

POGLAVLJE 15

Antibakterijski lijekovi

Branka Bedenić

Lijekovi se koriste za liječenje infektivnih bolesti još od 17. stoljeća (kinin za liječenje malarije, emetin za amebijazu). Međutim, kemoterapija kao znanost, s razumijevanjem principa selektivne toksičnosti, specifične kemijske veze između mikrobnog patogena i lijeka, razvoja bakterijske rezistencije na antibiotike i uloge kombinirane terapije, započinje se razvijati u prvom desetljeću XX stoljeća. Prvi planirani kemoterapijski postupak je doveo do upotrebe arsena za liječenje luesa. Diferencijalno bojenje tkiva i bakterija je bilo temelj istraživanja kemoterapije jer se pokazalo da se kemijski spojevi drukčije odnose prema domaćinu nego prema infekcioznom agensu, što se pokazalo kao osnova **selektivne toksičnosti**. Tako je Paul Ehrlich 1906. godine ukazao na potrebu pronalaska tvari koje će imati veću moć uništavanja mikroorganizma nego oštećenja tkiva domaćina, čime bi se omogućilo razaranje mikroorganizma bez veće štete za makroorganizam.

Era antimikrobne kemoterapije je počela 1935. godine otkrićem sulfonamida. Penicilin je otkriven 1929. godine, kada je A. Fleming primijetio da je plijesan, koja je kontaminirala kulturu stafilokoka, razorila okolne porasle kolonije bakterija. Taj filtrat bujanske kulture plijesni je nazvao **penicilin** i utvrdio je da on ima antibakterijski učinak. Chain i Florey su 1939. godine pročistili penicilin i utvrdili njegovu djelotvornost i izrazito malu toksičnost u eksperimentalnim infekcijama. Godine 1940. penicilin je prvi puta korišten kao terapijski agens kod bolesnika koji je imao brojne apscese na koži i u plućima, što je dovelo do pada temperature i povlačenja apscesa. Prije primjene na bolesniku, penicilin je testiran na osobi oboljeloj od karcinoma dojke u terminalnom stadiju i utvrđeno je da nema značajnih nuspojava osim laganog povišenja temperature. Tokom narednih 25 godina istraživanja kemoterapijskih agenasa su se fokusirala na supstance mikrobnog porijekla koje se nazvane **antibiotici**. Na-

Sažetak 15.1. Terminologija koja se koristi kod opisivanja antimikrobne aktivnosti lijekova

Spektar antibakterijskog djelovanja: opseg aktivnosti antimikrobijalnog agensa protiv bakterija; **antibakterijski agensi širokog spektra** inhibiraju različite gram-pozitivne i gram-negativne bakterije; **antibakterijski agensi uskog spektra** su aktivni samo protiv ograničenog broja bakterija

Bakteriostatska aktivnost: razina antimikrobijalne aktivnosti koja inhibira rast bakterije; određuje se *in vitro* testiranjem aktivnosti standardizirane koncentracije bakterija u serijskim razrjeđenjima antibiotika; najniža koncentracija antibiotika koja inhibira rast bakterija naziva se **minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)**

Baktericidna aktivnost: razina antimikrobijalne aktivnosti koja ubija testiranu bakteriju; određuje se *in vitro* testiranjem aktivnosti standardizirane koncentracije bakterija u serijskim razrjeđenjima antibiotika; najniža koncentracija antibiotika koja ubija 99,9% bakterija se naziva **minimalna baktericidna koncentracija (MBK)**

Kombinirana terapija koristi se: da bi se proširio antibakterijski spektar kod empirijske terapije ili kod terapije polimikrobijalnih infekcija; da bi se prevenirao nastanak rezistentnih bakterija tokom terapije ili da se postigne sinergističko djelovanje u cilju uništenja uzročnika

Sinergizam: kombinacija dva antibiotika koji, kada se testiraju skupa, imaju pojačanu baktericidnu aktivnost u odnosu na aktivnost svakog pojedinačnog antibiotika

Antagonizam: kombinacija antibiotika, u kojoj jedan interferira s djelovanjem drugoga (zbir ukupne aktivnosti je manji nego najaktivniji pojedinačni lijek)

β -laktamaze: enzim koji hidrolizira β -laktamski prsten β -laktamske grupe antibiotika i inaktiviraju antibiotik; enzimi specifični za peniciline, cefalosporine i karbapeneme su **penicilinaze, cefalosporinaze i karbapenemaze** (metalo- β -laktamaze)

kon izolacije, koncentracije, purifikacije i masovne proizvodnje penicilina došlo je do otkrića cefalosporina i kasnije streptomocina, tetraciklina, kloramfenikola i mnogih drugih lijekova. Ove supstancije su izolirane iz filtrata kultura plijesni. Sintetska modifikacija tih originalnih supstanci dovela je do razvoja novih antimikrobnih lijekova (Sažetak 15.1).

Mehanizmi djelovanja antimikrobnih lijekova

Nekoliko je mehanizama djelovanja antimikrobnih lijekova: **selektivna toksičnost, inhibicija sinteze staničnog zida bakterije, inhibicija sinteze proteina i inhibicija sinteze nukleinskih kiselina** (Slika 15.1).

