

Antibiotikai

III-ias ciklas. Antibiotikų farmakologinių savybių apžvalga 1 tema. β laktaminiai antibiotikai

Rasa Marinskienė, Vilniaus kolegijos Sveikatos priežiūros fakultetas

Antibiotikai (gr. *anti* – prieš, *bios* – gyvybė) – tai chemoterapinės mikroorganizmų gaminamos arba gyvulinės, augalinės kilmės medžiagos, kurių nedidelė koncentracija slopina pasirinktinai kai kurių mikroorganizmų augimą, dauginimąsi ar net juos sunaikina. Tai pati didžiausia antimikrobinė vaistų grupė. Antimikrobiniai vaistams priklauso ne tik antibakteriniai, bet ir antivirusiniai vaistai nuo grybų, pirmuonių ir net antihelminčiai junginiai [1]. Tai etiotropiniai vaistai, jie veikia ligos priežastį – infekcinės ligos sukėlėją.

Bakterijos pagal tai, kaip jos dažosi Gramo būdu, skirstomos į gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Gramteigiamų bakterijų ląstelės sienelės struktūra ir cheminė sudėtis yra sudėtingesnė nei gramneigiamų bakterijų. Ji yra mažiau pralaidi ir apsaugo bakterijas nuo virškinimo sistemos poveikio. Tai svarbi normalios žarnyno mikrofloros ir žarnyno patogenų savybė. Todėl šios bakterijos yra atsparesnės nei gramteigiamos bakterijos ir antibiotikams [1, 2].

Yra daug skirtingų klasių antibiotikų, kurie skiriasi savo chemine struktūra ir poveikiu bakterijoms. Jie gali būti natūralūs ir biosintetiniai, pusiau sintetiniai ir sintetiniai. Antibiotikai klasifikuojami įvairiai. Pagal antimikrobinio poveikio spektrą antibiotikai gali būti siauro ir plataus spektro, pagal veikimo pobūdį bakterijoms – veikiantys baktericidiškai (naikina) ir bakteriostatiškai (slopina jų augimą, vystymąsi).

Antibiotikų grupės [2, 5, 7, 9]

- β laktaminiai antibiotikai (penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai, monobaktamai)
- makrolidai
- linkozamidai
- aminoglikozidai
- glikopeptidai
- oksazolidonai
- chinolonai (fluorchinolonai)
- tetraciklinai
- amfenikoliai
- rifamicinai
- imidazoliai (trimetoprimas + sulfonamidai) – antimikrobinis, ne antibiotikas
- kiti (fuzidino rūgštis, bacitracinas, mupirocinas)

β laktaminiai antibiotikai

Jiems priskiriami penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai, monobaktamai ir β laktamazių inhibitoriai. Visų β laktaminių antibiotikų cheminėje struktūroje yra β laktamo žiedas, labai svarbus antimikrobiniam poveikiui. Jam suirus antibiotikas tampa neveiksmingas. Šie antibiotikai veikia tik besidauginančius mikroorganizmus. Slopindami mikroorganizmų apvalkalėlio sintezę jie veikia baktericidiškai. Visi

1 lentelė. Kai kurie mikroorganizmai ir jų sukeliama infekcijų pavyzdžiai [2]

Mikroorganizmas	Infekcijos
<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>)	Pūliavimas, audinių nekrozė, abscesai, osteomielitas, plaučių uždegimas (dažnai gripo ar kitos infekcijos komplikacija), toksinė maisto infekcija, toksinio šoko sindromas, endokarditas, artritas, bakteriemija, sepsis.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>S. pneumoniae</i> / <i>Pneumococcus</i>)	Plaučių uždegimas, sinusitas, otitas, meningitas, endokarditas, sepsis.
<i>Beta hemolizinis A grupės streptokokas</i> (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	Pūlinės infekcijos ir, persirgus streptokokine infekcija, imunopatologiniai procesai (reumatinė karštinė (miokardo, širdies vožtuvų, sąnarių pažeidimas), ūminis glomerulonefritas, persirgus streptokokine infekcija). Sepsis, angina, celiulitas, rožė, nekrozinis fascitas, otitas, sinusitas, plaučių uždegimai, toksinio šoko sindromas.
<i>Enterococcus</i>	Dažnėjanti hospitalinių šlapimo takų ir žaizdų infekcijų priežastis.
<i>Enterobacter</i> / <i>Citrobacter</i>	Šlapimo takų, hospitalinės infekcijos, nusilpusių lignonų ir naujagimių meningitai, sepsis, plaučių uždegimas.
<i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)	Šlapimo takų infekcijos (cistitai, pielonefritas) naujagimių sepsis, plaučių uždegimas, pūlingos, žaizdų infekcijos, sepsis.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>K. pneumoniae</i>)	Hospitaliniai ir visuomenėje įgyti plaučių uždegimai, šlapimo takų, žaizdų, akių infekcijos, sepsis ir kt.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	Hospitalinės žaizdų, nudegimų, šlapimo takų infekcijos, plaučių uždegimas, sepsis, endokarditas, akių uždegimai.
<i>Haemophilus influenzae</i> (<i>H. influenzae</i>)	Ypač pavojinga vaikams: greitai progresuojantis meningitas (3 mėn.–6 m. vaikams), antras pagal dažnumą po <i>S. pneumoniae</i> ; ausies uždegimas, sinusitas, ūminis bakterinis antgerklis (epiglotitas) uždegimas (2–5 m.), celiulitas (iki 2 m.), bronchitas, plaučių uždegimas.
<i>Clostridium</i>	Pūliniai, žaizdų infekcijos, bakteriemijos, endokarditas ir kt. Stabligė, botulizmas, dujinė gangrena, pseudomembraninis kolitas.
<i>Bacteroides</i> / <i>Porphyromonas</i> / <i>Prevotella</i>	Dubens ir pilvo ertmės pūliniai, bakteriemija, pragulų infekcijos, osteomielitas, minkštųjų audinių infekcijos, aspiracinė pneumonija.

