su dalje u tekstu.

Skupine penicilina

Obzirom na kemijsku strukturu postraničnog lanca koji se veže za 6-aminopenicilansku jezgru (na R položaj, vidi Kemijska građa i svojstva penicilina), penicilini se dijele u tri osnovne skupine, a neke od njih dalje u podskupine, koje se međusobno razlikuju primarno po svom antimikrobnom spektru:

Slika 5



Građa nekih čestih penicilina

1. Penicilini s klasičnim uskim spektrom (penicilin G, prokain-penicilin G, benzatin-penicilin G, penicilin V).

2. Penicilini djelotvorni protiv stafilokoka koji produciraju β -laktamazu (nafcilin, kloksacilin, dikloksacilin, flukloksacilin).

3. Penicilini proširenog spektra djelotvorni protiv gram-negativnih mikroorganizama

a) aminopenicilini: ampicilin i amoksicilin

b) karboksipenicilini: karbenicilin indanil natrij i tikarcilin

c) ureidopenicilini: azlocilin i piperacilin

1. Penicilini s klasičnim uskim spektrom djelovanja

U ovu skupinu spadaju prirodni penicilini, od kojih je glavni penicilin G (benzilpenicilin). Obzirom na spomenute supstitucije vodika u karboksilnoj skupini tiazolidinskog prstena, tu spadaju i derivati penicilina G – natrijeva i kalijeva sol, fenoksimetilni derivati (penicilin V) fenoksimetilpenicilin i benzatinfenoksimetilpenicilin, te prokain-penicilin G i benzatin-penicilin G.

U Hrvatskoj su trenutno odobreni pripravci penicilina G (benzilpenicilin), penicilina V (benzatin-fenoksimetilpenicilin) i depo pripravak kombinacije benzilpenicilin+prokain-penicilin (tzv. bipenicilin) (Tablica 1).

Tablica 1

Vrsta penicilina	Generičko ime	Tvorničko ime
Penicilini s klasičnim uskim spektrom		
penicilin G	benzilpenicilin	*
penicilin G	benzatinbenzil-penicilin	*
penicilin V	benzatin-fenoksimetilpenicilin	SILAPEN
penicilin G	benzilpenicilin prokainpenicilin (depo-bipenicilin)	*
Antistafilokokni penicilini otporni na penicilinaze		
	kloksacilin	*
Penicilini s proširenim spektrom djelovanja prema gram-negativnim uzročnicima		
aminopenicilini	amoksicilin	ALMACIN, AMOKSICILIN, AMOXIL, OSPAMOX
	ampicilin+sulbaktam	*
	amoksicilin+klavulanska kiselina	AMOKSIKLAV, AUGMENTIN, BETAKLAV, BETAKLAV DUO, KLAVOCIN, KLAVOCIN BID, KLAVAX BID
ureidopenicilini	piperacilin+tazobaktam	TAZOCIN

* Premda se ovi lijekovi nalaze na Listi odobrenih lijekova od strane HZZO, u ovom ih trenutku u Hrvatskoj nema ali se po potrebi mogu uvesti bilo koji generički lijekovi koji sadrže ove peniciline kao glavnu djelatnu tvar (stoga zaštićeno ime nije unaprijed određeno). Naime, suglasnost za ovu vrstu uvoza daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode prema prethodnoj suglasnosti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi i spada u grupu „Suglasnost za uvoz gotovog lijeka za koji nije dano odobrenje za stavljanje u promet u RH za slučaj elementarnih nepogoda i drugih izvanrednih stanja“.

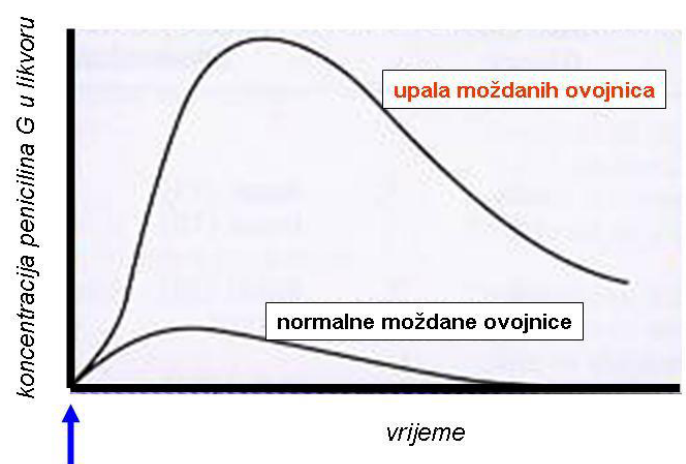
ANTIMIKROBNI SPEKTAR

Prirodni penicilini djelotvorni su protiv gram-pozitivnih bakterija koje ne luče β -laktamaze (protiv streptokoka MIC približno 0,005-0,02 $\mu\text{g/ml}$), protiv anaerobnih bakterija (npr. *Clostridium spp.* /MIC 0,5 $\mu\text{g/ml}$), ali ne protiv *Bacteroides fragilis* /MIC 32 0,5 $\mu\text{g/ml}$), djelotvorni su također protiv spiroheta *Treponema palidum* (uzročnik sifilisa), zatim protiv *Borrelia burgdorferi* (uzročnik Lyme-ove bolesti koju prenose krpelji) te određenih sojeva gram-negativnih koka (*Neisseria spp.*). Na osjetljive gram-pozitivne mikroorganizme prirodni penicilini djeluju učinkovitije od polusintetskih penicilina (npr. za *S. pyogenes* penicilin G ima MIC 0,005, a ampicilin 0,02 $\mu\text{g/ml}$). Hidrolizira ih penicilinaza i nedjelotvorni su protiv stafilokoka koju stvaraju (MIC 32 $\mu\text{g/ml}$).

