

## Antibiotiki in njihovi vzporedni pojavi

Antibiotiki so presnovki mikroorganizmov, predvsem plesni. Večino antibiotikov še vedno pridobivajo z gojenjem različnih vrst plesni in iz filtratov teh kultur z različnimi encimskimi postopki izolirajo antibiotike. Z različnimi kemičnimi reakcijami pa lahko vplivamo na molekule antibiotikov tako, da stranske skupine molekul antibiotikov zamenjamo za druge in na ta način dobimo polysintetične antibiotike, ki imajo lahko povsem drugačen spektrum delovanja kot bazični antibiotik. Edini čisto sintetični antibiotik pa je le kloramfenikol.

Antibiotiki delujejo na bakterijsko celico baktericidno, tako da jo razkrajajo, ali pa bakteriostatsko, tako da preprečujejo njen razvoj. Večina baktericidnih antibiotikov vpliva zaviralno na izgradnjo bakterijske stene. Celica, ki ostane brez celične membrane, propade. Tudi lahko antibiotiki okvarjajo permeabilnost celične membrane in tako povzročijo liziranje bakterijske celice. Slednjič lahko preprečujejo sintezo nukleinske kisline, ki je potrebna za rast celičnega jedra. Človeški organizem poskuša te biološko visoke substance čimprej eliminirati iz organizma. Inaktivira jih s svojim fermentnim sistemom, tako da antibiotik kmalu izgubi svojo moč proti bakterijam. Ker pa koncentracija antibiotika v serumu ne sme pasti pod raven svoje učinkovitosti, je razumljivo, da moramo antibiotik aplicirati v določenih intervalih, običajno na 6 ur. Razgradnja in izločanje antibiotikov pa sta delno ovirani pri bolnikih z okvarami jeter in ledvic, pri bolnikih s srčno dekompenzacijo in pri izsušenih bolnikih, zato moramo v teh primerih dozo antibiotikov zmanjšati, interval med posameznimi aplikacijami pa podaljšati.

Kot vemo, se je doba antibiotikov začela leta 1928, ko je Flemingovo pozornost pritegnila bakterij prosta cona okrog plesni na plošči s kulturo stafilokokov. Ekstrakcija in purifikacija aktivnega principa je potekala izredno počasi. Šele s spremembami gojišča in izoliranjem vrst peniciliuma, ki so dale večji izkupiček, ter spremembami v fermentaciji je postal penicilin čudežna droga stoletja. Najprej je bil izoliran benzilpenicilin G, ki je še danes najbolj učinkovit proti občutljivim mikroorganizmom, povzroča najmanj alergijskih reakcij in je najobsežneje testiran. Leta 1950 je bil izoliran penicilin V, ki je odporen proti kislinam in je zato primeren za peroralno uporabo.

Sčasoma pa so prej sicer občutljivi mikroorganizmi postali za penicilin neobčutljivi. Znanstveniki so ugotovili, da bakterije, ki so za penicilin neobčutljive, izdelujejo encim penicilazo, ki razkrajata penicilin, tako da ta ne more več vplivati na bakterijske celice. Bakterije, ki proizvajajo ta encim, se lahko množijo naprej kljub prisotnosti penicilina in povzročajo tako bolezenske znake v organizmu. Najbolj znane bakterije s penicilazo so stafilokoki, ki povzročajo največ težkih septičnih stanj pri ljudeh.

Penicilin deluje predvsem na Gram pozitivne in Gram negativne koke, spirohete in le v zelo visokih koncentracijah na Gram negativne bacile. Upo-

rabljamo ga predvsem pri infekcijah, ki jih povzročajo streptokoki in kjer je penicilin sredstvo izbora (streptokokne angine, škrlatinka, erizipel). Najprimernejše zdravilo je tudi pri zdravljenju pnevmokoknih infekcij (pneumonije, bronhopneumonije, purulentni meningitis), meningokoknih obolenj, gonokoknih infekcij in luesu.