β laktaminiai antibiotikai yra mažai toksiški (mažiausiai toksiški yra penicilinai), neveikia embriotoksiškai, teratogeniškai, neretai sukelia alergines reakcijas (dažniausiai jas sukelia penicilinai). Tarp β laktaminių antibiotikų galima dalinė kryžminė alergija.

Penicilinai

Jie pradėjo antibiotikų erą (1928 m. A. Flemingas). Gamina – pelėsiniai grybeliai. Iš jų mitybinių terpių filtratų gauti natūralūs penicilinai, iš jų svarbiausias – penicilinas G-benzilpenicilinas.

Penicilinai, kaip ir visi β laktaminiai antibiotikai, savo cheminėje struktūroje turi β laktamo žiedą, labai svarbų antimikrobiniam poveikiui. Daugelis mikroorganizmų, ypač stafilokokai, gamina fermentus β laktamazės (penicilnazės). Šie fermentai ardo penicilino β laktamo žiedą ir penicilinai tampa neaktyvūs. Dauguma penicilino yra neatsparūs β laktamazės (penicilnazės) poveikiui. Mikroorganizmai produkuoja daug fermentų β laktamazių, kurioms vieni ar kiti antibiotikai yra daugiau ar mažiau jautrūs ir netenka aktyvumo. Yra nemažai penicilinams iš karto atsparių mikroorganizmų biotipų (stafilokokų, gonokokų ir kt.).

Buvo sukurti antibiotikai, taip pat β laktaminiai, kurie patys antimikrobiškai veikia silpnai, bet geba slopinti β laktamazės – penicilnazės. Vartojant juos kartu su β laktamazės neatspariais penicilinais, pastarųjų spektras plėtėja – jie pradeda veikti ir β laktamazę (penicilnazę) gaminančius stafilokokus. β laktamazių inhibitoriai yra klavulano rūgštis, sulbaktamas, tazobaktamas.

Pvz., amoksicilinas + klavulano rūgštis (amoksiklavas, augmentinas, moksiklavas ir kt.); ampicilinas + sulbaktamas (ampisulcilinas, unasynas ir kt.); piperacilinas + tazobaktamas (Tazocin).

Penicilinai skirstomi į:	
Natūralūs ir biosintetiniai penicilinai (parenteriniai)	Benzilpenicilino natrio druska (<i>Penicillin G</i>) Benzatino benzilpenicilinas Prokaino benzilpenicilinas
Fenoksimetilpenicilinas (geriamasis)	Fenoksimetilpenicilinas (Ospenas, Penicilinas V)
β laktamazei (penicilnazei) atsparūs penicilinai (antistafilokokiniai)	Oksacilinas Kloksacilinas Dikloksacilinas
Plataus veikimo spektro penicilinai	Amoksicilinas (Ospamoksas ir kt.) Ampicilinas
Antipseudomoniniai	Karboksipenicilinai: Karbencilinas Tikarcilinas Ureidopenicilinai: Azlocilinas Mezlocilinas Piperacilinas (Piperacilinas + Tazobaktamas) Apalcilinas
Penicilino ir β laktamazių inhibitorių deriniai	Amoksicilinas + Klavulano rūgštis (Amoksiklavas, Augmentinas ir kt.) Ampicilinas + Sulbaktamas/ Sultamicilinas (Unasynas) Piperacilinas + Tazobaktamas (Tazocinas)

β laktamazių inhibitoriai (sulbaktamas, tazobaktamas ar klavulano rūgštis) gali būti derinami ne tik su penicilinais, bet ir su kitais β laktaminiais antibiotikais (cefalosporiniais, karbapenemais, monobaktamais) [3].

Penicilino yra įvairių. Dalis jų yra riboto antimikrobinio poveikio (veikiantys pasirinktinai gramteigiamus mikroorganizmus), kita dalis – plataus poveikio (veikia ir gramteigiamus, ir gramneigiamus mikroorganizmus). Vieni jų yra neatsparūs rūgščių poveikiui (vartojami parenteraliai), kiti – atsparūs (geriamieji).