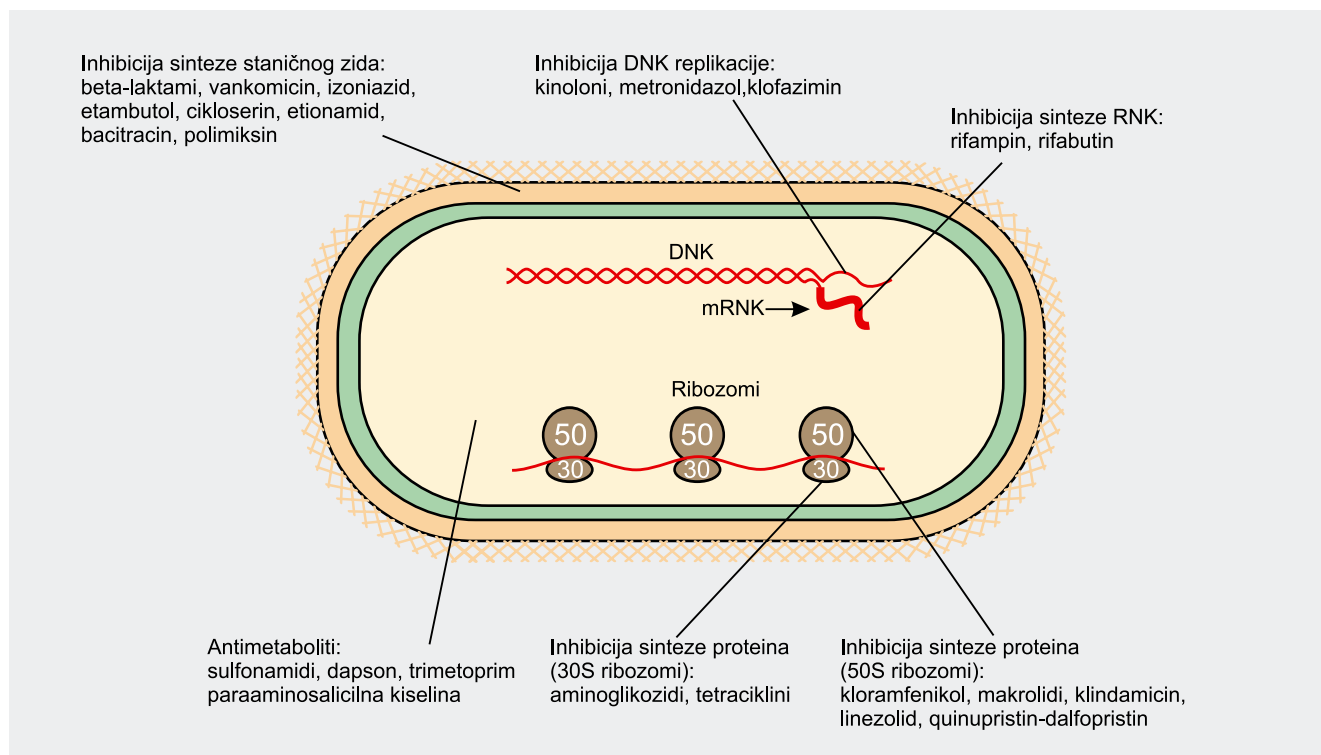
SELEKTIVNA TOKSIČNOST

Idealni antimikrobni agens iskazuje **selektivnu toksičnost**, što znači da je lijek štetan za patogena, ali ne i za domaćina. Selektivna toksičnost je obično relativna, a ne apsolutna, što znači da lijek u koncentracijama koje domaćin tolerira može uništiti infektivni agens.

Selektivna toksičnost je funkcija specifičnih receptora potrebnih za vezanje lijeka koji se nalaze na stanici mikroorganizma, ali ne i domaćina, ili može ovisiti o inhibiciji biokemijskih reakcija neophodnih za patogena, ali ne i za čovjeka.

INHIBICIJA SINTEZE STANIČNOG ZIDA

Bakterije imaju čvrsti stanični zid koji održava njihov oblik i veličinu, te ih ujedno štiti od mehaničkih i osmotskih oštećenja. Osmotski tlak unutar bakterijske stanice je veći nego izvan nje, tako da ozljede staničnog zida (npr. uslijed djelovanja lizozima ili inhibicije sinteze staničnog zida zbog učinka antibiotika) mogu dovesti do lize stanice. U hipertoničnoj otopini (npr. 20% saharoza), oštećeno oblikovanje staničnog zida dovodi do stvaranja protoplasta u gram-pozitivnih bakterija (oblici bakterije bez staničnog zida), ili sferoplasta u gram-negativnih bakterija, te su ovi oblici omeđeni jedino krhkom citoplazmatском membranom. Ako protoplaste ili sferoplaste stavimo u normotoničan medij oni upijaju tekućinu, bubre i prsnu. Uzorci bolesnika koji su bili tretirani antibioticima inhibitorima sinteze staničnog zida često sadržavaju oštećene ili deformirane bakterije. Stanični zid bakterija sadržava polimer koji se naziva peptidoglikan (Poglavlje 9 Građa i struktura bak-



Slika 15.1. Mjesta djelovanja antibiotika u bakterijskoj stanici

terija). Čvrstoća peptidoglikana postiže se poprečnim umrežavanjem polipeptidnih lanaca (kroz pentaglicinske veze) kao rezultat transpeptidacijske reakcije koju kataliziraju različiti enzimi. U gram-pozitivnih bakterija je sloj peptidoglikana mnogo deblji nego u gram-negativnih bakterija. Svi β -laktamski antibiotici su selektivni inhibitori sinteze bakterijskog staničnog zida i zbog toga su aktivni samo prema bakterijama koje su u stadiju razmnožavanja. Prvi korak u djelovanju β -laktamskih antibiotika je **vezanje na receptore koji vežu penicilin (penicilin binding protein, PBP)**, a koji se nalaze na citoplazmatskoj membrani bakterija i imaju funkciju transpeptidaza. Pojedini receptori imaju različit afinitet vezanja na određene β -laktamske antibiotike i imaju različite učinke. Vezanje na neke PBP molekule uzrokuje elongaciju bakterijskih stanica, dok neki drugi PBP receptori uzrokuju lizu bakterijskih stanica. Mutacije PBP molekula mogu dovesti do smanjenog afiniteta vezanja pojedinih β -laktamskih antibiotika, a to može dovesti do pojave rezistencije.

Nakon što se β -laktamski antibiotik vezao na receptor dolazi do inhibicije transpeptidacijske reakcije i do prestanka sinteze peptidoglikana. Sljedeći korak uključuje odstranjenje ili inaktivaciju inhibitora autolitičkih enzima u stijenci bakterije. To aktivira litičke enzime i dolazi do lize bakterija u izotoničnom mediju. U hipertoničnom mediju bakterije prelaze u protoplaste i sferoplaste koji su prekriveni samo s tankom citoplazmatskom membranom. U takvim stanicama se još neko vrijeme odvija sinteza proteina i nukleinskih kiselina.