V vsakdanji praksi uporabljamo vse bolj peroralne peniciline. Pri tem pa ne smemo pozabiti, da je treba vzeti tablete na prazen želodec, najbolje 1 uro pred jedjo ali 2 uri potem, nikakor pa ne skupaj z mlekom ali preparati s kalcijem, kajti kalcij lahko inaktivira penicilin.

#### **Terapevtske doze:**

intramuskularno 800.000 — 1.200.000 E

peroralno vzamemo običajno 4-krat večje doze.

Pri streptokoknem infektu naj traja terapija vsaj 10 dni.

Kot smo že omenili, izdelujejo sedaj pilsintetične peniciline, pri katerih se je spektrum delovanja razširil še na Gram negativne bacile. Najbolj znan je ampicilin (farmacevtski preparat — Penbritin, Pentraxil). Uporabljamo ga pri respiratornih, urogenitalnih infekcijah in pri infekciji žolčnih poti, kajti te infekcije pogosto povzročajo mešana infekcija. Vendar pa ampicilin razkrajajo penicilaza in je zato za terapijo stafilokoknih infekcij neprimeren.

Terapevtska doza je  $4 \times 500$  mg ( $4 \times 2$  kapsuli po 250 mg, tudi za otroke s telesno težo nad 20 kg.) Doza za majhne otroke pa je 50 mg/kg dnevno, razdeljeno v 4 doze.

V prodaji imamo tudi pilsintetične peniciline, katerih specifična lastnost je, da jih penicilaza ne more razgraditi. Uporabljamo jih samo za stafilokokne infekcije, kajti na druge bakterije, ki so za penicilin občutljive, delujejo minimalno. Pri nas znani so: Orbenin, Prostaphlin, Straphcillin. Z njimi uspešno zdravimo flegmone, abscese, furunkle, impetigo ter stafilokokne pneumonije in stafilokokne sepse. Doza je 500 mg  $\times$  4, otroci pa pol doze za odraslega.

#### **Vzporedni pojavi penicilinov:**

Od vseh antibiotikov je penicilin najmanj toksičen, povzročajo pa velikokrat alergijske reakcije.

Pri intravenozni aplikaciji penicilina lahko dobimo tromboflebitis, pri intramuskularni pa močne bolečine na mestu aplikacije in sterilne abscese.

Peroralni penicilini povzročajo lahko odvajanje mehkejšega blata, naseo in bruhanje. Pilsintetični antistafilokokni penicilini lahko povzročajo motnje v eritropoezi, akutni glomerulonefritis in okvaro jeter.

Resen problem terapije s penicilinom so alergijske reakcije. Senzibilizacija se lahko razvije po poprejšnji uporabi penicilina že s pitjem mleka krav, ki so jih zaradi mastitisa zdravili s penicilinom. Testi, ki naj bi pokazali, da gre za že senzibilizirani organizem, niso zanesljivi in lahko sami povzročajo alergijske reakcije. Lahko pa določimo nivo protipenicilinskih teles v serumu.

Ni pa vedno nujno, da ob ponovnem kontaktu s penicilinom pride zopet do alergijske reakcije. Med penicilini in pilsintetičnimi penicilini obstoji navzkrižna hipersenzibilnost, to pomeni, da ne smemo aplicirati nobenega izmed penicilinskih antibiotikov, vsaj ne parenteralno, če nam bolnik pove, da je preobčutljiv za penicilin. Najpogostejši obliki penicilinske alergije sta urtikarija in srbenje. Pojavita se lahko v kateremkoli času penicilinske terapije celo 1—2 tedna potem, ko smo že prenehali s terapijo. Izjemoma pa izgineta tudi kljub nadaljevanju terapije po 2—5 dneh. Če so kožne spre-

membe izražene v manjšem obsegu, lahko nadaljujemo s terapijo in dodajamo antihistaminike.