Penicilinai palyginti blogai patenka į kaulus, likvoro didesnė jų koncentracija būna tik sergant meningitu. Dauguma jų veikia trumpai – minimali slopinamoji koncentracija kraujyje išlieka apie 3–4 val.

Tai mažiausiai toksiški antibiotikai. Todėl jų turi būti skiriama visada, jei tik ligos sukėlėjas jiems jautrus. Plačiai vartojami kvėpavimo sistemos, šlapimo takų, chirurginėms, sisteminėms infekcijoms, tonzilitams, sinusitams, laringitams, difterijai, sifiliui, bakteriniam endokarditui ir kt. infekcijoms gydyti.

Jie neveikia (nėra duomenų) embriotoksiškai, teratogeniškai, tačiau dažniau už kitus antibiotikus sukelia alergines reakcijas. Tarp penicilino galima kryžminė alergija.

Penicilinai švirkščiami į raumenis, sunkių infekcijų atvejais į veną.

Natūralūs ir biosintetiniai benzilpenicilinai (parenteriniai) [5, 7, 13]

Jiems priskiriama trumpai veikianti benzilpenicilino natrio arba kalio druska (penicilinas G) ir ilgai veikiantys – benzilpenicilino prokaino druska ir benzatino benzilpenicilinas (Lietuvoje neregistruoti).

Pasirinktinai veikia gramteigiamus mikroorganizmus, gramneigiamus kokus (pvz., meningokokus), patogenines spirchetas (ypač blyškiasias treponemas) [7].

Benzilpenicilinas neatsparus rūgščių poveikiui, todėl leidžiamas į raumenis, sunkiais atvejais – į veną. Jis neatsparus fermento penicilnazės poveikiui, todėl neveikia jį gaminančių stafilokokų.

Labai didelės benzilpenicilino dozės gali veikti neurotoksiškai – gali atsirasti galvos skausmai, raumenų trūkčiojimas, net haliucinacijų, į epilepsiją panašių traukulių, kartais – koma. Skiriant į veną – flebitas, tromboflebitas, injekcijos į raumenis vietos infiltracija (aseptinis uždegimas) ir skausmingumas [13].

Ilgai veikiantys benzilpenicilinai – benzilpenicilino prokaino druska ir benzatino benzilpenicilinas labai blogai tirpsta vandenyje. Išvirkštus į raumenis jų suspensijos, susidaro depas, iš kurio antibiotikas lėtai rezorbuojasi, todėl jo koncentracija kraujyje didėja pamažu ir nebūna labai didelė. Tačiau jie lėtai išskiriami iš organizmo, todėl veikia ilgai.

Ilgai veikiantys penicilinai yra neatsparūs rūgščių (turi būti leidžiami į raumenis) ir penicilnazės poveikiui.

Jie vartojami lėtinių infekcinių ligų (sifilio, reumato) profilaktikai bei joms gydyti.

Jeigu ilgai veikiantys penicilinai sukelia alerginę reakciją, ji trunka ilgai. Ilgai veikiančių penicilino reikia švirkšti giliai į raumenis (suleidus į poodį dažniau atsiranda skausmingų infiltratų, karščiujama) [7]. Suspensijos netyčia suvirkštus į kraujagyslę, preparato kristalai gali užkimšti smulkias plaučių ar smegenų kraujagysles ir sukelti ūminį nealerginės kilmės

priepuolį (Hoign sindroma), kuris pasireiškia sujaudiniu, mirties baime, dusuliu ir kitais simptomais [7, 13].

Fenoksimetilpenicilinas (geriamasis)

Pasirinktinai veikia gramteigiamus mikroorganizmus, gramneigiamus kokus, patogenines spirochetas (ypač blyškiasis treponemas). Neatsparus β laktamazėms.

Atsparus rūgštims, todėl geriamas (geriausia gerti 30–60 min. prieš valgį).

Vidutiniškai 50 proc. išgerto fenoksimetilpenicilino rezorbuojasi iš virškinamojo trakto.

β laktamazėms atsparūs penicilinai (antistafilokokiniai) [5, 8]

- **meticilinas, oksacilinas, nafcilinas, kloksacilinas, dikloksacilinas, flukloksacilinas**

Pirmasis antibiotikas penicilinas kurį laiką tiko gydyti auksinio stafilokoko (*Staphylococcus aureus*) sukeltas infekcijas. Bet per dešimtmetį šie mikroorganizmai tapo vis labiau atsparūs penicilinui. Stafilokokų sukeltoms infekcijoms gydyti buvo sukurtas naujas antibiotikas – meticilinas. Tačiau greitai pastebėta, kad auksinis stafilokokas tampa atsparus ir meticilinui. Atsparūs meticilinui auksinio stafilokoko štamai buvo pavadinti MRSA (*Methicilin Resistant Staphylococcus aureus*) [12]. MRSA atsparūs daugeliui antibiotikų, todėl šiuo metu tai vienas pavojingiausių ir sunkiausiai prognozuojamų hospitalinės infekcijos sukėlėjų.