FARMAKOKINETIKA

Najviše farmakokinetičkih podataka dostupno je za prirodne peniciline koji su stoga najdetaljnije opisani, a veći dio sličan je i ostalim penicilinima (distribucija u organizmu, izlučivanje uglavnom u nemetaboliziranom obliku, za većinu izlučivanje dominantno putem urina i to sekrecijom u tubulima koja se može inhibirati putem probenecida) te su kod polusintetskih penicilina izdvojena samo ona farmakokinetička obilježja koja se na neki način razlikuju od onih zajedničkih svim penicilinima.

Slika 6



i.m. primjena penicilina G

Promjene u propusnosti krvno-moždane barijere za penicilin u upali

Apsorpcija nakon **oralne primjene** nije uvijek ista, ovisi o vrsti penicilina i njegovoj stabilnosti u kiselom mediju želuca te adsorpciji na proteine u hrani. Penicilin V je stabilniji u

kiselom mediju te se bolje apsorbira od penicilina G nakon oralne primjene. U slučaju promjene pH želuca, apsorpcija ovih penicilina može se promijeniti, što je uočeno u starije populacije u koje se stvara sve manje želučane kiseline zbog čega sa starošću u želucu imaju pH >2 i stoga bolju apsorpciju penicilina G. **Hrana adsorbira prirodne peniciline te tako smanjuje i usporava njihovu apsorpciju te su maksimalne vrijednosti u krvi (C_{max}) niže ukoliko se ovi antibiotici uzimaju s hranom.** To je razlog zašto se oralno primijenjeni prirodni penicilini moraju uzimati 1-2 sata prije ili poslije obroka. Zbog navedene stabilnosti u kiselom mediju, klinički se od prirodnih penicilina oralno primjenjuju samo fenoksimetilni derivati (penicilin V). Njihova je apsorpcija ipak varijabilna pa se oralni pripravci uglavnom primjenjuju samo pri liječenju lakših infekcija s osjetljivim uzročnicima. Nakon oralne doze penicilina V od 500 mg, C_{max} se postiže nakon 1-2 sata, a kreće se oko 3 µg/ml, što upućuje na postizanje koncentracija koje imaju terapijski učinak prema osjetljivim uzročnicima prema kojima su MIC vrijednosti višestruko niže od 3 µg/ml (npr. *S. pyogenes*). Za usporedbu, oralna doza penicilina G od 400 000 IU (koja odgovara dozi penicilina G od 250 mg) postiže puno niže vrijednosti C_{max} od 0,3 µg/ml, upravo zbog razgradnje pri niskom pH želučanog soka. Apsorpcija penicilina G nakon **intramuskularne primjene** je brza i C_{max} se postiže za 15-30 minuta, ali se zbog lokalne iritacije i boli na mjestu intramuskularne injekcije, posebno pri visokim dozama, intravenska primjena preferira nad intramuskularnom. Međutim, primjenjuju se **intramuskularni depo** preparati prirodnih penicilina u obliku suspenzija s teško topljivim solima, prokain-penicilin G i benzatin-penicilin G. Ova dva pripravka imaju produženu apsorpciju zbog čega postižu puno niže koncentracije u krvi od **intravenski** primijenjenog penicilina G, ali one su još uvijek u rasponu terapijskih za određene osjetljive mikroorganizme i zadržavaju se takvima kroz nekoliko dana nakon samo jedne injekcije. Doza od 300 000 IU prokain-penicilina G postiže nakon 1-3 sata C_{max} od 0,9 µg/ml, koja nakon 2 dana pada na vrijednosti od 0,03 µg/ml, ali se pri dvostrukoj dozi postižu nešto više vrijednosti koje imaju terapijski učinak kroz nekoliko dana. Obzirom da prokain ima određeno anestetsko djelovanje, intramuskularne depo injekcije prokain-penicilina G nisu bolne, a smatra se da je lokalni anestetski učinak benzatina sličan. Pri primjeni doze od 1 200 000 IU benzatin-penicilina G, terapijske koncentracije se zadržavaju 3-4 tjedna. Nakon 10 dana one su još uvijek dovoljno visoke za liječenje infekcije s beta-hemolitičkim streptokokom, a nakon 3 tjedna dovoljne su za prevenciju infekcije. Intravenski se od prirodnih penicilina primjenjuje samo dobro topiva sol penicilina G (kristalinični penicilin G). Trideset minuta nakon intravenske primjene doze od 1,6 milijuna jedinica penicilina G (približno odgovara 1 g), serumske se koncentracije kreću između 20-50 µg/ml.

Distribucija. Penicilin G se slabije (60%) veže za albumine plazme (vezanje je reverzibilno), što nije od kliničkog značaja jer je opasnost od značajnih interakcija tek pri vezanju od >95%, a antibakterijsku aktivnost ima samo slobodna, nevezana frakcija. Za penicilin G volumen distribucije (V_d) približno je 0,35 l/kg (prividna veličina), što znači da u prosječnog čovjeka od 70 kg iznosi približno 24 l; molekula lijeka je polarna, zbog čega je njegova unutarstanična koncentracija puna niža od izvanstanične. Načelno se rasprostranjuju široko, koncentracija u većini tkiva i organa slična je onoj u serumu, ali se u normalnim uvjetima slabo rasprostire u prostatu, oko i središnji živčani sustav.