Inhibicija transpeptidaza nastaje zbog strukturne sličnosti penicilina i cefalosporina s acil-D-alanil-D-alaninom koji je strukturna komponenta peptidoglikana. Transpeptidacijska reakcija uzrokuje gubitak D-alanina iz pentapeptida.

Nedostatak toksičnosti β -laktamskih antibiotika za sisavce tumači se činjenicom da u stanicama sisavaca ne postoji peptidoglikan. Razlike u osjetljivosti prema pojedinim penicilinima i cefalosporinima između gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija ovise o strukturnim različitostima (količina peptidoglikana, prisutnost receptora, prirodno poprečno umrežavanje, aktivnost autolitičkih enzima), koje određuju penetraciju, vezanje i aktivnost ovih lijekova.

INHIBICIJA FUNKCIJE CITOPLAZMATSKE MEMBRANE

Citoplazma bakterija je okružena citoplazmatskom membranom koja služi kao selektivna permeabilna

barijera, vrši aktivni transport i kontrolira unutarnji sastav bakterijske stanice (vidi Poglavlje 8 Morfologija bakterija, struktura i sinteza staničnog zida). Ukoliko se poremeti funkcionalni integritet citoplazmatske membrane, makromolekule i ioni će izlaziti iz bakterijske stanice i uslijedit će oštećenje ili smrt bakterije. Citoplazmatska membrana bakterija i gljiva se razlikuje po svom sastavu od stanične citoplazmatske membrane animalnih stanica i može se lakše oštetiti djelovanjem određenih agenasa, što predstavlja temelj selektivne toksičnosti. Primjer takvog mehanizma je djelovanje polimiksina na gram-negativne bakterije i poliena na gljive. Za djelovanje poliene je potrebno da se oni vežu na sterol koji je prisutan u stanicama gljiva, ali ga nema u bakterijskoj citoplazmatskoj membrani. Iz toga proizlazi da polieni nisu djelotvorni prema bakterijama, a polimiksini nisu djelotvorni prema gljivama.

INHIBICIJA SINTEZE PROTEINA

Makrolidi, tetraciklini, aminoglikozidi i kloramfenikol inhibiraju sintezu proteina u bakterijskoj stanici.

Aminoglikozidi djeluju tako što se vežu na receptore na 30S podjedinici ribosoma i sprječavaju vezanje glasničke RNK (mRNK) na ribosom i stvaranje inicijacijskog kompleksa. **Drugi mehanizam** djelovanja antibiotika je pogrešno očitavanje genetskog koda što dovodi do ugrađivanja „krivih“ aminokiselina u polipeptidni lanac i sinteze nefunkcionalnih bjelančevina koje ne mogu vršiti svoju ulogu kao enzimi ili strukturni elementi bakterijske stanice. **Treće**, vezanje aminoglikozida dovodi do pucanja polisoma i nastanka monosoma koji ne mogu vršiti sintezu bjelančevina. Kromosomska rezistencija na aminoglikozide nastaje zbog nedostatka specifičnog proteinskog receptora na 30S podjedinici ribosoma. Plazmidna rezistencija na aminoglikozide ovisi o produkciji enzima koji modificiraju molekulu aminoglikozida adenilacijom, fosforilacijom ili acetilacijom. Tako modificirana molekula nema antibakterijsko djelovanje. **Treći mehanizam** rezistencije je smanjena permeabilnost zbog gubitka porina vanjske membrane tako da je reduciran aktivni transport molekule aminoglikozida u citoplazmu bakterijske stanice. Treba naglasiti da kod anaerobnih bakterija postoji intrinzična (svojstvena, urođena) rezistencija na aminoglikozide zbog nedostatka aktivnog transportnog sistema koji unosi molekulu aminoglikozida u bakterijsku stanicu.

Makrolidi i azalidi inhibiraju sintezu proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma, a mjesto vezanja je 23S rRNK (ribosomske RNK). Oni interferiraju sa stvaranjem inicijacijskog kompleksa ili s aminoacil translokacijskom reakcijom. Rezistencija na makrolide nastaje zbog nedostatka receptora na ribosomu kroz metilaciju rRNK. Rezistencija može biti pod kromosomskom ili plazmidnom kontrolom. **Klindamicin** se veže na 50S podjedinicu ribosoma. Rezistencija na klindamicin nastaje zbog promijenjenog receptora na 50S podjedinici ribosoma uslijed mutacije kromosomskih gena.

Tetraciklini se vežu na 30S podjedinicu ribosoma i inhibiraju sintezu bjelančevina blokiranjem vezanja aminoacil-tRNK (transportna RNK) na ribosom. Na taj način oni sprječavaju ugradnju nove aminokiseline u rastući polipeptidni lanac. Djelovanje je inhibitorno i reverzibilno nakon što se lijek ukloni. Rezistencija na tetracikline nastaje zbog efluksa ili impermeabilnosti za lijek. Tetraciklini se unose u bakterijsku stanicu pomoću aktivnog transporta, tako da su koncentracije lijeka puno veće u stanici nego izvan nje. Stanice sisavaca nemaju ovakav aktivni transportni sistem, tako da tetraciklini nemaju značajan učinak na sintezu bjelančevina u humanim stanicama.

INHIBICIJA SINTEZE NUKLEINSKIH KISELINA

Antibiotici koji djeluju na sintezu nukleinskih kiselina u bakterija su kinoloni, pirimetamin, rifampicin, sulfonamidi i trimetoprim.

Rifampicin inhibira rast bakterija vezanjem na DNK- ovisnu RNK-polimerazu bakterija. Na taj način inhibira sintezu bakterijske RNK.

Kinoloni inhibiraju sintezu bakterijske DNK blokiranjem enzima DNK-giraze.