Antistafilokokinių penicilinų poveikio spektras gana siauras. Pasirinktinai veikia gramteigiamus mikroorganizmus. Šie antibiotikai sukurti naikinti β laktamazę (penicilnazę) gaminačius stafilokokus, todėl dar vadinami antistafilokokiniais penicilinais [5].

Vartojami tik penicilnazę gaminančių stafilokokų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

Visi jie yra atsparūs rūgščių poveikiui, todėl gali būti geriami. Juos reikia gerti 1–2 val. prieš valgį arba praėjus 2–4 val. po valgio.

Plataus veikimo spektro penicilinai (aminobenzilpenicilinai) [5, 8]

- **ampicilinas, amoksicilinas**

Tai pusiau sintetiniai senosios kartos plataus antimikrobinio poveikio penicilinai.

Ampicilinas atsparus amidazių, kurias gamina daugelis gramneigiamų mikroorganizmų, poveikiui, todėl veikia ne tik gramteigiamus, bet ir gramneigiamus mikroorganizmus. Benzilpenicilinui jautrius gramteigiamus mikroorganizmus jis veikia silpniau.

Stipriai veikia enterokokus, kokliušo lazdeles, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, todėl jis dažniausiai vartojamas šių mikroorganizmų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

Smarkiai padaugėjo ampicilinui atsparių *H. influenzae*, *E. coli*, stafilokokų biotipų.

Ampicilinas neatsparus penicilnazės poveikiui, atsparus rūgštims, tačiau iš virškinamojo trakto jo rezorbuojasi tik 30–50 proc., todėl dažniau už kitus penicilinus ampicilinas gali sukelti virškinamojo trakto sutrikimų, tarp jų ir disbakteriozę bei superinfekciją (pvz., kandidamikozę).

Ampicilinas geriamas 1 val. prieš valgį arba 2 val. po valgio.

Amoksicilinas veikia panašiai kaip ampicilinas. Pagrindinis amoksicilino skirtumas – jis daug geriau absorbuojasi iš virškinamojo trakto, todėl rečiau kyla jo sutrikimų.

Plataus antimikrobinio poveikio penicilinai (antipseudomoniniai)

- **karboksipenicilinai:** karbenicilinas, tikarcilinas ir kt.
- **ureidopenicilinai:** azlocilinas, mezlocilinas, piperacilinas (piperacilinas + tazobaktamas), apalcilinas.

Antipseudomoniniai penicilinai veikia gramteigiamas bakterijas kaip penicilinas ir aminopenicilinai. Bet svarbiausia jų savybė yra gebėjimas veikti kitiems antibiotikams atsparias gramneigiamas lazdeles – pseudomonas, enterokokus ir klebsieles [4]. Ypač didelis privalumas – jų gebėjimas veikti žalia-mėlę pseudomoną (*Pseudomonas aeruginosa*). Tai viena labiausiai paplitusių hospitalinės infekcijos sukėlėjų. Dažniausiai plinta lytėjimo būdu [2]. (Apie *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) hospitalines infekcijas plačiau žr. Antibiotikai. 2 tema. Pasaulinių problemų, susijusių su mikroorganizmų atsparumu antimikrobiniais vaistams, apžvalga. Slauga. Mokslas ir praktika, 2016, Nr. 4 (232).)

P. aeruginosa yra oportunistinis patogenas. Tai reiškia, kad ji sugeba pasinaudoti šeimininko imuninės sistemos nusilpimu, kad prasiskverbtų į organizmą ir sukeltų infekciją. Ši bakterija beveik niekada neužkrečia sveikų audinių, bet beveik nėra tokio audinio, kurio *P. aeruginosa* nesugebėtų infekuoti, jei jo vietinio atsparumo mechanizmai yra pažeisti [12]. Pvz., esant pažeistai odai ir gleivinėms, po nudegimų, naudojant kateterius, taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją, sergant cukriniu diabetu, esant neutropenijai po chemoterapijos, ilgai vartojant antibiotikus ir kt. [1, 2, 12]. Tai viena pagrindinių šlapimo takų, chirurginių infekcijų ir nudegusių pacientų žaizdų infekcijų priežastis. *P. aeruginosa* sukelia sunkias šlapimo ir kvėpavimų sistemų, virškinimo trakto, kaulų ir sąnarių, minkštųjų audinių infekcijas, dermatitą, bakteremiją, taip pat įvairias sistemines infekcijas. Tai ypač rimta pacientų, hospitalizuotų dėl onkologinių susirgimų, AIDS, cistinės fibrozės ar nudegimų, problema [1, 12].

Ši bakterija pasižymi dideliu atsparumu aplinkos poveikiui. Geba augti ir daugintis vaistuose, antiseptikuose, dezinfekcijos priemonėse ir tirpaluose, kontaktinių lėšų tirpaluose. Ligoninėse *P. aeruginosa* randamos daugelyje vietų – dezinfekavimo priemonėse, dirbtinio plaučių ventiliavimo įrangoje, maiste, tualetuose, dušuose (ypač ant čiaupų galvučių), ant patalpų valymo įrankių. Atkeliauja į ligoninę su lankytojais ir pacientais, atnešamos su vaisiais ir daržovėmis [12].