Situacija se mijenja u stanju akutne upale koja omogućava prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, prodor u apsces, srednje uho, pleuralnu, peritonealnu i sinovijalnu tekućinu i u njima postizanje terapijskih koncentracija dovoljnih za baktericidan učinak na osjetljive mikroorganizme. Pri bakterijskom meningitisu primjena penicilina G postiže u likvoru koncentraciju koja iznosi do 5% koncentracije ovog antibiotika u serumu ali ipak dovoljno da ima terapijski učinak pa se parenteralni pripravci ovog penicilina u visokim dozama (18-24 milijuna IU) mogu koristiti u liječenju meningitisa izazvanog osjetljivim sojevima pneumokoka i meningokoka jer postižu serumsku koncentraciju od 1-5 µg/ml. Penicilin zapravo prolazi krvno-moždanu barijeru ali se aktivnim transportom odmah izbacuje iz likvora natrag u cirkulaciju. Ovaj se aktivni transport može kompetitivno blokirati lijekovima poput probenecida ili organskim kiselinama, koje se zbog porasta koncentracije u likvoru u patološkim stanjima (npr. uremija) izlučuju umjesto penicilina u krv i uzrokuju nakupljanje penicilina u likvoru. Premda se ovaj učinak probenecida nekad koristio u terapijske svrhe, danas se više ne koristi. Penicilin G prolazi placentu i zbog slabog vezanja za proteine plazme, nakon 30-60 minuta, vrijednosti u fetalnom serumu slične su kao u majke.

Metabolizam. Penicilini se neznatno metaboliziraju u jetri pri čemu nastaje terapijski neaktivna peniciloinska kiselina. Pri zatajenju bubrega, 7-10% penicilina G metabolizira se u jetri svaki sat, pa je u tom slučaju važno da je funkcija jetre očuvana.

Izlučivanje. Svi se penicilini izlučuju uglavnom nepromijenjeni, pa tako i prirodni penicilini koji se izlučuju **u najvećoj mjeri (60-90%) putem urina, a male količine mogu se izlučiti i putem žuči** (ponekad koncentracije u žuči mogu biti 10 puta više od serumskih). Također se male količine mogu naći u slini i majčinom mlijeku (moguća je senzibilizacija novorođenčadi). Pri izlučivanju putem bubrega prevladava sekrecija u tubulima (90%), a manjim dijelom (10%) izlučuju se glomerularnom filtracijom. Tijekom 1 sata sekrecijom se može izlučiti 4 g penicilina G. Koncentracije penicilina u urinu su, stoga, visoke i dostižu terapijske vrijednosti za osjetljive uzročnike pri liječenju urinarnih infekcija. Poluvijek ($t_{1/2}$) eliminacije penicilina G u normalnim uvjetima je vrlo kratak, približno 30 minuta. Obzirom da se izlučuje nepromijenjen, smanjena funkcija bubrega može bitno produljiti $t_{1/2}$ penicilina, pa pri zatajenju bubrega, poluvijek može iznositi i 10 sati, stoga se ukupna dnevna doza penicilina G i V mora prilagoditi klirensu kreatinina kada je on manji od 10-20 ml/min. Ukoliko je istovremeno oštećena i funkcija jetre (vidi Metabolizam), $t_{1/2}$ se još dodatno produljuje. Produljenje $t_{1/2}$ i povišenje serumskih vrijednosti penicilina G u organizmu može se postići primjenom probenecida. **Probenecid** kompetira za aktivni transport u bubrežnim tubulima i sprečava njegovo izlučivanje, ali se danas ovaj postupak **više terapijski ne koristi** jer je ustanovljeno da se produljeno zadržavanje penicilina u organizmu bolje postiže odlaganjem apsorpcije (intramuskularni depo preparati). Produljeni $t_{1/2}$ prisutan je u novorođenčadi jer još nisu u potpunosti razvijene bubrežne funkcije (pri starosti od 1 tjedna, $t_{1/2}$ iznosi 3 sata) te je stoga u njih i u dojenčadi s malom porođajnom težinom potrebna prilagodba doze. Zbog slabijeg izlučivanja penicilina u djece ove dobi, prilagođavanje doze kroz duži period nije dobro temeljiti samo na tjelesnoj težini jer može dovesti do viših sistemskih koncentracija nego u odraslih.

KLINIČKA PRIMJENA

Prirodni se penicilini mogu koristiti za liječenje već nastalih infekcija ili za njihovu prevenciju.

Liječenje

Penicilin G je najdjelotvorniji prirodni penicilina i lijek je prvog izbora za liječenje infekcija uzrokovanih streptokokima, enterokokima, penicilin-osjetljivim pneumokokima, stafilokokima koji ne stvaraju β -laktamazu, sojevima spirohetama i klostridija, aktinomicetama i drugim anaerobnim (izuzetak je *B. fragilis*) organizmima koji ne stvaraju β -laktamazu. Učinkovite doze su u rasponu od 4-24 milijuna IU na dan, ovisno o uzročniku, a primjenjuju se intravenski u 4-6 podijeljenih doza. Premda su i druge vrste penicilina djelotvorne protiv penicilin-osjetljivih sojeva *S. pneumoniae*, njihove MIC vrijednosti puno su više od onih u penicilina G. Alternative su mu penicilin V ili amoksicilin. Intravenski penicilin G je lijek izbora za pneumokokni i meningokokni meningitis, streptokokni i enterokokni (ovdje uz kombinaciju s gentamicinom) endokarditis. Većina sojeva *N. meningitidis* osjetljiva je na penicilin G, dok su sojevi *N. gonorrhoeae* postali rezistentni na njega te se ovaj antibiotik više ne koristi u liječenju gonoreje. Penicilin G lijek je izbora za liječenje svih stadija sifilisa. Penicilin V je oralni pripravak koji je zbog nešto slabije djelotvornosti od penicilina G (viši MIC-ovi) indiciran samo za slabije infekcije. Alternativa je penicilinu G kod infekcija sa *S. pyogenes* i *Actinomyces israelii*, ali ne i kod infekcija s gram-negativnim uzročnicima na koje djeluje puno slabije od penicilina G.