Sulfonamidi i trimetoprim ometaju metabolizam folne kiseline, pa djeluju kao antifolati. P-aminobenzojeva kiselina (PABA) je esencijalni metabolit za sintezu purinskih baza u mnogih mikroorganizama. Način djelovanja PABA je kondenzacija pteridina u dihidropteronsku kiselinu i ovisna je o adenzin-trifosfatu (ATP). Dihidropteronska kiselina se pretvara u folnu kiselinu koja je prekursor nukleinskih kiselina. Sulfonamidi koji su strukturno slični PABA inhibiraju sintezu dihidropteroata. Sulfonamidi ulaze u reakciju umjesto PABA i natječu se za aktivni centar enzima. Kao rezultat nastaje nefunkcionalni analog folne kiseline, što sprječava razmnožavanje bakterija. Učinak sulfonamida može se poništiti u

prisustvu velike količine PABA **mehanizmom kompetitivne inhibicije**. Animalne stanice ne sintetiziraju vlastitu folnu kiselinu nego ju dobivaju iz vanjskih izvora, te usljed toga nisu ugrožene anti-metaboličkim učinkom sulfonamida. Također, neke bakterije koje ne sintetiziraju vlastitu folnu kiselinu nisu inhibirane sulfonamidima.

Trimetoprim inhibira dihidrofolat reduktazu, 50.000 puta jače u bakterija nego u stanica sisavaca. Enzim dihidrofolat-reduktaza pretvara (konvertira) dihidrofolnu kiselinu u tetrahidrofolnu kiselinu, što je slijedeći korak u sintezi purina i bakterijske DNK. Sulfonamidi i trimetoprim mogu se koristiti pojedinačno za inhibiciju rasta bakterija, ali ako se primjenjuju zajedno postiže se sinergistički učinak blokadom dviju uzastopnih reakcija u sintezi nukleinskih kiselina. Takva kombinacija sulfonamida i trimetoprime (omjer 5:1) koristi se za liječenje pneumocistis-pneumonije, malarije, bacilarne dizenterije, sistemskih salmoneloza, te infekcija urinarnog i respiratornog trakta.

Pirimetamin inhibira dihidrofolat reduktazu, ali jače od trimetoprime djeluje i na enzim u animalnim stanicama, tako da je toksičniji od trimetoprime. Pirimetamin u kombinaciji sa sulfonamidom primjenjuje se za terapiju toksoplazmoze i drugih protozoarnih infekcija.

Rezistencija na antimikrobne lijekove

MEHANIZMI BAKTERIJSKE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE

Postoje različiti mehanizmi pomoću kojih bakterije postaju otporne na antibiotike.

Proizvodnja enzima pomoću kojih se mijenja struktura antibiotika

Stafilokoki rezistentni na penicilin G proizvode **enzim β -laktamazu** koji razara β -laktamski prsten u penicilinu, te nastaje peniciloična kiselina koja nema antibakterijski učinak. Gram-negativne bakterije proizvode različite β -laktamaze koje se po svom supstratnom profilu dijele na **penicilinaze, cefalosporinaze i β -laktamaze širokog spektra**. **B-laktamaze proširenog spektra** su odgovorne za rezistenciju na oksimino-cefalosporine i monobaktame, proširene su najviše među hospitalnim izolatima *K. pneumoniae* i *E. coli*, a javljaju se,

premda rjeđe, i kod ostalih enterobakterija i nefermentativnih bakterija. Većina β -laktamaza proširenog spektra spada u TEM i SHV porodicu, a u novije vrijeme sve više izolata posjeduje i CTX-M β -laktamaze, koje se tipično javljaju u izvanbolničkoj populaciji. Osjetljive su na inhibiciju klavulanskom kiselinom i ostalim suicidalnim (samoubilačkim, molekula inhibitora biva uništenja nakon vezanja na beta-laktamazu) inhibitorima, kao što su sulbaktam i tazobaktam.

Karbapenemaze su bakterijski enzimi koji hidroliziraju karbapeneme, a dijele se na: **karbapenemaze grupe A**, koje su inhibirane klavulanskom kiselinom, **karbapenemaze grupe B (metalo- β -laktamaze)**, koje sadržavaju cink kao kofaktor i osjetljive su na inhibiciju kelatorima metalnih iona, kao što su EDTA i merkaptopropionska kiselina, te **karbapenemaze grupe D (oksacilinaze)**. Najviši stupanj rezistencije na karbapeneme izazivaju metalo β -laktamaze koje se najčešće javljaju u izolatima *P. aeruginosa*, a kodirane su prenosivim genetskim elementima, kao što su integroni koji obično sadržavaju i gene rezistencije na ne- β -laktamske antibiotike, kao što su aminoglikozidi. Oksacilinaze i karbapenemaze grupe A uzrokuju klinički manifestnu rezistenciju na karbapeneme jedino u kombinaciji s ostalim mehanizmima rezistencije kao što su gubitak porina vanjske membrane ili efluks. Budući da se geni koji kodiraju te enzime obično nalaze na kromosomu, taj tip rezistencije nije prenosiv i ne predstavlja opasnost epidemijskog širenja, kao što je slučaj kod metalo β -laktamaza ili β -laktamaza proširenog spektra.

Gram-negativne bakterije stječu rezistenciju na aminoglikozide proizvodnjom enzima koji mijenjaju strukturu aminoglikozida tako što vrše adenilaciju, fosforilaciju ili acetilaciju molekule, a modificirani produkt nema antibakterijsko djelovanje.

Promjena permeabilnosti za lijekove

Promjene u strukturi porina vanjske membrane mogu dovesti do smanjene propusnosti za β -laktamske antibiotike. Tetraciklini se akumuliraju u osjetljivim bakterijama, ali ne u rezistentnim. Rezistencija na polimiksine je također posljedica impermeabilnosti za te lijekove. Anaerobne bakterije imaju intrinzičnu rezistenciju na aminoglikozide jer im nedostaje aktivni transportni sistem koji je ovisan o citokromu.

Modificiranje receptorske molekule za antibiotike

Promjene PBP molekula onemogućuju vezanje β -laktamskih antibiotika ili se oni vežu sa smanjenim

afinitetom, tako da ne može doći do inhibicije transeptidaza koje su važne za poprečno umrežavanje molekule peptidoglikana. Rezistencija na peniciline u *S. pneumoniae* i enterokoka nastaje zbog promjene ili gubitka PBP molekula. Eritromicin-rezistentni organizmi imaju promijenjeni receptor na 50S podjedinici ribosoma zbog metilacije 23S ribosomske RNA.

