

Beta-laktamski antibiotici

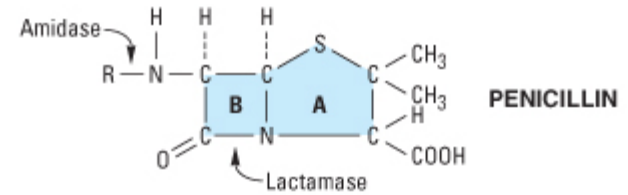
Beta-laktamski antibiotici

- Lekovi usmereni protiv ćelijskog zida bakterija – sprečavaju sintezu ćelijskog zida

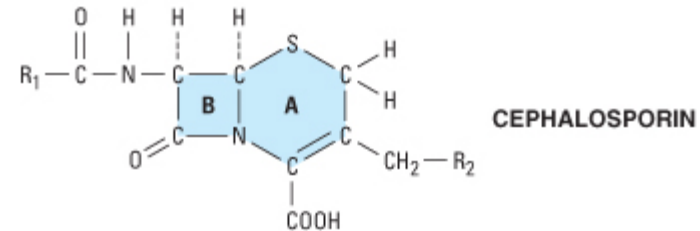
Beta-laktamski antibiotici

U strukturi sadrže beta-laktamski prsten

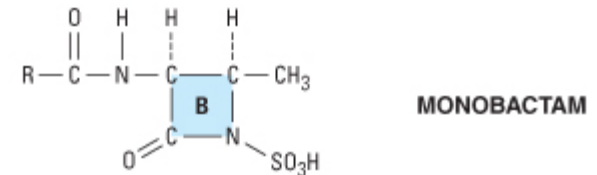
- (a) penicilini
- (b) cefalosporini
- (c) karbapenemi
- (d) monobaktami
- (e) Inhibitori beta-laktamaze



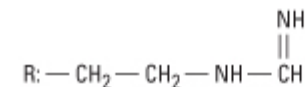
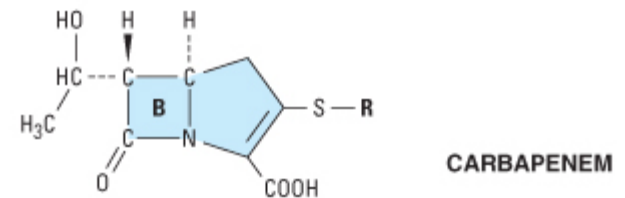
Substituted 6-aminopenicillanic acid



Substituted 7-aminocephalosporanic acid



Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid
(aztreonam)



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid
(imipenem)

Mehanizam aktivnosti

1. β -laktam se vezuje za Penicilin vezujući protein
- kovalentna veza
2. Onemogućena je sinteza peptidoglikana
3. Onemogućena je sinteza ćelijskog zida bakterija
4. Dolazi do lize bakterijske ćelije
5. Beta-laktamski antibakterijski lekovi ubijaju bakterije sa u periodu aktivnog rasta/deobe i sinteze ćelijskog zida

Beta-laktamski antibiotici

- BAKTERICIDI
- VREMENSKI ZAVISNO UBIJANJE BAKTERIJA

BETA-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI

(inhibitori sinteze ćelijskog zida) su:

- a) Bakteriostatici
- b) Baktericidi
- c) Bakteriostatici i Baktericidi
- d) Nijedno od navedenog

Penicilini

Klasifikacija

- Penicilini
 - Prirodni penicilini
 - Penicilin G, Penicilin V, Benzatin Penicilin, Prokain Penicilin
 - Anti-stafilokokni penicilini – rezistentni na stafilokoknu bata laktamazu
 - Oksacilin, Dikloksacilin
 - Aminopenicilini – širokog spektra
 - Ampicilin, Amoksicilin
 - Anti-Pseudomonasni – širokog spektra
 - [karboksipenicilini] Tikarcilin
 - [ureidopenicilini] Piperacilin

Klasifikacija

- **PENICILINI USKOG SPEKTRA DELOVANJA**
 - prirodni penicilini
 - Antistafilokokni penicilini
- **PENICILINI ŠIROKOG SPEKTRA DEJSTVA**
 - Aminopenicilini
 - Antipseudomonasni penicilini
 - Karboksipenicilini
 - Ureidopenicilini