Benzatin-penicilin G je kao jedna intramuskularna depo injekcija od 1,2 milijuna IU djelotvoran u liječenju β -hemolitičkog streptokoknog faringitisa, a u dozi od 2,4 milijuna IU jednom tjedno kroz 1-3 tjedna djelotvoran je u liječenju sifilisa. Prokain-penicilin G se danas rjeđe koristi.

Prevenција

Prirodni se penicilini koriste u prevenciji infekcija s β -hemolitičkim streptokokom (penicilin G ili V, 200 000 IU 2 puta dnevno kroz 5 dana ili 1 injekcija benzatin-penicilina G) te u prevenciji ponovne pojave reumatske groznice (prema nekim referentnim izvorima penicilin G ili V, 200 000 IU svakih 12 sati, ali najčešće depo penicilini - benzatin-penicilin G, 1 injekcija od 1,2 ili 2,4 milijuna IU mjesečno). Moguća je također profilaktička primjena u osoba koje su bile u kontaktu s uzročnikom te u osoba s bolestima zalistaka koje se podvrgavaju kirurškim postupcima ili nekim stomatološkim postupcima poput npr. vađenja zuba radi profilakse bakterijskog endokarditisa (za ovo svrhu u praksi često cefalosporinski antibiotici).

ŠTETNA DJELOVANJA

Osim štetnih učinaka zajedničkih svim penicilinima, kod nekih je skupina penicilina, iako rijetko, moguć poremećaj hemostaze zbog oštećene agregacija trombocita (penicilin G ometa vezanje agregirajućih faktora za receptore na trombocitima). Intratekalne injekcije penicilina G mogu dovesti do arahnoiditisa ili teške (moguće fatalne) encefalopatije, zbog čega se ovaj način primjene više ne koristi. Visoke doze kalij-penicilina G (20 milijuna IU) sadrže 34 mEqK⁺, što u osoba sa zatajenjem bubrega može dovesti do teške ili čak fatalne hiperkalemije. Prokain-penicilin G može (u 1 od 200 bolesnika) nakon intramuskularne injekcije (~5 milijuna IU), zbog brzog otpuštanja prokaina u toksičnim koncentracijama, dovesti do ošamućenost, glavobolje, halucijacija, katkada i konvulzija.

2. Penicilini djelotvorni protiv stafilokoka koji produciraju β -laktamazu

Od lijekova koji su danas u kliničkoj uporabi, ovoj skupini pripadaju tzv. **izoksazolil penicilini** – kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin te strukturno drugačiji **nafcilin**. Svi ovi spojevi su polusintetski penicilini. U ovu skupinu pripada i meticilin koji je zbog izazivanja intersticijalnog nefritisa danas napušten, a zbog razvoja rezistencije termin meticilin-rezistentni sojevi koristi se za bakterije koje su rezistentne na sve β -laktamske antibiotike (uključivo i ovu skupinu penicilina) ali i na druge vrste antibiotika i predstavljaju terapijski problem (za takve infekcije lijek izbore je vankomicina, na koji su već zabilježeni slučajevi rezistentnih izolata). Posebno su tvrdokorni i na antibiotike otporni meticilin-rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* (tzv. MRSA infekcije). Mehanizam nastanka ove rezistencije je stvaranje specifičnih PBP 2a tipova s vrlo malim afinitetom za meticilin. U Hrvatskoj je trenutno odobren samo kloksacilin.

ANTIMIKROBNI SPEKTAR

Ovi su penicilini otporni na stafilokokne penicilinaze i stoga su lijek prvog izbora protiv *S. aureus* i *S. epidermidis* koji nisu rezistentni na meticilin (MIC 0,2-0,4 μ g/ml), dok su prema uzročnicima na koje djeluje penicilin G slabije djelotvorni. Ne djeluju na *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.* i na meticilin-rezistentne stafilokoke, niti na gram-negativne mikroorganizme.

FARMAKOKINETIKA

Pojedina farmakokinetička obilježja ove skupine slična su onima od penicilina klasičnog uskog spektra te će ovdje biti istaknute samo bitne razlike od farmakokinetike prirodnih penicilina. Između tri navedena izoksazolil penicilina nema značajnijih razlika u farmakokinetici.

Apsorpcija. Izoksazolil penicilini su stabilniji u kiselom pH želuca od prirodnih penicilina, nakon oralne primjene apsorpcija je brza ali ipak ne potpuna (30-80%). **Hrana utječe na njihovu apsorpciju jednako kao i kod penicilina klasičnog uskog spektra te ih treba primjenjivati jednako kao i prirodne peniciline, 1-2 sata prije ili nakon obroka.** Oralna doza od 500 mg dikloksacilina postiže serumske koncentracije u rasponu od 4-8 μ g/ml. Gastrointestinalna apsorpcija nafcilina je nepouzdana bez obzira uzima li se natašte ili uz obrok, a osim toga se i razgrađuje u kiselom mediju, zbog čega nije prikladan za oralnu primjenu već se daje parenteralno putem intravenskih infuzija.