Prelazak na metabolički put koji zaobilazi reakciju inhibiranu lijekom

Bakterije rezistentne na sulfonamide ne trebaju ekstracelularnu PABA, nego poput stanica sisavaca koriste preformiranu folnu kiselinu iz okoliša.

Proizvodnja drugih enzima

Proizvodnja drugih enzima koji su daleko manje osjetljivi na lijek, ali koji mogu izvršiti svoju metaboličku funkciju. U bakterija rezistentnih na trimetoprim enzim dihidrofolat-reduktaza je mnogo slabije osjetljiva na inhibiciju trimetoprimom nego u trimetoprim-osjetljivih bakterija.

PORIJEKLO REZISTENCIJE NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Većina antibiotika djeluje na bakterije u fazi njihovog aktivnog razmnožavanja. Kao posljedica toga, mikroorganizmi koji su metabolički inaktivni i nisu u fazi razmnožavanja postaju otporni na učinak lijekova. Primjer: mikobakterije u tkivu mogu ostati žive mnogo godina nakon infekcije, ali se uslijed obrambenih mehanizama domaćina ne umnožavaju. Takvi perzistirajući sojevi su rezistentni na antituberkulotike i ne mogu biti eradikirani lijekovima. Međutim, ako se oni u jednom trenutku započnu razmnožavati (npr. zbog smanjenja staničnog imuniteta), tada postaju potpuno osjetljivi na terapiju. Slično, β -laktamski antibiotici djeluju samo na bakterije koje se nalaze u eksponencijalnoj fazi razmnožavanja, kada dolazi do aktivne sinteze staničnog zida.

Mikroorganizmi mogu izgubiti ciljnu strukturu za antibiotik i na taj način postati rezistentni. Na primjer, na penicilin osjetljivi mikroorganizmi, tokom terapije penicilinom, mogu preći u L-oblike. Budući da L-oblici nemaju staničnog zida, oni postaju otporni na inhibitor sinteze peptidoglikana, kao što su penicilini i cefalosporini, te ostaju otporni kroz nekoliko generacija. Kada takvi oblici ponovno uspostave sintezu peptidoglikana i pređu u svoje parentalne oblike, ponovno se uspostavlja i osjetljivost na penicilin.

Mikroorganizmi mogu izazvati infekciju na mjestima gdje se antimikrobni lijekovi izlučuju, ali se nalaze u inaktivnom obliku. Na primjer, aminoglikozidi, kao što su gentamicin ili tobramicin, nisu učinkoviti u liječenju salmonela groznica, budući da su salmonele smještene intracelularno, a aminoglikozidi ne ulaze u stanicu. Slično tome, samo antibiotici koji postižu visoke intracelularne koncentracije, kao što su tetraciklini, djeluje na intracelularno smještene bakterije kao što su brucele, listerije ili legionele.

Većina mikroorganizama rezistentnih na antibiotike nastaje kao rezultat genetskih promjena i posljedične selekcije rezistentih mutanata pod utjecajem antimikrobnih lijekova.

Kromosomska rezistencija

Nastaje kao rezultat spontanijih mutacija u kromosomskom lokusu koji kontrolira osjetljivost na određeni antimikrobni lijek. Prisutnost antimikrobnog lijeka djeluje kao selekcijski mehanizam koji suprimira rast osjetljivih organizama i daje prednost rezistentnom mutantu. **Spontane mutacije** se događaju rijetko, s frekvencijom od 10^{-12} do 10^{-7} , i zbog toga nisu često uzrok pojave antimikrobne rezistencije. Međutim, **kromosomske mutacije** koje dovode do rezistencije na rifampicin događaju se s visokom frekvencijom, od 10^{-7} do 10^{-5} (vidi Poglavlje 10 Genetika bakterija). Kao posljedica toga, terapija samim rifampicinom često ne uspjeva. Kromosomske mutacije najčešće dovode do promjene strukture receptora za određeni antibiotik. Na primjer, protein P12 na 30S podjedinici ribosoma služi kao receptor za streptomycin. Mutacije gena koji kodira taj strukturni protein rezultiraju u nemogućnosti vezanja streptomicina na receptor. Mutacije mogu uzrokovati gubitak PBP molekula ili nemogućnost vezanja β -laktamskih antibiotika na ove molekule što dovodi do rezistencije na β -laktamske antibiotike.

Ekstrakromosomska rezistencija

Bakterije često sadržavaju ekstrakromosomske genetske elemente koji se nazivaju **plazmidi**. Neki plazmidi nose gene rezistencije na jedan ili više antimikrobnih lijekova. Plazmidni geni za antimikrobnu rezistenciju obično kodiraju sintezu enzima koji mijenjaju strukturu antimikrobnih lijekova. Tako npr. **β -laktamaze** razgrađuju β -laktamski prsten, a enzimi koji modificiraju strukturu aminoglikozida čine to fosforilacijom, **nukleotidilacijom** ili **adenilacijom** molekule. Produkt enzimske razgradnje obično

nema antimikrobnu aktivnost. Plazmidi se mogu prenijeti iz jedne bakterijske stanice u drugu **konjugacijom** ili **transdukcijom**. Osim na plazmidima, geni rezistencije mogu biti locirani i na integronima koji često sadržavaju gene koji kodiraju produkciju metalo- β -laktamaza (bakterijskih enzima koji razgrađuju karbapeneme). **Integroni** često sadržavaju osim gena za metalo β -laktamaze i gene rezistencije za aminoglikozide (vidi Poglavlje 10 Genetika bakterija).

Unakrsna rezistencija

Mikroorganizmi rezistentni na određeni antibiotik također mogu biti otporni i na ostale antibiotike iz iste skupine koji djeluju istim mehanizmom. Takva veza postoji među agensima koji su kemijski srodni, npr. različiti aminoglikozidi, ili kod onih koji imaju isti mehanizam djelovanja, npr. makrolidi i linkomicini. U nekih skupina antibiotika je aktivna jezgra toliko slična među različitim predstavnicima, da postoji vrlo izražena unakrsna rezistencija, kao što je slučaj u tetraciklina.