P. aeruginosa yra įprastos dirvožemio, vandens ir augmenijos bakterijos. Jos auga drėgnoje aplinkoje. Labai nereiklios maistui, gali augti net distiliuotame vandenyje. Tai bakterija, sukelianti daugumą odos išbėrimų ir baseinuose bei pirtyse gaunamų infekcijų. Iš vandens šios bakterijos prilimpa prie odos ir įsiterpia į plaukų folikulus. Folikuluose bakterijos dauginasi, o jų metabolizmo produktai sukelia uždegimą. Paveikta vieta gali atrodyti kaip raudonas, niežintis išbėrimas ar kaip nudegimas. *P. aeruginosa* yra pagrindinė vadinamosios plaukiko ausies (išorinės ausies uždegimo) priežastis, gali sukelti ragenos infekciją kontaktinių lėšų vartotojams [12].

P. aeruginosa galima rasti ir ant sveikų žmonių odos, viršutiniuose kvėpavimo takuose, žarnyne. Bakterijos prisitvirtina prie epitelio ląstelių, kolonizuoja gleivines, odą ir, nusilpus imunitetui, skverbiasi gilyn į organizmą ir sukelia infekcijas [1].

P. aeruginosa yra viena labiausiai gąsdinančių oportunistinių klinikinių patogenų, iš kitų bakterijų išsiskirianti ypatingu antimikrobinio atsparumu. Antibiotikų, galinčių paveikti šį pavojingą patogeną, yra nedaug [1, 12].

Kaip ir daugelis kitų penicilinų, antipseudomoniniai penicilinai yra neatsparūs β laktamazėms, todėl nėra labai aktyvūs prieš *S. aureus* ir kitus β laktamazes produkujančius mikroorganizmus (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* ir kt.). Poveikio spektras padidinamas juos kombinuojant su β laktamazių inhibitoriais (*Piperacillinum* + *Tazobactamum*). *P. aeruginosa* sukeltų infekcijų atvejais, siekiant geresnio antibakterinio efektyvumo, šie antibiotikai skiriami kartu su aminoglikozidais. Tai leidžia mažinti ir atsparių mikroorganizmų padermių vystymąsi [4, 5, 6, 7].

Karboksipenicilinai

- **karbenicilinas, tikarcilinas** ir kt.

Tai pusiau sintetiniai senosios kartos plataus antimikrobinio poveikio penicilinai.

Karbenicilinas buvo pirmasis antibiotikas *P. aeruginosa*. Dabar jo kaip antipseudomoninio antibiotiko reikšmė labai sumažėjo, nes yra stipresnių antibiotikų (III, IV kartos cefalosporinai, naujieji aminoglikozidai, naujieji chinolonai, ureidopenicilinai). Gramteigiamus mikroorganizmus jis veikia silpniau už aminopenicilinus (ampiciliną, amoksiciliną). Penicilinazės poveikiui neatsparus, neabsorbuojamas iš virškinamojo trakto, todėl injekuojamas.

Tikarcilinas žaliame pseudomoną veikia daug stipriau už karbeniciliną.

Ureidopenicilinai

- **azlocilinas, mezlocilinas, piperacilinas (piperacilinas + tazobaktamas), apalcilinas**

Tai pusiau sintetiniai naujosios kartos plataus antimikrobinio poveikio penicilinai.

Jie veikia daug stipriau už pusiau sintetinius senosios kartos plataus antimikrobinio poveikio penicilinus (aminobenzilpenicilinus, karboksipenicilinus), antimikrobinis poveikis taip pat platesnis, ypač gramneigiamų mikroorganizmų atžvilgiu, t. y. visi jie veikia ir *P. aeruginosa*. Acilaminopenicilinai neatsparūs penicilinazės poveikiui. Išgerti jie iš virškinamojo trakto neabsorbuojami, todėl švirkščiami į veną.

Acilaminopenicilinai vartojami dažniausiai kartu su kitais šiuolaikiniais antibiotikais labai sunkių, ypač gramneigiamų mikroorganizmų (tarp jų ir *P. aeruginosa*), sukeltoms infekcijoms ligoms gydyti [6].

Cefalosporinai

Cefalosporinai yra didžiausia ir labai įvairi β laktaminių antibiotikų grupė. Savo chemine struktūra ir farmakologiniu poveikiu jie labai artimi penicilinams. Cefalosporinai taip pat turi β laktaminį žiedą, slopina mikroorganizmų ląstelės apvalkalėlio sintezę, veikia baktericidiškai besidauginančius mikroorganizmus, saugūs neštumo metu, mažiau toksiški (pagal toksiškumą artimi penicilinams), palyginti dažnai sukelia alergines reakcijas.

Esminiai skirtumai lyginant su penicilinais. Visų cefalosporinų antimikrobinis poveikis platus, visi atsparūs penicilinazės, o kai kurie – ir kitų β laktamazių poveikiui.

Cefalosporinai veikia daugelį penicilinams, aminoglikozidams ir kitiems antibiotikams atsparių mikroorganizmų padermių.