Distribucija. Ova je skupina penicilina vezana za albumine plazme u većem postotku (izoksazolil penicilini 95-97%, a nafcilin 90%) od prirodnih penicilina što može biti od kliničkog značaja u interakciji s drugim lijekovima. Zbog ovako visokog postotka vezanja, serumske koncentracije slobodnog lijeka koji ima antibiotski učinak niže su nego one kod penicilina koji se slabije vežu za proteine plazme (npr. penicilin G). Visoko postotno vezanje za proteine plazme razlog je zašto ova skupina polusintetskih penicilina kod trudnica postiže niže vrijednosti u serumu fetusa i amnijskoj tekućini od onih u majčinom serumu.

Izlučivanje. Izoksazolil penicilini **izlučuju se nepromijenjeni primarno putem bubrega** kao i prirodni penicilini, polovica doze izluči se urinom u prvih 6 sati. **Manji dio također se izlučuje putem žuči, pa nije potrebna prilagodba doze pri smanjenoj funkciji bubrega i klirensu kreatinina <10 ml/min** (eventualno

kod flukloksacilina). Nafcilina se, međutim, u znatnoj mjeri izlučuje putem žuči u kojoj se mogu postići koncentracije i do 100 puta više od serumskih. Bilijarni transport je saturabilan, pa pri visokim dozama koje postižu jako visoke serumske koncentracije, koncentracija u žuči neće biti značajno viša od one pri nižim dozama. Kod primjene nafcilina također nije potrebna prilagodba doze pri malom klirensu kreatinina. Poluvijek izlučivanja ove skupine penicilina iznosi 30-60 minuta.

KLINIČKA PRIMJENA

Penicilini rezistentni na penicilinaze primjenjuju se **isključivo samo za liječenje infekcija uzrokovanih meticilin-osjetljivim sojevima stafilokoka za koje su lijek prvog izbora**. Na uzročnike koji su osjetljivi na penicilin G, ova skupina penicilina djeluje puno slabije i ne koristi se u te svrhe. Za liječenje blagih do umjerenih lokaliziranih stafilokoknih infekcija daju se izoksazolil penicilini (oralno 0,25-0,5 g svakih 4-6 sati u odraslih). Za liječenje teških stafilokoknih infekcija daju se intermitentne intravenske infuzije nafcilina (1-2 g svakih 4-6 sati u odraslih).

ŠTETNA DJELOVANJA

Osim štetnih učinaka zajedničkih svim penicilinima, uz primjenu oksacilina i nafcilina, moguća je, ali rijetko, depresija koštane srži, granulocitopenija i porast jetrenih transaminaza. Nafcilin sadrži Na^+ , 2,8 mEq/g, o čemu treba voditi računa pri duljoj terapiji visokim dozama.

3. Penicilini proširenog spektra djelotvorni i protiv gram-negativnih mikroorganizama

3. A) Aminopenicilini

Dva glavna pripadnika ove skupine polusintetskih penicilina su **ampicilin i amoksicilin**.

U Hrvatskoj su trenutno odobreni pripravci koji sadrže ove peniciline same ili kao kombinaciju s jednim od inhibitora β -laktamaze, ampicilin+sulbaktam, i amoksicilin+klavulanska kiselina (Tablica 1).

ANTIMIKROBNI SPEKTAR

Ampicilin i amoksicilin su zadržali djelotvornost protiv gram-pozitivnih uzročnika iz antimikrobnog spektra penicilina G (na koje djeluju nešto slabije od penicilina G), ali dodatno djeluju na neke gram-negativne bakterije na koje penicilin G ne djeluje, poput *Haemophilus influenzae*, *E. coli* i *Proteus mirabilis*, *Salmonela* i *Shigella spp.* MIC vrijednosti su obično oko 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Povećana djelotvornost protiv ovih gram-negativnih bakterije posljedica je veće mogućnosti prodora ampicilina i amoksicilina kroz vanjsku membranu (porinske kanaliće) ovih bakterija. Ampicilin i amoksicilin se međusobno razlikuju u antimikrobnom spektru samo po jačoj djelotvornosti ampicilina prema šigelama. Oba su osjetljiva na hidrolizu β -laktamazama te postoje kombinirani pripravci ovih penicilina s jednim od inhibitora β -laktamazama (klavulanskom kiselinom ili tazobaktamom), koji imaju prošireni spektar djelovanja prema osjetljivim sojevima koji stvaraju β -laktamazu.

FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija. Oba penicilina ove skupine stabilna su u kiselom mediju. **Hrana ometa i smanjuje apsorpciju ampicilina pa vrijedi pravilo uzimanja 1-2 prije ili poslije obroka, dok je ta**

interakcija manje izražena kod amoksicilina. Amoksicilin ima povoljnija farmakokinetička obilježja i bolju biodostupnost (izraženo površinom ispod krivulje (*area under the curve*, AUC)) od ampicilina nakon oralne primjene. Ampicilin se apsorbira dosta sporo i slabo, nasuprot amoksicilinu koji se apsorbira puno brže i potpunije, što se očituje 2-2,5 puta višim C_{max} vrijednostima amoksicilina pri oralnoj primjeni iste doze. Oralna doza amoksicilina od 250 mg postiže C_{max} od približno 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Doza amoksicilina od 250-500 mg tri puta na dan, ekvivalentna je istoj količini ampicilina datoj četiri puta na dan. Intramuskularna primjena ampicilina u dozi od 0,5 g postiže C_{max} od 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ nakon 1 sata, a moguća je i intravenska primjena.