Najnevarnejša komplikacija penicilinske terapije pa je anafilaktični šok. Nastane pri bolnikih, ki so se že zdravili s penicilinom, nastopi pa lahko tudi po peroralni aplikaciji. Smrtnost je 10-procentna. V terapiji uporabljamo takojšnjo aplikacijo Adrenalina, Dexametasona in antihistaminikov.

Na alergijski osnovi lahko pri penicilinski terapiji naletimo tudi na motnje v koagulaciji krvi, hemolitično anemijo, eozinofilijo in temperature. posebno zanimanje zaradi njegovega širokega spektra. Poleg bakterijskih

**Cefalosporin** je bil izoliran skoraj sočasno s penicilinom in je zbudil posebno zanimanje zaradi svojega širokega spektra. Poleg bakterijskih vrst, na katere učinkuje tudi penicilin, so za cefalosporin občutljivi mnogi Gram negativni bacili, predvsem vrste proteusa in *E. coli*. Deluje baktericidno. S pridom ga uporabljamo predvsem pri urinarnih infekcijah, pa tudi pri mešanih infekcijah dihalne poti, ki pogosto povzročajo kronične bronhitise.

Do sedaj je v prodaji le parenteralni preparat. Običajno ga dajemo v dozi 2-krat po 1 gram intramuskularno ali intravenozno (tovarniško ime: Ceporin). V preizkušnji pa je tudi že peroralni cefalosporinski antibiotik s tovarniškim imenom Keflex. Doza za odrasle je  $4 \times 500$  mg, za otroke pa  $4 \times 250$  mg dnevno.

Pri bolnikih, ki imajo okvarjeno ledvično funkcijo, moramo dozo zmanjšati, kajti cefalosporin se v teh primerih v telesu ne samo kumulira, temveč deluje tudi neposredno toksično na ledvice. Zato je potrebno redno kontrolirati urin, posebno če uporabljamo antibiotik v večjih dnevniških dozah.

**Tetraciklini** so antibiotiki širokega spektra, ki se uporabljajo najbolj. Delujejo bakteriostatično, in sicer na Gram pozitivne in Gram negativne koke in bacile, na protozoone, spirohete in mikoplazmo. Pri tetraciklinskih antibiotikih moramo vedeti predvsem, da gre za kompletno navzkrižno rezistenco med posameznimi antibiotiki te skupine. Če se bolniku po terapiji s katerim od tetraciklinov stanje ne izboljša, pač nima smisa bolniku dajati kak drug antibiotik iz te skupine.

Pri nas so v prodaji naslednji tetraciklinski antibiotiki: ambramycin, fidemycin, tetracyclin, randomycin, metacyclin, reverin, vibramycin, chlortetracyclin, geomycin, egocin, terramycin, oxytetracyclin in ledermycin.

Doza za odrasle je 250 do 500 mg na 6 ur, za otroke pa 25 mg/kg dnevno, razdeljeno v 4 doze.

Največji presledek med peroralnimi dozami je lahko 12 ur, vendar moramo tedaj posamezne doze podvojiti.

Vibramycin ima pred drugimi antibiotiki te skupine to prednost, da ostane v krvi dovolj visoka koncentracija po eni sami dnevni dozi.

### **Vzporedni pojavi:**

Pri peroralni uporabi opazujemo predvsem gastrointestinalne motnje, zelo pogosto dobimo bolečine v želodcu, naseo, bruhanje, diarejo, vnetje ustne sluznice in jezika, vnetje rektalne sluznice. Vzrok za nastanek diareje še ni povsem jasen, včasih pride do razširitve gliv v črevesju ali do superinfekcije s stafilokokom. Ker so spremembe na mukoznih membranah videti kot posledica pomanjkanja vitamina B<sub>2</sub>, nastopijo ti intestinalni pojavi morda iz istega vzroka. Zadnje preiskave kažejo, da ti antibiotiki inaktivirajo prebavne fermente, predvsem pankreatične, in tako lahko slaba resorpcija pripomore tudi k tem motnjam.

Prolongirana terapija lahko vodi do jetrne okvare z ikterusom in do maščobne degeneracije jeter, zato je pri jetrnih okvarah tetraciklin kontraindiciran.