PENICILINI USKOG SPEKTRA

Prirodni penicilini

- **Benzilpenicilin (Penicilin G)**
 - Primena u stanjima kada su potrebne visoke koncentracije
 - Kratko $t_{1/2}$ (0.5 h)
 - Eliminacija putem bubrega

Penicilin G[®]

- Lek izbora kod infekcija uzrokovanih streptokokama, meningokokama, enterokokama, penicilin-osetljivim pneumokokama, stafilokokama koje ne produkuju beta laktamazu, *T. pallidum* i drugim spirohetama, klostridijumom, aktinomicetama i drugim Gram-pozitivnim štapićima i G- anaerobnim bakterijama koje ne produkuju beta laktamazu.

Fenoksimetilpenicilin - Penicilin V

- penicilin za oralnu primenu
- indikacije – *blage infekcije (tonzilitis)* - slaba biološka raspoloživost (niske koncentracije), primena 4 puta na dan, uzak antibakterijski spektar

Benzatin penicilin i prokain benzil penicilin – dugodelujući oblici

- Dugotrajno održavaju nizak nivo leka u organizmu
 - prokain PenG (12 h)
 - benzatin Pen (5 dana)
- 1 doza i.m. benzatin penicilin (1.2 milion IU) - lečenje **streptokoknog faringitisa** (beta hemolitički streptokok); primena jednom u 3–4 nedelje – prevencija reinfekcije; 2.4 milion IU jednom nedeljno 1–3 nedelje – lečenje **sifilisa**.

Prokain benzil penicilin

- Prokain benzil penicilin se danas ređe koristi zbog velikog broja rezistentnih sojeva bakterija