Distribucija. Oba se antibiotika slabo vežu za proteine plazme, svega 20%. Za ampicilin je značajno da se pri akutnom meningitisu u likvoru postižu, u odnosu na serumsku koncentraciju, vrijednosti više nego kod penicilina G, negdje 5-10% od serumske koncentracije ampicilina.

Izlučivanje. Ampicilin i amoksicilin izlučuju se **nepromijenjeni putem bubrega, ali je za ampicilin značajno također izlučivanje putem žuči i fecesa, uz postojanje enterohepatičke cirkulacije**.

Vrijednosti ampicilina u žuči barem su 10 puta više od serumskih vrijednosti ovog antibiotika. Za aminopeniciline vrijedi pravilo prilagodbe ukupne dnevne doze pri bubrežnoj funkciji s klirensom kreatinina $<10-20 \text{ ml}/\text{min}$. Poluvijek izlučivanja ampicilina i amoksicilina je isti, iznosi približno 60-80 minuta.

KLINIČKA PRIMJENA

Ampicilin i amoksicilin se primjenjuju u liječenju infekcija gornjeg i donjeg respiratornog trakta, bakterijskom gastroenteritisu (u ovoj indikaciji samo ampicilin), bakterijskom endokarditisu, meningitisu i mokraćnim infekcijama uzrokovanim osjetljivim uzročnicima koji ne proizvode β -laktamaze. Zbog bolje biodostupnosti i manje gastrointestinalnih nuspojava (bolje se apsorbira u crijevu pa manje remeti normalnu crijevu floru), amoksicilin se preferira za oralnu primjenu u odnosu na ampicilin, osim u slučaju šigeloza protiv kojih je ampicilin djelotvorniji. Zbog djelotvornosti protiv *Helicobacter pylori*, amoksicilin se daje zajedno s klaritromicinom i lansoprazolom kao kombinirana terapija peptičnog ulkusa. Zbog dobre djelotvornosti protiv penicilin-rezistentnih pneumokoka, aminopenicilinima se daje prednost u liječenju infekcija s ovim uzročnicima. Ampicilin se daje intravenski za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih osjetljivim anaerobima, enterokokima, *Lysteria monocytogenes* i β -laktamaza-negativnim sojevima gram-negativnih koka i bacila. Primjena ampicilina u liječenju gastroenteritisa uzrokovanog salmonelom predmet je rasprava zbog mogućnosti produljenog trajanja kliconoštva. Kao što je već navedeno, postoje pripravci koji sadrže aminopeniciline s jednim od inhibitora β -laktamaza. Mogu se koristiti u profilaksi *H. influenzae* i *S. pneumoniae* infekcija u djece s odstranjenom slezenom ili kao jednokratna visoka doza (2 g) u oralnoj profilaksi bakterijskog endokarditisa..

ŠTETNA DJELOVANJA

Osim štetnih učinaka zajedničkih svim penicilinima, aminopenicilini imaju neke osobitosti. Oralna primjena ampicilina puno je sporija i manja od iste u amoksicilina, zbog čega ampicilina više ostaje u aktivnom obliku na sluznici crijeva gdje uništava normalnu crijevu floru i omogućava pretjerani rast neosjetljivih i/ili patogenih uzročnika te nastajanje superinfekcija. i rijetko pseudomembranozni kolitis, a češće mučninu i proljev.

Zbog uništavanja normalne crijevne flore, dulja oralna primjena visokih doza antibiotika može dovesti do smanjene djelotvornosti oralnih kontraceptiva (i trudnoće), koji se normalno metaboliziraju putem crijevne flore u aktivne oblike koji se enterohepatičkom cirkulacijom vraćaju natrag u jetru. Uništenjem normalne crijevne flore, aminopenicilini (ampicilin jače) smanjuju reapsorpciju estrogena, skraćuje njihovo zadržavanje u organizmu, a time i njihovu djelotvornost.

Incidencija osipa alergijske geneze, od svih je penicilina, najčešća na ampicilin (9%), a javlja se u bolesnika s infektivnom mononukleozom kojima se zbog ne prepoznavanja bolesti pogrešno daje ampicilin za liječenje angine prisutne u mononukleozu. Sličan osip javlja se i pri istovremenoj primjeni ampicilina i alopurinola. Smatra se da je u oba slučaja riječ o toksičnoj, a ne pravoj alergijskoj reakciji.

3. B) Karboksipenicilini

Ovoj skupini polusintetskih penicilina pripadaju **karbenicilin indanil natrij i tikarcilin**. Sam karbenicilin danas se više ne koristi zbog izazivanja poremećaja hemostaze vjerojatno povezane s poremećajem agregacije trombocita. Karbenicilin indanil natrij njegov je derivat. Karboksipenicilini i ureidopenicilini se zbog djelotvornosti protiv pseudomonasa, često nazivaju još i antipseudomonas penicilini. U Hrvatskoj trenutno nema odobrenih pripravaka koje sadrže ovu skupinu penicilina.

ANTIMIKROBNI SPEKTAR

Iako su ova dva penicilinska antibiotika djelotvorna i prema nekim drugim gram-negativnim (i nekim gram-pozitivnim) uzročnicima, klinički su značajni zbog učinka na sojeve *Pseudomonas spp.* i *Proteus spp.* Tikarcilin je ipak aktivniji protiv *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 50 µg/ml), dok mu je djelovanje na enterokoke slabije.

FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija. Karbenicilin indanil natrij je stabilan u kiselom mediju i nakon oralne primjene brzo se apsorbira. Nakon apsorpcije brzo se hidrolizom konvertira u karbenicilin, te se 1 sat nakon oralne doze od 500 mg karbenicilin indanil natrija postižu C_{max} vrijednosti karbenicilina od 6,5 µg/ml. Međutim, značajnije su terapijske koncentracije ovog lijeka u urinu pri njegovom izlučivanju u nepromijenjenom obliku. Tikarcilin se primjenjuje putem intravenskih infuzija.

Izlučivanje. Oba karboksipenicilina izlučuju se **primarno urinom**. Pri **klirensu kreatinina <10 ml/min** izlučivanje urinom je značajno smanjeno pa se, s jedne strane **neće moći postići terapijske koncentracije u urinu**, a s druge se strane mora **prilagoditi doza da ne bi došlo do njegovog nakupljanja** u organizmu. Poluvijek izlučivanja je 1,1 sat, dok u novorođenčadi može biti produljen i do 4 sata.

KLINIČKA PRIMJENA

Oralno primijenjeni karbenicilin indanil natrij indiciran je u liječenju akutnih i kroničnih infekcija gornjeg i donjeg urinarnog trakta te u liječenju prostatitisa uzrokovanih s osjetljivim gram-negativnim uzročnicima, posebno *E. Coli*, *Proteus spp.* i *Pseudomonas spp.* dok se, kao što je već navedeno, tikarcilin daje u intravenskim infuzijama. Zbog mogućeg razvoja rezistencije, oba se antibiotika daju **samo kad su osjetljivi uzročnici dokazani ili posebno**

suspektni. U svrhu proširenja antimikrobnog spektra, dostupni su kombinirani pripravci tikarcilina i inhibitora β-laktamaze (klavulanske kiseline).

ŠTETNA DJELOVANJA

Osim štetnih učinaka zajedničkih svim penicilinima, karbenicilin indanil natrij i tikarcilin mogu, iako rijetko, izazvati poremećaj hemostaze zbog oštećene agregacija trombocita (ovi antibiotici ometaju vezanje agregirajućih faktora za receptore na trombocitima). Oralna primjena karbenicilin indanil natrija može poremetiti normalnu crijevu floru i biti uzrokom nuspojava od strane probavnog trakta. Primjena masivnih doza tikarcilina može dovesti do hipokalemije zbog velikih količina nereapsorbiranog aniona molekule lijeka u distalnim bubrežnim tubulima, koje mijenjaju izlučivanje H⁺ iona što sekundarno dovodi do gubitka K⁺ iona.

3. C) Ureidopenicilini

U ureidopeniciline koji su također polusintetski penicilini, spadaju **piperacilin i azlocilin**. Najviše je u uporabi piperacilin, dok se mezlocilin, koji isto pripada ovoj skupini, zapravo više ne koristi. Kao što je gore navedeno, ureidopenicilini s karboksipenicilinima čine podskupinu antipseudomonas penicilina.

U Hrvatskoj je trenutno odobren samo kombinirani pripravak piperacilina s inhibitorom β-laktamaze, piperacilin+tazobaktam (Tablica 1).

ANTIMIKROBNI SPEKTAR

Značajna je djelotvornost ureidopenicilina prema gram-negativnim mikroorganizmima, posebno protiv sojeva *Pseudomonas spp.*, također su djelotvorniji protiv *Klebsiella spp.*, posebno *K. pneumoniae*, te protiv *Enterobacter spp.* Prema svim ovim uzročnicima imaju MIC 16 µg/ml, nasuprot prirodnim penicilinima i aminopenicilinima, kojima je MIC za ove uzročnike najmanje 12-16 puta veći.

FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija. Primjenjuju se **samo parenteralno, najčešće intravenski**. Nakon intramuskularne primjene apsorpcija je brza, pa se tako nakon doze od 2 g piperacilina C_{max} postiže za 30 minuta u vrijednosti od 36 µg/ml.

Distribucija. Kao i ostale skupine penicilina, ova se skupina dobro rasprostranjuje u tkiva (uključujući prostatu) i tkivne tekućine. Vezanje piperacilina za proteine plazme je jako slabo (16%), a azlocilina nešto više. U žuči se postižu koncentracije do 100 puta više od serumskih. Krvno-moždanu barijeru prolaze pri akutnoj upali moždanih ovojnica.

Izlučivanje. Izlučuju se **nepromijenjeni primarno putem bubrega** uobičajenim načinom za sve peniciline. Koncentracije aktivnog piperacilina u urinu su jako visoke (približno 8500 µg/ml nakon intravenske doze od 4 g) i ostaju iznad 1000 µg/ml tijekom čitavog intervala doziranja. Tako visoke koncentracije u urinu omogućavaju dobru djelotvornost protiv sojeva pseudomonasa i klebsiele (MIC je 16 µg/ml). Mezlocilin se izlučuje putem žuči u kojoj postiže koncentracije 100 puta veće od serumskih. Poluvijek eliminacije piperacilina iznosi 40-70 minuta (azlocilina do 90 minuta). Bitno je produljen u novorođenčadi i u osoba s bubrežnom insuficijencijom (2-6 sati).

KLINIČKA PRIMJENA

Ureidopenicilin su indicirani u **liječenju samo ozbiljnih infekcija uzrokovanih osjetljivim gram-negativnim uzročnicima**, posebno pseudomonasom i klebsielom, u abdomenu (hepatobilijarne, mokraćne, ginekološke), u septikemiji, na području kože kod opsežnih opekline, kosti i zglobova te donjih dišnih puteva. Piperacilin se daje parenteralno; kao 3-5 minutne intravenske injekcije ili 20-30 minutne infuzije, rjeđe kao intramuskularne injekcije. Maksimalna dnevna doza u odraslih je 24 g, a intramuskularne doze ne smiju prelaziti 2 g po mjestu primjene. Profilaktički se može primijeniti 1-1,5 sat prije različitih intraabdominalnih kirurških zahvata radi prevencije eventualne infekcije s gram-negativnim uzročnicima.