MJERE ZA OGRANIČENJE ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE

Pojava rezistencije na antimikrobne lijekove može se smanjiti:

- održavanjem dovoljno visokih koncentracija antibiotika u tjelesnim tekućinama i tkivima za inhibiciju izvorne populacije bakterija i mutanata prvog stupnja;
- istovremenom primjenom dva ili više lijekova koji nemaju unakrsnu rezistenciju (npr. rifampicin i izonijazid za liječenje tuberkuloze);
- smanjenjem izlaganja mikroorganizama antibioticima koji se koriste kao "rezervni" antibiotici u bolnicama i čiju djelotvornost treba zaštititi ograničenjem upotrebe.

KLINIČKE IMPLIKACIJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE

Neisseria gonorrhoeae. Kada su sulfonamidi prvi puta uvedeni u terapiju gonoreje u kasnim tridesetim godinama prošlog stoljeća, praktički svi izolati gonokoka bili su osjetljivi na ove lijekove i većina infekcija je bila izlječena. Nekoliko godina kasnije većina izolata je postala otporna i gonoreja se rijetko mogla liječiti sulfonamidima. Većina gonokoka u to vrijeme bila je još uvijek vrlo osjetljiva na penicilin. Tokom slijedećih decenija postepeno se povećavala rezistencija i na penicilin, ali su visoke doze još uvijek bile djelotvorne. U 70-im godina prošlog stoljeća

pojavi su se β -laktamaza producirajući izolati gonokoka, prvo na Filipinima i u Zapadnoj Africi, a kasnije su se proširili diljem svijeta. Gonoreja se nakon toga prestala liječiti penicilinom, te je u terapiju uveden spektinomycin na kojeg je većina izolata bila osjetljiva. Nakon što se pojavila rezistencija i na spektinomycin, u terapiju gonoreje uvedeni su cefalosporini treće generacije i fluorokinoloni, koji i danas predstavljaju antibiotike izbora za tu infekciju.

Neisseria meningitidis. Do 1962. godine meningokoki su bili uniformno osjetljivi na sulfonamide tako da su ovi lijekovi bili pogodni i za liječenje, i za profilaksu bolesti. Nakon pojave izolata rezistentnih na sulfonamide, oni su izgubili svoju djelotvornost u liječenju i prevenciji meningokoknih infekcija. Penicilin je nakon toga uveden kao antibiotik za liječenje meningokoknog meningitisa i sepse, ali je došlo do pojave rezistencije i na taj antibiotik tako da je danas ceftriakson lijek izbora, budući nije zabilježena rezistencija na ovaj antibiotik i zbog toga što dobro prodire u likvor. Rifampicin se koristi za profilaksu, ali se rezistencija na njega pojavljuje u oko 1% izolata meningokoka ako je osoba dobivala profilaksu.

Staphylococcus spp. Kada je 1944. godine započela klinička primjena penicilina, većina izolata stafilokoka bila je osjetljiva na ovaj antibiotik. 1948. godine, nakon početka masovne upotrebe penicilina, 85% hospitalnih izolata je pokazivalo rezistenciju zbog produkcije β -laktamaze. Uvođenje β -laktamaza stabilnih penicilina, kao što su meticilin, nafcilin, kloksacilin itd., pokazalo se kao privremeno rješenje dok se nisu pojavili meticilin rezistentni stafilokoki (MRSA). MRSA izolati su rezistentni na sve β -laktamske antibiotike tako da se u terapiji obično koriste glikopeptidi (vankomicin ili teikoplanin). Rezistencija na vankomicin je još uvijek rijetka u stafilokoka, ali postoji sve više izvještaja o takvim sojevima, tako da je za očekivati da će to biti terapijski problem u budućnosti (vidi Poglavlje 17 *Staphylococcus*, *Micrococcus* i drugi katalaza-pozitivni koki).

Streptococcus pneumoniae. Ova bakterija bila je potpuno osjetljiva na penicilin do 1963. godine kada su pronađeni penicilin-rezistentni pneumokoki otkriveni na Novoj Gvineji, a nakon toga i u Južnoj Africi, Japanu, Španjolskoj, te kasnije diljem svijeta. U SAD-u je 5 do 10% pneumokoka otporno na penicilin G (MIK >2 mg/L), a 20% sojeva je umjereno otporno (MIK 0.1 do 1 mg/L). Rezistencija na penicilin nastaje zbog promijenjenih PBP molekula, koje ne mogu vezati penicilin. Pneumokoki su, također,

često otporni na kotrimoksazol (sulfometoksazol/trimetoprim), eritromicin i tetracikline.

Enterococcus. Enterokoki imaju intrinzičnu rezistenciju na veliki broj antibiotika: cefalosporine, klindamicin, sulfonamide i trimetoprim. Oni, također, imaju stečenu rezistenciju na veliki broj antimikrobnih lijekova: na β -laktamske antibiotike zbog gubitka PBP molekula, visoki stupanj rezistencije na aminoglikozide, fluorokinolone, makrolide, azalide i tetracikline. Neki sojevi enterokoka su stekli plazmide koji kodiraju sintezu β -laktamaza, pa su potpuno rezistentni na ampicilin i penicilin G. Najveće značenje ima razvoj rezistencije na vankomicin kod enterokoka koja se sve više širi po Europi i sjevernoj Americi, premda postoje geografske varijacije u prevalenciji vankomicin-rezistentnih enterokoka. *Enterococcus faecium* je vrsta koja najčešće stječe rezistenciju na vankomicin. U novije vrijeme među enterokokima se pojavila i rezistencija na streptogramine (quinupristin-dalfopristin).

