

Peniciliny

Peniciliny patří do skupiny betalaktamových antibiotik. Jejich název je odvozen od plísně (štetičkovce, *Penicillium*), ze které byly poprvé získány. Toto antibiotikum bylo objeveno Alexanderem Flemingem v roce 1928.

Antimikrobiální spektrum

Úzkospektré peniciliny (základní, přirozené) – účinné proti G+ bakteriím a G– kokům (meningokoky, gonokoky) ^[1], oxacilin působí jen proti *Staphylococcus aureus* a částečně proti streptokokům,

Širokospektré peniciliny – účinné proti G+ i G–.

Farmakokinetika a farmakodynamika

Po **parenterálním podání** se rychle a kompletně vstřebávají. Upřednostňuje se podání i.v. oproti i.m. (zejména vysokých dávek), které je bolestivé. Absorpce po **perorálním podání** se u jednotlivých penicilinů liší, a to v závislosti na odolnosti vůči kyselému prostředí (pH žaludeční šťávy). Aby se minimalizovaly ztráty v důsledku jejich adsorpce na potravu, doporučuje se podávat nejméně 1 hod před jídlem nebo po jídle. Biologická dostupnost bývá obvykle vyšší, než 60 %. Vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje od 18 % (amoxicilin) do 94 % (oxacilin), ale pouze nenavázaná frakce je antimikrobně účinná.

Peniciliny se snadno distribuují do extracelulární tekutiny, pro svou malou liposolubilitu **nepronikají do buněk**. Špatně pronikají přes hematoencefalickou bariéru. Zánětlivé meningeální změny jejich penetraci do CNS usnadňují.

Většina absorbovaného množství je **vyloučena močí**, a to tubulární sekrecí (90 %). Tato cesta exkrece může být inhibována probenecidem. 30–50 % z množství penicilinů přítomných v krvi je vyloučeno do mateřského mléka. Biologický **poločas je krátký** (asi 1 hodina).

Peniciliny mají účinek nezávislý na koncentraci, ale **závislý na čase**. Alespoň 40 % doby dávkovacího intervalu by měla být koncentrace antibiotika vyšší než minimální inhibiční koncentrace.^[1] Nemají postantibiotický účinek.

Nežádoucí účinky a toxicita^[2]

Peniciliny patří mezi **velmi bezpečná** léčiva. Nejčastějším nežádoucím účinkem bývají alergické reakce (I-IV). Vyskytují se přibližně u 1–10 % pacientů. Vzácně může dojít ke vzniku anafylaktické reakce (0,05 %), která nastane 15–30 minut po podání (nejčastěji i.v.). K anafylaxi obvykle dochází po předchozí senzibilizaci. Mezi **pozdní alergické projevy** patří kopřivka, horečka, bolesti kloubů, kožní eflorescence, angioneurotický edém, intersticiální nefritida (autoimunní reakce na penicilin-proteinový komplex), sérová nemoc, hemolytická anémie ale i velmi vážné komplikace jako Lyellův nebo Stevensův-Johnsonův syndrom.

Při podání aminopenicilinů pacientům s infekční mononukleózou nebo lymfatickou leukemií se může objevit morbiliformní rush, který představuje toxickou reakci, nikoliv alergickou. Všechny peniciliny mají schopnost vyvolat reakci zkříženou, ať jsou obsaženy v potravě (v mléce od krav léčených pro mastitidu) nebo v kosmetických přípravcích. Alergickou reakci na peniciliny lze snížit podáním glukokortikoidů.

Perorální podání penicilinů může vést k dyspeptickým potížím – nauze, zvracení a průjmům (zejména u širokospektrých penicilinů). U širokospektrých penicilinů se ojediněle vyskytují průjmy, až pseudomembranózní kolitidy jako následek dysmikrobie.

Jako neobvyklé nežádoucí účinky se mohou objevit **Hoigné syndrom** (čti uaně). Je vyvolán u některých nemocných po podání *prokainpenicilinu i.m.* Projevem může být úzkost až strach ze smrti, sluchové a zrakové iluze, změny v krevním oběhu, i změna vědomí. Klinický obraz může rychle vymizet, jindy psychické příznaky přetrvávají po mnoho měsíců. Ustupuje samovolně. Syndrom není kontraindikací pro opakované podání penicilinu. Také může vzniknout tzv. **Nicolauův syndrom**, jakožto následek chybné techniky podání, tentokrát intraarteriálně. Příznaky záleží na typu postiženého orgánu.

Přímý toxický účinek penicilinů se týká CNS. Peniciliny zvyšují dráždivost neuronů. Využívá se v experimentální farmakologii k intracerebrálnímu podání penicilinu pro navození epilepsie u malých laboratorních zvířat a ke zkoušení antiepileptik. Z tohoto důvodu se vyhýbáme intratekálnímu podání penicilinů. Přímý účinek na CNS se může manifestovat i po podání vysokých (MIU) dávek zejména u zánětlivě změněných meninx nebo při snížení renální exkrece.