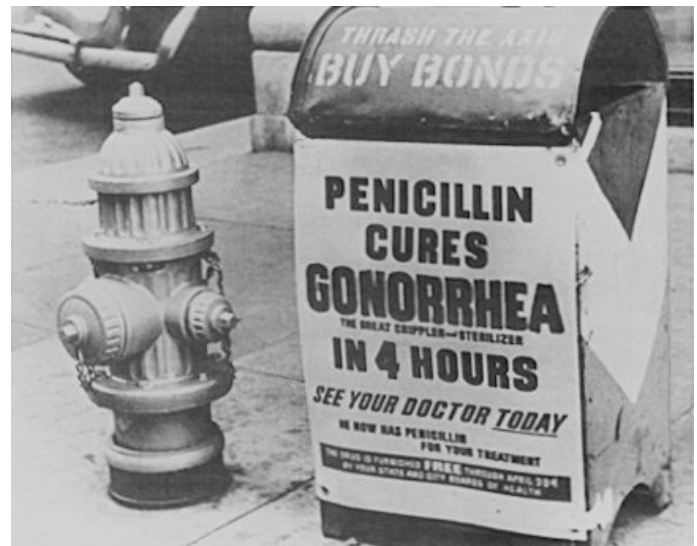
Kako bi se izbjegao razvoj rezistencije prema sojevima pseudomonasa, pri liječenju mokraćnih infekcija, ureidopenicilini se često **kombiniraju s aminoglikozidima i fluorokinolonima**. Sinergistički učinak penicilina i aminoglikozida je u tome što penicilini sprečavanjem sinteze staničnog zida gram-negativnih bakterija, olakšavaju prodor fluorokinolona i aminoglikozida (koji su djelotvorni prema aerobnim gram-negativnim bakterijama) u samu stanicu gdje se aminoglikozidi vežu na 30S podjedinicu ribosoma i djeluju baktericidno sprečavajući sintezu aminokiselina, a fluorokinoloni inhibiranjem DNK giraze sprečavaju sintezu DNK. Važno je napomenuto da se penicilini (to vrijedi za sve vrste penicilina) i aminoglikozidi ne smiju primjenjivati zajedno u istom injekcijskom sustavu jer dolazi do kemijske interakcije *in vitro* kojom se aminoglikozidi inaktiviraju. Ova se skupina penicilina također može kombinirati s jednim od inhibitora β -laktamaze (tazobaktamom) čime im se proširuje spektar antimikrobnog djelovanja prema osjetljivim sojevima koji stvaraju β -laktamaze.

ŠTETNA DJELOVANJA

Osim štetnih učinaka zajedničkih svim penicilinima, ureidopenicilini mogu, iako rijetko, izazvati poremećaj hemostaze zbog oštećene agregacija trombocita (ovi antibiotici ometaju vezanje agregirajućih faktora za receptore na trombocitima).

INHIBITORI β -LAKTAMAZA

Inhibitori β -laktamaza također sadrže β -laktamski prsten ali imaju vrlo slabu antibakterijsku aktivnost. Međutim, vrlo djelotvorno inhibiraju β -laktamaze, pa na taj način udruženi s pojedinim β -laktamskim antibioticima proširuju njihov antimikrobni spektar i prema onim uzročnicima koji stvaraju β -laktamaze. Inhibitori β -laktamaza djelotvorni su primarno prema β -laktamazama tipa A (penicilnazama i ESBL laktamazama), ne djeluju na tip B metalo- β -laktamaze, niti na tipove C i D. U kliničkoj uporabi nalaze se tri inhibitora β -laktamaza; **klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam**, ali isključivo u kombinaciji s nekim β -laktamskim antibiotikom (Tablica 1). Dodatak inhibitora β -laktamaza ne utječe bitno na farmakokinetičke parametre antibiotika kojem su pridruženi niti na njihova štetna djelovanja, ali snižava MIC vrijednosti prema osjetljivim uzročnicima čiju β -laktamazu inhibira. Dostupne su kombinacije klavulanske kiseline s amoksicilinom ili tikarcilinom, sulbaktama s ampicilinom i tazobaktama s piperacilinom.



Uvođenje penicilina u terapiju infektivnih bolesti iz korijena je promijenilo dotadašnju medicinsku praksu.

(Izvor fotografije: NIH)

Literatura

- 1) Petri WA. Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, XIed (Brunton LL, Lazo HS, Parker KL, ur), McGraw Hill, New York 2006, str. 1127-1154.
- 2) Chambers HF, Deck DH. Beta lactam and other cell wall and membrane active antibiotics. U: basic and clinical pharmacology, XIed (Katzung BG, ur), Lange medical books/ McGraw Hill, New York 2010, 773-793.
- 3) Chambers HF. Penicillins and β -lactam inhibitors. U: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious disease. VIIed (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur), American Medical Association, New York, 2010.
- 4) Kunec-Vajić E. Lijekovi protiv mikroba i parazita. U: Medicinska farmakologija, Bulat M, Geber J, Lacković Z (ur).. Medicinska naklada, Zagreb 2001, 405-469.
- 5) RxList – The Internet Drug Index (online), 2010. (<http://www.rxlist.com>)
- 6) HZZO. Lista lijekova (online) 2010. (http://www.hzzo-net.hr/01_04.php)