Gram-negativne crijevne bakterije. Rezistencija na lijekove u enterobakterija je većinom posljedica masovne transmisije plazmida koji nose gene rezistencije na antibiotike. Oko 50% izolata šigela u nekim geografskim područjima danas je multiplo rezistentno na nekoliko antibiotika. Animalni izolati salmonela su često otporni na tetracikline koji se dodaju u hranu za životinje. Dodatak antibiotika u animalnu hranu povećava fekalno kliconoštvo multiplo-rezistentnih enterobakterija. Masovna primjena antibiotika u bolnicama je dovela do supresije osjetljivih mikroorganizama u crijevima i proliferacije rezistentnih mikroorganizama koji sadržavaju R plazmide, kao što su npr. izolati *K. pneumoniae* i *E. coli* koji proizvode β -laktamaze proširenog spektra.

Mikobakterije. Primarna rezistencija se događa u *M. tuberculosis* u 10% izolata i to najčešće na izonijazid i streptomycin, a rjeđe na rifampicin i etambutol. Izonijazid i rifampicin su najčešće korišteni antituberkulotici u terapiji, ostali lijekovi prvog izbora su pirazinamid, etambutol i streptomycin. Da bi se spriječila pojava rezistencije važno je primjenjivati trojnu terapiju. Najviše stope rezitencije na antituberkulotike zabilježene su u Aziji. Neredovito uzimanje lijekova je najčešći uzrok pojave rezistencije tokom terapije.

Određivanje antimikrobne aktivnosti *in vitro*

Antimikrobna aktivnost se određuje *in vitro* da bi se odredila: djelotvornost antibiotika u otopini, koncentracija u tjelesnim tekućinama i tkivima, i osjetljivost testiranog mikroorganizma *in vitro*.

FAKTORI KOJI UTJEČU NA ANTIMIKROBNU AKTIVNOST *IN VITRO*

Stupanje kiselosti (pH) medija utječe na antimikrobnu aktivnost *in vitro*, npr. nitrofurantoin je djelotvorniji u kiselom pH, dok su aminoglikozidi i sulfonamidi aktivniji uz alkalni pH.

Sastav medija. Neki spojevi, kao što su natrijev poliensulfat, koji se dodaje u podloge za hemokulture, i ostali anionski detergentski inhibiraju aktivnost aminoglikozida. PABA antagonizira učinak sulfonamida. Serumski proteini vežu peniciline u rasponu od 40% (za metacilin) do 95% (za dikloksacilin). Dodatak natrijevog klorida u podlogu olakšava detekciju metacilin rezistentnog stafilokoka.

Stabilnost lijeka. Na sobnoj temperaturi mnogi antimikrobni lijekovi gube svoju aktivnost: penicilini se polagano inaktiviraju, dok aminoglikozidi i ciprofloksacin ostaju stabilni kroz duže vrijeme. Karbapenemi i kombinacije β -laktama i inhibitora β -laktamaza pokazuju izrazitu nestabilnost u otopini.

Veličina inokuluma. Testiranje osjetljivosti antibiotika se vrši uz standardnu veličinu inokuluma od 5×10^5 CFU/mL (engl. Colony Forming Units). Porast veličine inokuluma utječe na smanjenje osjetljivosti prema testiranom antibiotiku. Izolati koji proizvode β -laktamazu imaju izražen **inokulum efekt** kod testiranja njihova osjetljivost na β -laktamske antibiotike, što se tumači činjenicom da veći broj bakterija proizvodi i veću količinu tog enzima koji onda hidrolizira β -laktamske antibiotike podložne hidrolizi tim enzimom. Inokulum efekt je naročito izražen kod penicilina i cefalosporina, dok kod aztreonama i karbapenema ima neznatan učinak. Pored toga, rezistentni mutanti će se pojavljivati mnogo češće ukoliko je populacija bakterija veća.

Dužina inkubacije. Kod kratke inkubacije su mnogi mikroorganizmi samo inhibirani, ali ne dolazi do baktericidnog učinka. S druge strane, kod duge inkubacije postoji veća mogućnost da se razviju i razmnože rezistentni mutanti.

Metabolička aktivnost mikroorganizma. Bakterije koje su u fazi intenzivnog razmnožavanja su u pravilu osjetljivije na antimikrobne lijekove nego one koje su u fazi mirovanja. Metabolički neaktivni mikroorganizmi mogu preživjeti dugotrajno izlaganje antibioticima. Primjer su metabolički neaktivne mikrobakterije u kavernama tuberkuloznih bolesnika koje je gotovo nemoguće uništiti antituberkuloticima

ANTIMIKROBNA AKTIVNOST *IN VIVO*

Analiza antimikrobne aktivnosti *in vivo* je mnogo kompleksnija nego one *in vitro*. Aktivnost ne ovisi samo o odnosu između antibiotika i bakterije, nego postoji i treći faktor – domaćin.

Odnos lijeka i bakterije

Različiti **faktori iz okoliša** utječu na mikroorganizam u tijelu koji može biti lociran u različitim tkivima i tjelesnim tekućinama, a koji se razlikuje od uvjeta u umjetnom hranilištu. Odgovor mikrobne populacije na antibiotike u organizmu čovjeka nije tako uniformiran kao kod testiranja u epruveti.

Stanje metaboličke aktivnosti. U makroorganizmu je stanje metaboličke aktivnosti bakterija različito; mnoge bakterije egzistiraju na niskom nivou biosintetičke aktivnosti i zbog toga su relativno neosjetljive na učinak antibiotika. Ovi "spavajući" mikroorganizmi mogu preživjeti visoke koncentracije antibiotika, te mogu uzrokovati klinički recidiv infekcije.

Distribucija lijeka. U tijelu čovjeka antimikrobni lijek se nejednoliko distribuira u tkiva i tjelesne tekućine. Mnogi antibiotici ne mogu postići dovoljno visoke koncentracije u središnjem živčanom sistemu. Koncentracije antibiotika u urinu su obično znatno više nego u krvi i ostalim tjelesnim tekućinama. Tkivni odgovor induciran mikroorganizmom može ga zaštititi od djelovanja antibiotika. Nekrotično tkivo ili gnoj mogu adsorbirati antibiotik i spriječiti njegov kontakt s bakterijama.