Tetraciklinski antibiotiki se deponirajo v ledvičnih kanalih, v zobeh in kosteh. Ker prehajajo tudi skozi placento, se deponirajo v istih tkivih fetusa. Tako se kosti in zobje obarvajo rumeno. Ta obarvanost je ireverzibilna in v sklenini zaradi oksidacije preide celo v umazano rjavo barvo.

Tetraciklinov torej ne dajemo nosečim materam od 5. lunarnega meseca dalje in otrokom do 5. leta starosti, kajti šele v tej starosti so sekalci definitivno nastavljeni.

Tetraciklini pa sicer najredkeje povzročajo alergijske reakcije na koži.

**Kloramfenikol** so pridobivali biološko, zdaj pa ga sintetizirajo kemično. Na bakterijske celice deluje bakteriostatično. Deluje predvsem na Gram negativne bacile, pa tudi na Gram pozitivne koke in bacile, na velike viruse in rikcije.

Uporabljamo ga predvsem v terapiji tifusa, cistopielonefritisa, redkeje pa v terapiji respiratornih infektov. Vedno ga uporabljamo po predhodnem antibiogramu. Če je klica občutljiva za kak drug do sedaj obravnavan antibiotik, se odločimo raje za drugega. Pri kloramfenikolu se namreč bojimo njegovega stranskega toksičnega učinka na kostni mozeg. Zavira produkcijo eritrocitov, levkocitov in trombocitov. V krvni sliki zasledimo anemijo in trombocitopenijo. Če v tej fazi prenehamo s terapijo, je anemija še reverzibilen proces. Če pa kloramfenikol zavre zorenje belih krvničk, dobimo klinično sliko agranulocitoze s pogostnim smrtnim izidom. Verjetno je alergijski mehanizem vzrok za nastanek agranulocitoze. V Evropi opazujemo znatno manjše število teh komplikacij kot pa v Ameriki in Avstraliji.

Zelo redkokdaj dobimo po terapiji s kloramfenikolom kožne alergijske reakcije ali pa gastrointestinalne motnje.

Terapevtske doze:

za odrasle  $500 \text{ mg} \times 4$ , otroci pa  $50 \text{ mg/kg}$  dnevno, razdeljeno v 4 doze. Kapsule vzamemo vedno na poln želodec.

**Eritromicin** deluje bakteriostatično. Njegov antibakterialni spektrum je skoraj istoveten penicilinskemu. Zato ga uporabljamo pri istih bolezenskih stanjih kot penicilin, posebno pri bolnikih, ki so za penicilin preobčutljivi.

Terapevtska doza:  $500 \text{ mg} \times 4$  za odrasle, otroci pa  $125\text{--}250 \text{ mg} \times 4$  dnevno.

Eritromicin je zelo malo toksičen. Vpliva predvsem na jetra, kjer lahko povzroči metamorfozo jeter.

**Sigmamicin** je kombinacija dveh antibiotikov, in sicer eritromicina in tetraciklina. Ker je doza obeh antibiotikov v kombinaciji premajhna, ga ne priporočajo več. Na naši kliniki smo imeli pri otrocih s tem antibiotikom dobre uspehe.

### Antibiotiki aminoglukozične in polipeptidne skupine

so precej toksični in jih zato uporabljamo le, če so zanje dane posebne indikacije. Delujejo baktericidno. Uporabljamo jih v terapiji infektov, ki jih z drugimi antibiotiki ne moremo pozdraviti. V glavnem jih uporabljamo samo v klinični praksi, kjer imamo možnost pacienta vsak dan opazovati in lahko

ob prvih toksičnih znakih terapijo ukinemo. V aminoglukozidni skupini poznamo danes naslednje antibiotike: streptomycin, kanamycin, neomycin (Bycomycin), gentamycin (garramycin). Značilno za to skupino je, da se skozi gastrointestinalni trakt praktično ne resorbirajo in jih zato uporabljamo samo parenteralno. Peroralno jih apliciramo, kadar želimo sterilizirati črevesje pred kako operacijo ali pri terapiji jetrne kome.