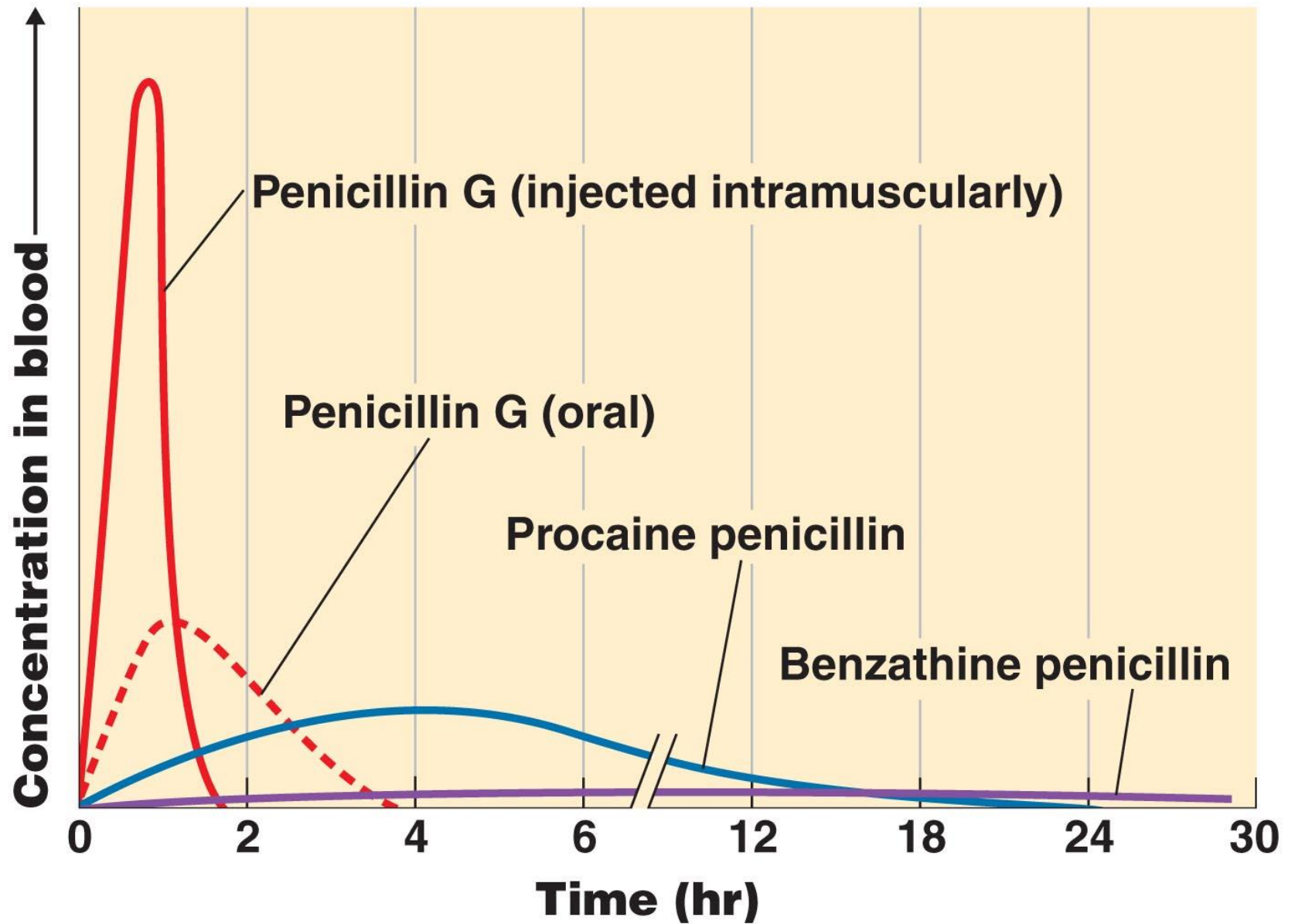


Figure 20.7

Prirodni penicilini za oralnu upotrebu su:

- a) Benzilpenicilin (Penicilin G[®])
- b) Fenoksimetilpenicilin (Penicilin V)
- c) Benzatin penicilin
- d) Prokain Penicilin G

Antistafilokokni penicilini

- **Izoksazoil penicilini**
 - Kloksacilin, Dikloksacilin (oralna primena)
 - Flukloksacilin, Oksacilin (IM, IV)
- **Drugi**
 - Meticilin
 - Nafcilin

Antistafilokokni penicilini

- Lečenje infekcija izazvanih stafilokokama koje produkuju beta-laktamazu
- Listeria, enterokoke i meticilin rezistentni sojevi (MRS) stafilokoka nisu osetljivi

Antistafilokokni penicilini

- **izoksazoil penicilin** (*kloksacilin, dikloksacilin*)
– oralno svako 4 to 6 h – za lečenje blagih do umereno teških lokalizovanih stafilokoknih infekcija
- Acidorezistentni ali hrana utiče na apsorpciju – primena 1h pre ili nakon obroka

2. PENICILINI ŠIROKOG SPEKTRA DELOVANJA

Aminopenicilini

- Ideničan antibakterijski spektar i aktivnost, s tim da amoksicilin karakteriše značajno bolja apsorpcija nakon peroralne primene (70–90%).
- Efikasni protiv *streptokoka, enterokoka, i nekih Gram-negativnih bakterija (uključujući H. pylori)*
- Promenjiva efikasnost protiv stafilokoka – ne deluju na *P. aeruginosa*.

Aminopenicilini

- Amoksicilin
- Oralna primena – infekcije urinarnog trakta, sinuzitis, otitis, infekcije donjeg dela respiratornog trakta
- *Aminopenicilini su od svih beta-laktama za oralnu primenu najefikasniji protiv penicilin-rezistentnih pneumokoka*

Aminopenicilini

- **Ampicilin** je efikasan u lečenju *šigeloze*.
- Primena u lečenju infekcija izazvanih bakterijama osetljivim na peniciline uključujući anaerobe, enterokoke, *L. monocytogenes*, i beta-laktamaza-negativne sojeve Gram-negativnih koka i bacila poput *E. coli* i sojeva salmonelle
- Mnoge Gram-negativne bakterije produkuju beta-laktamazu i rezistentne su

Ampicilin/Amoksicilin

- ND
 - Ne-alergijska ospa (9%) – naročito pri virusnim infekcijama (mononukleozna - EBV)

Amoksicilin: Ospa nakon 11 h od primene



Koji od ponuđenih aminopenicilina je namenjen za oralnu primenu

a) Ampicilin

b) Amoksicilin

c) Ampicilin i Amoksicilin

Antipseudomonasni penicilini

- Aktivni protiv streptokoka i Gram-negativnih bakterija, uključujući različite *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas*
- Karboksipenicilini
 - karbenicilin
 - tikarcilin
- Ureidopenicilini
 - Azlocilin
 - Mezlocilin
 - Piperacilin

Karboksipenicilini

- **karbenicilin**, prvi antipseudomonasni penicilin, *danas se ne koristi*
- Postoje efikasniji lekovi sa boljim profilom ND
- **tikarcilin**

Ureidopenicilini

- **piperacilin, mezlocilin, azlocilin** – efikasni protiv određenih Gram-negativnih bacila poput *K. pneumoniae*.