Dauguma cefalosporinų iš virškinamojo trakto nesirezorbuoja. Tai švirkščiamųjų (parenteraliai vartojamų) cefalosporinų grupė. Mažesnė cefalosporinų dalis iš virškinamojo trakto rezorbuojasi. Tai geriamieji cefalosporinai.

Kirpimo linija

Mokymų 3-io ciklo 1 temos „ β laktaminiai antibiotikai“

Klausimai

1. Kurie iš šių antibiotikų priskiriami β laktaminiams antibiotikams?

- penicilinai
- cefalosporinai
- karbapenemai
- tinka visi atsakymai

2. Kokiais privalumais pasižymi β laktaminiai antibiotikai?

- visi jie yra plataus poveikio spektro antibiotikai
- neteratogeniški, mažiau toksiški
- dažniau už kitus sukelia alergines reakcijas
- tinka visi atsakymai

3. Kokia unikalia savybe pasižymi V kartos cefalosporinai (ceftarolinas)?

- veikia daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų

- veikia dauginį rezistentiškumą turintį auksinį stafilokoką (MRSA)
- aktyvus prieš *P. aeruginosa*
- tinka visi atsakymai

4. Kokiomis savybėmis pasižymi karbapenemai?

- tai labai plataus veikimo spektro β laktaminiai antibiotikai, dažnai vadinami paskutinės vilties antibiotikais
- stipriai slopina gramneigiamų bakterijų gaminamas β laktamazes ir patys yra joms labai atsparūs
- tai rezervinė antibiotikų grupė, skirta gydyti komplikuotiems, atspariems kitiems antibiotikams infekcijoms
- tinka visi atsakymai

Dėmesio! Teisingo atsakymo raidę (raides) apveskite raudonos spalvos rašikliu.

Nepageidaujamas poveikis. Injekcijos vietos skausmingumas, infiltratas, flebitas, tromboflebitas, skrandžio spazmai, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kandidamikozė, pseudo-membraninis kolitas (sunkus vandeningas ir (ar) kraujingas viduriavimas, karščiavimas, silpnumas) ir kt.

Alerginės reakcijos: bėrimas, dilgėlinė, anafilaksija (retai), kryžminė alerginė reakcija su penicilinais (jei vartojant penicilinių pasireiškė anafilaksija, bronchospazmai, cefalosporinus vartoti kontraindikuotina), eozinofilija, intersticinis nefritas [5].

Nurodoma, kad cefalosporinai gali turėti tam tikrą (nedidelį) hepatotoksinį poveikį (laikiniai padidėja kepenų fermentų aktyvumas). *Ceftriaxone* (III kartos cefalosporinas) gali sukelti cholecistitą, cholestazinę gelta [8].

Paraudimas, prakaitavimas, galvos skausmas, tachikardija vartojant alkoholį kartu su kai kuriais cefalosporiniais (cefoperazono, cefamandolo, cefotetano) [5]. Nerekomenduojama vartoti alkoholio kartu su šiais vaistais ir dar 72 val. po paskutinės injekcijos [7, 10].

Gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų poveikį.

Pagal cheminę struktūrą, atsparumą β laktamazių poveikiui ir antimikrobinio poveikio platumą cefalosporinai skirstomi į 4 kartas [5, 7, 9].

I kartos cefalosporinai yra atsparūs penicilinazės poveikiui, bet dar jautrūs β laktamazėms. Pasižymi gana neplačiu poveikio spektru, stipriai veikia gramteigiamus mikroorganizmus, ypač gramteigiamus kokus, įskaitant ir penicilinazę gaminantį auksinį stafilokoką (išskyrus meticiliniui atsparius), neveikia enterokokų. Beveik neveikia daugumos gramneigiamų bakterijų ir anaerobų [5, 8].

- **cefadroksilis, cefazolidinas, cefazedonas, cefaleksinas, cefalotinas, cefradinas, cefaloridinas, cefapirinas**

Iš gramneigiamų mikroorganizmų stipriai veikia neiserijas, klebsielės (*K. pneumoniae*), *E. coli*, *P. mirabilis*, ampicili-

nui jautrius *H. influenzae* biotipus. Kitų enterobakterijų bei *P. aeruginosa* neveikia.

I kartos cefalosporinai dažniausiai vartojami kaip rezerviniai antibiotikai stafilokokų (alternatyva antistafilokokiniams penicilinams) ir kitų gramteigiamų bei jiems jautrių gramneigiamų mikroorganizmų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti. Nekomplikuotoms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms, šlapimo takų infekcijoms, streptokokiniam faringitui, chirurginių žaizdų infekcijų profilaktikai [5].

Blogai patenka į smegenų skystį, todėl netinka CNS infekcijoms gydyti [5]. I kartos geriamieji cefalosporinai geriausiai (beveik visiškai) absorbuojasi iš virškinamojo trakto.

Dažniausiai vartojamas cefazolidinas.