Indikacije za terapijo s streptomycinom so se zelo zožile: uporabljamo ga samo še v terapiji tuberkuloze in vnetja srčnih zaklopk v kombinaciji s penicilinom, če je povzročitelj vnetja streptokok.

Kanamycin uporabljamo pri pacientih s stafilokokno sepsom in infekcijami s proteusom. Bycomycin uporabljamo samo v peroralni obliki za sterilizacijo črevesnega trakta. Gentamycin (Garramycin) deluje na Gram pozitivne in Gram negativne koke in Gram negativne bacile. Uspešen je tudi v terapiji infekcij, ki jih povzroči piocianus. Uporabljamo ga predvsem pri kroničnih infekcijah urinarnega trakta, če so proti drugi terapiji rezistentne, dalje pri sepsah, ki jih povzročijo Gram negativni bacili in stafilokok, a so ti proti drugim antibiotikom rezistentni, in pa v peroralni obliki za sterilizacijo prebavnega trakta. Doza je 1—2 grama/kg dnevno, razdeljeno v dve dozi.

Izmed polipeptidnih antibiotikov so uporabni polimiksini in kolistin. Z njimi lahko uspešno zdravimo urinarne infekcije, ki jih povzročijo Gram negativni bacili, in stafilokokne sepse, če z drugimi manj toksičnimi antibiotiki nimamo uspeha. Vsi ti antibiotiki pa lahko toksično vplivajo na ledvice, na slušni živec, kostni mozeg, živčevje, povzročajo alergijske reakcije, lahko pa tudi zastoj dihanja in srca.

Poleg teh široko poznanih antibiotikov pa imamo na voljo še nekaj antibiotikov, ki vplivajo samo na določene bakterije. Uporabljamo jih samo v bolnišnicah pod strogim kliničnim nadzorstvom, deloma zato, ker hitro razvijejo rezistenco in moramo paciente stalno laboratorijsko kontrolirati. Ti so: ristocetin, vankomicin, novobiocin in fucidin. Omenili pa bi še linkomicin, ki ga pod tovarniškim imenom Linkocin dobimo tudi v naših lekarnah. Spektrum Linkocina na patogene bakterije je skoraj identičen s penicilinskimi in eritromicinskimi. Deluje bakteriostatično. Uporabljamo ga torej lahko pri istih obolenjih kot penicilin, in sicer predvsem pri bolnikih, ki so za penicilin alergični. Torej imamo poleg eritromicina sedaj na voljo pri takih pacientih še Linkocin. Uporabljamo ga v dozi 500 mg  $\times$  4, otroci pa 30 do 50 mg/kg dnevno (razdeljeno v 4 doze). Vzporednih pojavov razen gastrointestinalnih motenj ne opisujejo.

Antibiotik z najširšim spektrom, kar jih doslej poznamo, pa je **rifampicin** (Rifadin). Deluje na Gram negativne in Gram pozitivne koke ter na povzročitelja tuberkuloze. Z zelo dobrim uspehom ga uporabljamo pri tuberkuloznih obolenjih, infekcijah z enterokokom, za katere je sicer izredno težko dobiti primeren antibiotik. Deluje na proteus in stafilokoke, ki so lahko proti drugim antibiotikom rezistentni. Do sedaj še niso našli hospitalnega stafilokoka, ki ne bi bil občutljiv za Rifadin. Hitro se resorbira, dobro prodre v tkivo in nima navzkrižne rezistence z drugimi antibiotiki. Deluje baktericidno. Hitro pa nastopi med zdravljenjem rezistenca in ga zato vedno kombiniramo z drugim antibiotikom.