Antipseudomonasni penicilini

- Zbog sklonosti *P. aeruginosa* da brzo razvija rezistenciju antipseudomonasni penicilini se često kombinuju sa aminoglikozidima ili fluorisanim hinolonima za lečenje infekcija izazvanih pseudomonasom van urinarnog sistema

Piperacilin

- ND
 - krvarenje (poremećena funkcija trombocita)
 - Neutropenija/Trombocitopenija

Penicilini

Rezistencija

- Nastaje usled produkcije enzima beta-laktamaza od strane bakterija – razaranje beta laktamskog prstena
- npr. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria gonorrhoea*

Inhibitori β -Laktamaze

- Kako izbeći delovanje β -laktamaze?
 1. Korišćenje lekova iz drugih grupa (ne- β -laktamski antibakterijski lekovi)
 2. Upotreba strukturno specifičnih lekova
 - Penicilini sa dugim bočnim lancem
 - Cefalosporini
 3. β -laktam + inhibitor β -laktamaze

Klavulanska kiselina

- Amoksicilin+klavulanska kiselina - PO
- Spektar: MSSA i infekcije gornjeg dela respiratornog trakta (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) i većina anaeroba
- Klavulanska kiselina je odgovorna za većinu ND u GIT-u

Sulbaktam

- Ampicilin+Sulbaktam
- Spektar: Ampicilin + većina anaerobnih bakterija + mnoge Gram(-) bakterije (entero)
- Lek izbora kod mešovutih infekcija uzrokovanih G-bacilima – E.coli, Proteus, anaerobne infekcije kada je isključeno prisustvo Pseudomonas-a
 - „Dijabetično stopalo“ (kada je isključeno prisustvo Pseudomonas-a)
 - Infekcije rana

Tazobaktam

- Piperacilin+Tazobaktam
- Najširi spektar antibakterijskog delovanja od svih penicilina
- Tazobaktam dopunjuje aktivnost piperacilina protiv G- bacila uključujući anaerobe

Neželjena dejstva

- **Alergijske reakcije** - svrab, ospa, crvenilo, otoci
- Retko (1 u 10 000) dolazi do pojave anafilaktičkog šoka koji može da završi letalnim ishodom (1 u 50 000 – 100 000 lečenih penicilinima)
- **Postoji ukrštena reaktivnost između različitih vrsta penicilina**
- **Parcijalna ukrštena reaktivnost između penicilina i cefalosporina (do 10%)**
- **Karbapenemi i monobaktami pokazuju mnogo ređu učestalost ukrštene reakcije**

Neželjena dejstva

- Kada postojanje alerigje nije sa sigurnošću utvrđeno –
utvrđivanje prisustva IgE antitela
- **Intradermalni test**
- **Samo kod oko 10% pacijenata za koje se smatra da su
alergični na penicilin test bude pozitivan**

Neželjena dejstva

- **Dijareja** – promena u sastavu bakterijske flore...Clostridium difficile...
- **Neutropenija** – kod upotrebe visokih doza duže od 10 dana
- Retko **anaemija, trombocitopenija ili intersticijalni nefritis**
- Visoke doze mogu uzrokovati pojavu **konvulzija**
- *flukloksacilin ili oksacilin* primenjivani u visokim dozama duži vremenski period kod starih osoba mogu dovesti do pojave **hepatotoksičnosti**

Penicilini uskog spektra dejstva su:

- a) Prirodni penicilini
- b) Aminopenicilini
- c) Ureidopenicilini
- d) Karboksipenicilini

Antipseudomonasni penicilini su:

- a) Prirodni penicilini
- a) Izoksazoil penicilini
- b) Aminopenicilini
- c) Ureidopenicilini
- d) Karboksipenicilini