II kartos cefalosporinai yra labiau atsparūs β laktamazių poveikiui, pasižymi platesniu spektru ir didesniu antibakteriniu poveikiu gramneigiamoms bakterijoms.

- **cefuroksimas, cefakloras, cefoksitinas, cefprozilis, cefonicidas, cefamandolis**

Jų antimikrobinio veikimo spektras geriausiai subalansuotas. Jie stipriai veikia tiek gramteigiamus mikroorganizmus (nors ir kiek silpniau nei I kartos cefalosporinai), tarp jų ir stafilokokus, tiek gramneigiamus mikroorganizmus (veikia ir ampiciliniui atsparias *H. influenzae* padermes, kai kurias enterobakterijas ir kt.), bet dar neveikia *P. aeruginosa*.

Vartojami bronchitui, pneumonijai, sinusitui, šlapimo takų infekcijoms gydyti, esant žaizdų infekcijoms, sepsiui, peritonitui, empiriniam sunkios infekcijos gydymui, pooperacinei infekcijų profilaktikai, gonorėjai, Laimo ligai gydyti ir kt.

II kartos geriamųjų cefalosporinų iš virškinimo trakto absorbuojasi tik apie 50 proc.

III kartos cefalosporinai yra dar atsparesni β laktamazių, kurias gamina daugelis gramneigiamų mikroorganizmų, poveikiui.

Kirpimo linija

Logotipo
vieta

Mokymų „Antibiotikai“ 3-io ciklo dalyvio kortelė

1

Vardas

Pavardė

Dalyvio numeris (ID)

Adresas ir telefonas

Pasitikrinkite, ar teisingai užrašėte savo mokymo dalyvio (ID) numerį.

Atsakymus su įrašytais ID siųskite į Sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų kompetencijų centrą iki **2016 m. spalio 30 d.** adresu: Mokymai „Antibiotikai“, Sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų kompetencijų centras, Ruginių g. 1, LT-08418 Vilnius. Atsakymų išsiuntimo data tikrinama pagal pašto spaudą.

Atsakymai, išsiųsti vėliau nei 2016 m. spalio 30 d., nebus tikrinami.

Jeigu atsakymus Jums patogiau patiems atnešti į Sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų kompetencijų centrą, palikite juos I aukšte langelyje „Informacija“ arba įdėkite į atsakymų dėžutę I aukšte prie skelbimų lentos.

SVARBU! Visi mokymų „Antibiotikai“ dalyviai siųsdami atsakymą kortelėje privalo nurodytoje vietoje priklijuoti Vilniaus kolegijos logotipą. Jį rasite žurnalo 3-iam viršelyje. Jį iškirpkite ir priklijuokite nurodytoje vietoje. **Be šio logotipo Jūsų atsakymai negalios!**

- **cefoperazonas, cefotaksimas, ceftazidimas, ceftriaksonas, ceftizoksimas, cefpodoksimas, cefiksimas**

Gramteigiamus mikroorganizmus, tarp jų ir stafilokokus (išskyrus meticilinui atsparius), jie veikia gerokai silpniau už I ir II kartos cefalosporinus, bet labai stipriai veikia gramneigiamus mikroorganizmus: veikia dar daugiau enterobakterijų, jau veikia ir *P. aeruginosa*, kai kuriuos anaerobus [8]. Gali veikti ir kitiems antibiotikams atsparias padermes. Jų vartojama labai sunkioms gramneigiamų mikroorganizmų, tarp jų ir *P. aeruginosa* sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti (vienų, dar dažniau – kartu su kitais šiuolaikiniais antibiotikais – acilaminopenicilinais, fluorochinolonais, naujesniais aminoglikozidais ir kt.).

IV kartos cefalosporinai. Pirmas leidžiamasis šios kartos cefalosporinas yra cefepimas. Kadangi jis atsparus daugelio β laktamazių poveikiui, jo poveikis yra dar platesnis už III kartos cefalosporinų, aktyvus prieš daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų [8].

Išskirtinė savybė – jis veikia net tuos *Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* biotipus, kurie gamina daug β laktamazių ir kurių nepajėgia paveikti kiti šiuolaikiniai antibiotikai. Tačiau, gali veikti net III kartos cefalosporinams bei kitiems β laktaminiais antibiotikams, naujesniems aminoglikozidams ir kitiems antibiotikams atsparius biotipus.

Vartojami tik parenteraliai, sunkioms ir labai sunkioms infekcijoms gydyti, kai kiti antibiotikai neveiksmingi. Nėra duomenų apie vaisto poveikį nėštumo laikotarpiu.

V kartos cefalosporinai veikia daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų.

- **ceftarolinas, ceftobiprolis**

Ceftarolinas yra unikalus savo aktyvumu prieš dauginį rezistentiškumą turintį auksinį stafilokoką (MRSA). Gerai veikia ir *E. faecalis*. Nėra aktyvus prieš *P. aeruginosa* [5, 7, 8]. Nėra duomenų apie vaisto poveikį nėštumo laikotarpiu.