Terapevtske doze: odrasli 450—600 mg dnevno, razdeljeno na 2 dozi, in otroci 20 mg/kg dnevno, razdeljeno na dve dozi. Vzporedne pojave opazimo malokdaj. Če nastopijo kožne krvavitve zaradi okvare trombocitov, moramo

terapijo prekiniti, sicer pa lahko nadaljujemo z nižjimi dozami. Povzroča lahko ikterus zaradi blokirane izločanja bilirubina, dalje influenčne znake, urtikarialne spremembe na koži in gastrointestinalne motnje.

### **Kombinacije antibiotikov**

Antibiotiki delujejo v kombinaciji lahko aditivno, to pomeni, da se učinek enega in drugega antibiotika sešteje, isti efekt pa bi dobili, če bi dozo enega ali drugega antibiotika podvojili. Lahko delujejo sinergetično, delovanje se močno poveča, tako da bi z dvigom doze enega samega antibiotika ne mogli doseči tolikšne učinkovitosti. Nekateri antibiotiki pa v kombinaciji delujejo antagonistično, delovanje antibiotikov v kombinaciji se uničuje in ne dobimo kliničnega efekta.

Številne raziskave v zadnjih desetih letih so nam pokazale, da ne moremo že v naprej določiti natančne prognoze delovanja posameznih kombinacij antibiotikov. Vedno znova se je izkazalo, da iste kombinacije lahko različno delujejo na različne vrste bakterij, celo na različna debla bakterij. O načinu delovanja kombinacij antibiotikov na določene bakterijske celice nam da natančne podatke le laboratorijski poskus. Potrjeno s poskusi in vitro, na živalih in klinično pa je osnovno pravilo kombinacije antibiotikov, da namreč kombinacija baktericidnih antibiotikov deluje sinergetično. Bakterio-statično delujoči antibiotiki delujejo v kombinaciji med seboj aditivno ali indiferentno, nikdar pa sinergetično ali antagonistično.

Pri vnetjih ki jih povzročajo bakterije z znanim antibiogramom, je najbolje uporabljati en sam antibiotik. S kombinacijo antibiotikov lahko povzročamo več toksičnih pojavov, poveča se število klic, rezistentnih proti večji vrsti antibiotikov, rezistentne postanejo torej ne samo proti enemu, temveč proti več antibiotikom, opaženo je tudi večje število superinfekcij po terapiji s kombinacijo antibiotikov. Kombiniramo antibiotika le tedaj, če je klica občutljiva za tak antibiotik, za katerega vemo, da se hitro razvije rezistenca, in pa v primeru, ko zaradi težkega stanja skušamo doseči čim širši spektrum antibiotikov ali čim močnejše delovanje.

### **Nekaj splošnih napotkov za antibiotično terapijo**

Ne uporabljajmo v terapiji streptokoknih infektov ali bronhopneumonij antibiotikov s širokim spektrom. Sredstvo izbora je tu penicilin. Urinarne infekte običajno povzročajo Gram negativne klice, zato uporabljamo v terapiji teh obolenj tetracikline ali ampicilin. Tetracikline in ampicilin uporabljamo tudi v terapiji kroničnih bronhitisov, pri starejših in dekompenziranih bolnikih, ker jih običajno povzročajo mešane klice.

Drisk ne zdravimo z antibiotiki, ker antibiotična terapija ne vpliva na sam potek obolenja, podaljša pa bacilonoštvo. Važna je le dietna prehrana in predvsem dovolj tekočine. Kožna gnojna vnetja pa zdravimo s plosintetičnimi antistafilokoknimi penicilini (orbenin, prostaflin, stafcilin), ker ta vnetja najpogosteje povzročajo stafilokoki. Antibiotično terapijo moramo pri streptokoknih infekcijah izvajati najmanj 10 dni, ne glede na bolnikovo dobro počutje; le na ta način lahko preprečimo sekundarne aplikacije, kot so vnetja ledvic, sklepov in srčnih zaklopk. Druge infekte pa obravnavamo z antibiotiki še 2—3 dni po normalizaciji temperature. Jogurt dodajamo samo kloramfenikolu, ne pa pri terapiji s penicilinom, s plosintetičnimi penicilini ali tetraciklinom.