Indikace a kontraindikace^[2]

Obvykle používáme peniciliny pro léčbu respiračních infekcí, v empirické terapii komunitních infekcí, v léčbě nozokomiálních infekcí.

Často se kombinují s aminoglykosidy.^[1] Interakce s jinými léčivy jsou vzácné.

Kontraindikací podání bývají alergie na penicilin a zvýšená pohotovost ke křečím. Při poruchách funkce srdce a ledvin je třeba brát v úvahu vysoký obsah Na^+ a K^+ .

Přehled penicilinů

základní peniciliny	penicilin G, penicilin V	
antistafylokokové peniciliny	oxacilin, cloxacilin, dicloxacilin, flucloxacilin	
širokospektré peniciliny	aminopeniciliny	ampicilin, amoxicilin
	karboxypeniciliny	ticarcilin
	acylureidopeniciliny	piperacilin

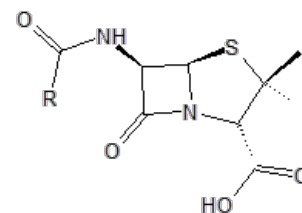
Základní peniciliny

Zahrnují skupinu acidolabilních a acidostabilních penicilinů úzkého antimikrobního spektra.

Penicilin G (benzylpenicilin)^{[2][1]}

Není acidorezistentní a proto se nevstřebává po perorálním podání, je tedy nutné ho podat parenterálně. Není odolný vůči β -laktamázám. Účinkuje vůči G+ i G- bakteriím.

Používáme ho jako lék první volby v léčbě infekcí způsobených pneumokoky, streptokoky, meningokoky, gonokoky a stafylokoky neprodukující β -laktamázu, *Bacillus anthracis* a jiné G+ mikroorganismy, *Treponema pallidum* (syfilis) a jiné spirochety, klostridia, aktinomyceety, listerie a *Bacteroides* (s výjimkou *B. fragilis*), některé borelie (lék první volby u lymeské boreliózy). Používá se tedy při léčbě kapavky, diftérie, spály, angíny, erysipelů, revmatické horečky, leptospirózy. Citlivé jsou i některé anaeroby.



Penicilin

- **Krystalický benzylpenicilin** – vodný roztok draselné nebo sodné soli, dobře rozpustný ve vodě pro **i.v.** podání (infuze), lék první volby u meningokokové meningitidy, pneumokokové pneumonie, *S. pyogenes*, infekce klostridiemi, aktinomycetami.
- **Prokain-benzylpenicilin** – suspenze pro **i.m.** podání (nelze podat i.v.), prokain zvyšuje velikost molekuly a tím prodlužuje absorpci i přetrvávání plazmatických koncentrací, lék první volby u spály a streptokokové tonsilofaryngitidy.
- **Benzatin-benzylpenicilin**^[2] – suspenze s velmi nízkou rozpustností ve vodě, určený pro přísně **i.m.** podání. Velmi pomalu se absorbuje, dosahuje nízkých plazmatických koncentrací, které dlouho přetrvávají (až 10 dní). Je vhodný k doléčení akutní nazofaryngitidy způsobené β -hemolytickými streptokoky, a to jako prevence revmatické endokarditidy.

Obvyklé dávkování je 2-30 mil. m.j. každých 4-6 hodin v infuzi (0,5 mil. m.j.)^[3] Při aplikaci draselné soli benzylpenicilinu je třeba počítat se zvýšeným přívodem draslíku do organismu.

Penicilin V (fenoxymetylpenicilin)^{[2][1]}

Acidorezistentní (draselná sůl), tudíž není inaktivován v kyselém prostředí žaludku, proto je možné ho podávat perorálně. Biologická dostupnost okolo 60 %. Během 6 hodin se jeho hladina dostává na mez účinnosti.

Shodné antimikrobiální spektrum s penicilinem G, není odolný vůči β -laktamázám. Lékem první volby u streptokokové tonsilofaryngitidy (v případě alergie je nahrazován makrolidy). Absorpce z GIT není zcela kompletní, proto se používá při lehčím průběhu infekcí citlivými bakteriemi (např. sinusitidy, otitidy, nazofaryngitidy, erysipel, spála, lymeská borelióza, profylaxe endokarditidy, periodontální a jiné zubní infekce).

Antistafylokokové peniciliny

Tyto peniciliny jsou odolné vůči β -laktamázám stafylokoků. Jejich spektrem účinku jsou stafylokoky a streptokoky. Používají se tam, kde nejsou jiné peniciliny účinné.

Izoxazolympeniciliny

Oxacilin

Podávají se perorálně u méně závažných stafylokokových infekcí. Oxacilin bývá indikován při průkazu infekce penicilin-rezistentními stafylokoky. V poslední době se zvyšuje rezistence stafylokoků (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) vůči oxacilinu (MRSA).

