

# Peniciliny

**Peniciliny** patří do skupiny betalaktamových antibiotik. Jejich název je odvozen od plísně (štetíčkovec, *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) <sup>[1]</sup>, 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.<sup>[1]</sup> Nemají postantibiotický účinek.

## Nežádoucí účinky a toxicita<sup>[2]</sup>

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<sup>[2]</sup>

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

Často se kombinují s aminoglykosidy.<sup>[1]</sup> 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  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ .

## Přehled penicilinů

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

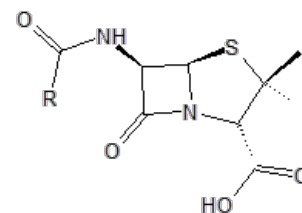
### Základní peniciliny

Zahrnují skupinu acidolabilních a acidostabilních penicilinů úzkého antimikrobního spektra.

#### Penicilin G (benzylpenicilin)<sup>[2][1]</sup>

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

Používáme ho jako lék první volby v léčbě infekcí způsobených pneumokoky, streptokoky, meningokoky, gonokoky a stafylokoky neprodukující  $\beta$ -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, erysipelu, 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**<sup>[2]</sup> – 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  $\beta$ -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.)<sup>[3]</sup> Při aplikaci draselné soli benzylpenicilinu je třeba počítat se zvýšeným přívodem draslíku do organismu.

#### Penicilin V (fenoxymetylpenicilin)<sup>[2][1]</sup>

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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).

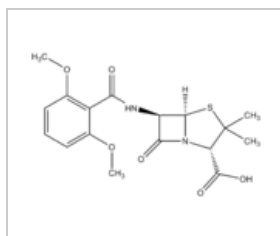
#### Metoxypeniciliny

##### Methicilin

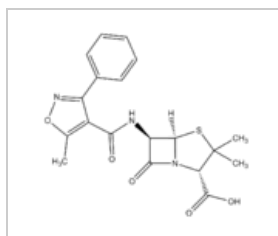


Ospen®, hromadně vyráběný léčivý přípravek s fenoxymetylpenicilinem

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<sup>[2][1][4][5]</sup>

Od základních penicilínů 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  $\beta$ -laktamázám. V současné době žádný zástupce není registrován v ČR.

#### Ticarcilin

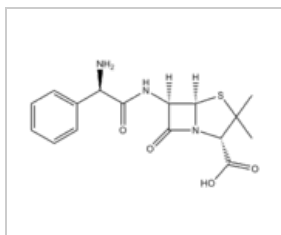
Účinný vůči G<sup>-</sup> mikrobům, které jsou odolné vůči ampicilinu. Často se kombinuje s inhibitory  $\beta$ -laktamáz a kombinuje se s aminoglykosidy (protože při monoterapii na něj rychle vzniká rezistence). Podává se pouze i.v.

### Acylureidopeniciliny

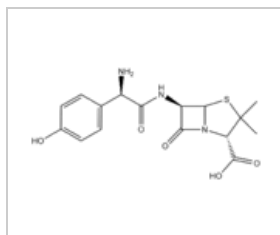
Spektrum účinku je ještě širší než ticarcilinu, nejsou odolné vůči  $\beta$ -laktamázám.

#### Piperacilin

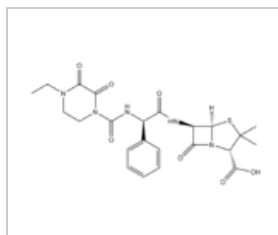
Často se kombinuje s tazobaktamem. Přípravek je účinný na G<sup>+</sup> i G<sup>-</sup> bakterie včetně nozokomiálních patogenů. Působí na *Bacteroides* sp. a *Clostridia* sp., nepůsobí na MRSA. U těžkých infekcí se jejich účinek zesiluje kombinací s aminoglykosidy.



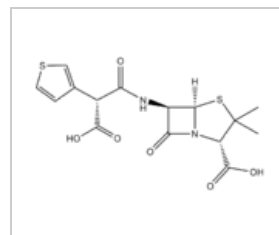
Ampicilin



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.