Karbapenemai

- **imipenemas ir cilastatinas, meropenemas, ertapenemas**

Tai labai plataus veikimo spektro β laktaminiai antibiotikai, galintys sunaikinti daugumą bakterijų. Jie veikia beveik visus žinomus gramteigiamus ir gramneigiamus aerobus ir anaerobus (tarp jų ir *P. aeruginosa*, *Bacteroides*). Labai svarbios karbapenemų savybės – jie stipriai slopina gramneigiamų mikroorganizmų (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Escherichia*) gaminamas β laktamazes, o patys yra labai atsparūs gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų gaminamų β laktamazių poveikiui, todėl gali veikti kitiems antibiotikams atsparius mikroorganizmų biotipus.

Imipenemas vartojamas kartu su cilastatinu, kuris slopina šį antibiotiką inkstuose suardantį fermentą dehidropeptidazę [3, 11].

Meropenemas, geriau patenkantis į likvorą, gali būti vartojamas ir sunkių meningitų atveju.

Nepageidaujamas poveikis – nefrotoksiškumas, neurotoksiškumas ir kt.

Karbapenemai yra rezervinė antibiotikų grupė, skirta gydyti komplikuoju, rezistentiškų įprastiniams antibiotikams *K. pneumoniae* ir *E. coli* ir kt. padermių sukeltas infekcijas, tokias kaip hospitalinė pneumonija, šlapimo takų infekcija ir sepsis [11].

Tai labai plataus poveikio antibiotikai, neretai būna paskutinės vilties antibiotikai [11].

Antibiotikų pasirinkimas gydyti dauginį antibakterinį atsparumą turinčių mikroorganizmų sukeltoms infekcijoms yra ribotas. Neracionalus šių antibiotikų vartojimas sudaro sąlygas vystyti atsparioms jiems mikroorganizmų padermėms. Didėjantis bakterijų atsparumas karbapenemams tampa grėsminga visuomenės sveikatos problema (plačiau žr. Antibiotikai. 2 tema. Pasaulinių problemų, susijusių su mikroorganizmų atsparumu antimikrobiniais vaistams, apžvalga. Slauga. Mokslas ir praktika, 2016, Nr. 4 (232)).

Monobaktamai

- **aztreonamas**

Monobaktamai yra β laktaminių antibiotikų grupė, pasirinktinai veikianti gramneigiamus mikroorganizmus, įskaitant ir *P. aeruginosa*. Aztreonamas neveikia anaerobų ir gramteigiamų bakterijų [3, 7]. Šis antibiotikas nepasižymi kryžmine alergija su kitais β laktaminiais antibiotikais. Todėl dažniausiai vartojamas gramneigiamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti, įskaitant meningitą, kai reikalingi β laktaminiai antibiotikai (penicilinas, cefalosporinai), bet pacientas yra jiems alergiškas. Norint nuslopinti ir gramteigiamus mikroorganizmus bei anaerobus, papildomai skiriami kiti antibiotikai [7].

Literatūra

1. Pavilonis A. Klinikinė mikrobiologija. KMU, 2006.
2. Pavilonis A., Lasinskaitė-Čerkasina A., Vaičiūvenas V. Diagnostinė mikrobiologija. KMU, Kaunas, 2007.
3. Valavičius A. Sunkių ligonių gydymas antibiotikais. Lietuvos gydytojo žurnalas. Pulmonologija, imunologija ir alergologija. 2008, nr. 1 (3).
4. Antipseudomonal penicillins. <https://www.drugs.com/drug-class/antipseudomonal-penicillins.html>
5. Penicilins/cefalosporins/Emedexpert. <http://www.emedexpert.com/compare/penicillins.shtml>
6. Selina SP Chen, MD, MPH; Chief Editor: Russell W Steele, MD. Pseudomonas Infection Treatment & Management: Medical care, Surgical care, Consultations. <http://emedicine.medscape.com/article/970904-treatment>
7. Hans P. Schlecht, MD, MSc, Christopher Bruno, MD. Penicillins. Merck Manuals Professional Edition. Prieiga <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/b-lactams>
<http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/penicillins>
<http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/cefalosporins>
<http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/carbapenems>
<http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/monobactams>
8. Classification of penicillin antibiotics <http://medimoon.com/2013/04/classification-of-penicillin-antibiotics/>
9. Cephalosporins/Vancomycin. Overview. Liver tox. National institute of health. National library of medicine. US. <https://livertox.nlm.nih.gov/Cephalosporins.htm>
10. Cephalosporins-injection. Medicine net.com. <http://www.medicinenet.com/cephalosporins-injection/page2.htm>
11. Papp-Wallace K. M., Endimiani A., Taracila M. A., Bonomo R. A. Carbapenems: Past, Present, and Future. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov; 55(11): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195018/>
12. Daugelavičius R. Pseudomonas aeruginosa: prijaukintos, bet pavojingos bakterijos. http://gamta.vdu.lt/bakalaurai/pop_straipsniai/pseudomonas_aeruginosa/pseudomonas_aeruginosa.htm
13. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Skin Diseases. WHO, 2016. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/jh2918e/23.2.html#jh2918e.23.2>