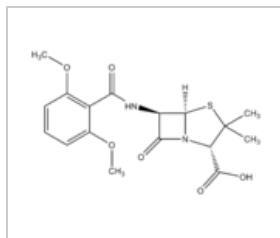
Metoxypeniciliny

Methicilin

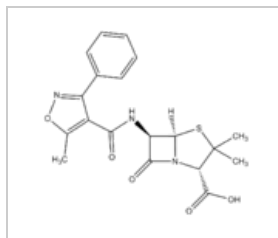


Ospen®, hromadně vyráběný léčivý přípravek s fenoxymetylpenicilinem

V ČR není registrován. Považuje se celosvětově za standardní protistafylokokové antibiotikum. V kyselém prostředí žaludku dochází k jeho inaktivaci, tudíž bývá aplikován pouze parenterálně. Účinnost proti stafylokokům je shodná s oxacilinem.



Methicilin



Oxacilin

Širokospektré peniciliny^{[2][1][4][5]}

Od základních penicilinů se liší širším antimikrobním spektrem, které lze rozšířit ještě více kombinacím s inhibitory betalaktamáz. Užití při běžných infekcích dýchacích cest, močových infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání vyvolaných např. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Neisseria catarrhalis*.

Aminopeniciliny

Acidorezistentní, semisyntetické antibiotikum, není odolné vůči betalaktamázám. Účinnější na *Enterococcus spp.* a *Listeria monocytogenes*.

Ampicilin

Empirická léčba komunitních bakteriálních respiračních infekcí, močových cest, břišního tyfu, septické salmonely, listeriózy a meningitid. Absorpce je omezoována potravou, podáván nalačno, lze podat i.m.

Amoxicilin

Analog ampicilinu, širší spektrum účinku, vytváří vyšší sérové hladiny. Výhodou je kompletní absorpce po perorálním podání, která není omezoována potravou. Součást režimů eradikujících infekci způsobenou *Helicobacter pylori*.

Karboxypeniciliny

Široké spektrum účinku, částečně i proti *Pseudomonas aeruginosa*, nejsou odolné vůči β -laktamázám. V současné době žádný zástupce není registrován v ČR.

Ticarcilin

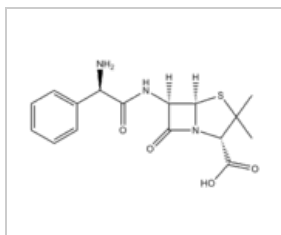
Účinný vůči G⁻ mikrobům, které jsou odolné vůči ampicilinu. Často se kombinuje s inhibitory β -laktamáz a kombinuje se s aminoglykosidy (protože při monoterapii na něj rychle vzniká rezistence). Podává se pouze i.v.

Acylureidopeniciliny

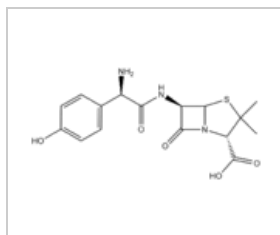
Spektrum účinku je ještě širší než ticarcilinu, nejsou odolné vůči β -laktamázám.

Piperacilin

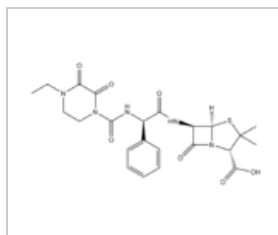
Často se kombinuje s tazobaktamem. Přípravek je účinný na G⁺ i G⁻ bakterie včetně nozokomiálních patogenů. Působí na *Bacteroides* sp. a *Clostridia* sp., nepůsobí na MRSA. U těžkých infekcí se jejich účinek zesiluje kombinací s aminoglykosidy.



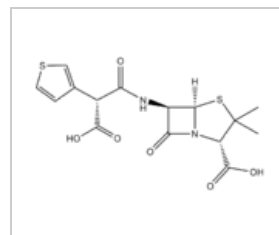
Ampicilin



Amoxicilin



Piperacilin



Tikarcilin

Odkazy

Související články

- Antibiotika
- Betalaktamová antibiotika

Externí odkazy

- <https://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/Atb2011/antibio02.htm>
- Peniciliny (česká wikipedie)
- Penicillin (anglická wikipedie)

Zdroj

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. [cit. 2010]. <<http://jirben.wz.cz>>.
- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-168-8.
- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2. vydání. Praha : Grada, 2018. ISBN 978-80-271-0929-6.
- JAN, Švihovec a A KOLEKTIV. *Farmakologie*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 1008 s. ISBN 9788027121502.

Reference

1. LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-373-0.
2. MARTÍNKOVÁ, Jiřina, et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2. vydání. Praha : Grada, 2018. ISBN 978-80-271-0929-6.
3. ŠVIHOVEC, Jan, et al. *Farmakologie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2018. ISBN 978-80-271-2150-2.
4. HAVLÍK, Jiří, et al. *Infektologie*. 2. vydání. Praha : Avicenum, 1990. 393 s. ISBN 80-201-0062-8.
5. LOBOVSKÁ, Alena. *Infekční nemoci*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2001. 263 s. ISBN 80-246-0116-8.