Lokacija mikroorganizma. U ljudskom organizmu bakterije mogu biti locirane unutar stanica. Antibiotici obično slabo prodiru u stanice i zbog toga intracelularne bakterije lako izmaknu djelovanju antibiotika. Tetraciklini postižu podjednake koncentracije unutar stanice kao i u ekstracelularnoj tekućini, dok aminoglikozidi ne prodiru u stanice. Po tome se *in vivo* uvjeti razlikuju od *in vitro* djelovanja u epruveti gdje mikroorganizmi dolaze direktno u kontakt s antimikrobnim lijekom.

Interferirajuće tvari. Biokemijski okoliš bakterija u živom organizmu je vrlo kompleksan i rezultira u

značajnim interferencijama između tvari koje se nalaze u tkivima i tjelesnim tekućinama i lijekova. Antibiotik se može vezati na krvne stanice, serumske bjelančevine i fosfolipide u tkivu; također može reagirati s nukleinskim kiselinama u gnoju i može biti fizički adsorbiran na eksudate, stanice i nekrotični debrisi. U nekrotičnom tkivu pH može biti izrazito alkalno i nepovoljan za mnoge antibiotike (npr. za aminoglikozide).

Koncentracija antibiotika

In vitro je mikroorganizam izložen konstantnim koncentracijama antibiotika, dok u tijelu koncentracija varira ovisno o farmakokinetičkim svojstvima lijeka i metaboličkim svojstvima domaćina.

Apsorpcija lijeka iz gastrointestinalnog trakta kod peroralne primjene ili iz tkiva kod parenteralne primjene je varijabilna. Istovremeno s apsorpcijom odvija se i **ekskrecija** i **inaktivacija** lijeka. Kao rezultat, koncentracije lijeka fluktuiraju, a mikroorganizmi su izloženi varijabilnim koncentracijama antimikrobnog lijeka. Za razliku od toga, u *in vitro* testiranjima bakterije su izložene konstantnim koncentracijama antibiotika.

Distribucija lijekova varira u različitim tkivima i tjelesnim tekućinama. Neki antibiotici slabo prodiru u određena tkiva (npr. središnji živčani sistem, kosti, prostata) uslijed čega koncentracije lijeka koje se postižu nakon parenteralne primjene mogu biti nedostatan za djelotvornost terapije. S druge strane, na površini kože ili sluznice (zvukovod ili konjunktiva) lokalna (topijska) primjena antibiotika koji se inače slabo resorbiraju omogućuje djelotvorne koncentracije bez štetnih sistemskih nuspojava. Koncentracije antibiotika u urinu su obično mnogo više nego u krvi.

Varijabilnost koncentracija. Ključni problem je održavanje terapijske koncentracije lijeka na mjestu gdje se infektivni mikroorganizam umnožava. Koncentracija se mora održavati kroz dovoljno dugo vrijeme da se eradikira mikroorganizam. Zbog intermitentne primjene lijeka i varijabilne apsorpcije i ekskrecije koncentracije lijeka na mjestu infekcije fluktuiraju. Da bi se održale dovoljne koncentracije antibiotika kroz dovoljno dugi period treba uzeti u obzir farmakokinetička svojstva antibiotika, individualne varijacije u farmakokinetici kod pojedinih bolesnika, kao i *in vitro* osjetljivost bakterije i lokaciju infekcije. Ovi faktori su važni da bi se odredilo adekvatno doziranje antibiotika. Ako se daje veća doza antibiotika može se produžiti interval doziranja, a

ako se daje manja doza potrebno je davati više doza dnevno da bi se održale adekvatne koncentracije antibiotika.

Postantibiotski učinak je odgoda ponovnog razmnožavanja bakterija nakon kratkotrajnog izlaganja antibiotiku. Mnogi antimikrobni lijekovi pokazuju postantibiotski učinak, ali je on najviše izražen kod karbapenema i fluorokinolona. β -laktamski antibiotici, osim karbapenema, ne pokazuju postantibiotski učinak prema gram-negativnim bacilima.

Odnos domaćin-patogen

Odnos domaćin-patogen se može promijeniti pod utjecajem antimikrobnih lijekova na različite načine.

Promjena tkivnog odgovora. Upalni odgovor tkiva na infekciju se može promijeniti ako lijek suprimira umnožavanje mikroorganizma, ali ga ne eliminira iz tijela. Na taj način akutni proces može preći u kronični. Za razliku od toga, supresija upalnog odgovora tkiva oštećenjem stanične imunosti u transplantiranih ili imunokompromitiranih bolesnika uzrokuje povećanu osjetljivost na infekciju i smanjeni odgovor na antimikrobne lijekove.

Promjena imunog odgovora. Na imuni odgovor domaćina također može utjecati modificiran tok infekcije nastao primjenom antimikrobnog lijeka. Na primjer, tonzilofaringitis uzrokovan β -hemolitičkim streptokokom grupe A često je popraćen stvaranjem antistreptokoknih protutijela koja mogu reagirati sa sarkolemom mišićnih vlakana srca ili glomerulanom bazalnom membranom i uzrokovati reumatsku groznicu ili poststreptokni glomerulonefritis. Ako se infektivni proces pravovremeno prekine primjenom antimikrobnog lijeka može se prevenirati stvaranje protutijela i pojava reumatske groznice. Primjena lijekova koji eradikiraju bakteriju (penicilin) je djelotvornija nego primjena lijekova koji djeluju bakteriostatski (tetraciklini).

Promjena mikrobne flore. Antimikrobni lijekovi ne utječu samo na patogene bakterije nego i na one koje čine normalnu floru makroorganizma. Antibiotici širokog spektra koji se primjenjuju oralno uništavaju fiziološku floru crijeva i predisponirajući su faktor za nastanak crijevne infekcije. U najtežim slučajevima može doći do pseudomembranskog enterokolitisa kojeg uzrokuje *C. difficile*. Nadalje, u hospitaliziranih bolesnika koji primaju antimikrobnu terapiju dolazi do supresije normalne flore i dolazi do kolonizacije bakterijama iz okoliša koje su često multirezistentne i mogu uzrokovati teške infekcije

(meticilin-rezistentni stafilokoki ili bakterije iz roda *Pseudomonas*). U žena koje dobivaju oralno antibiotike dolazi do uništenja normalne vaginalne flore što omogućuje kolonizaciju i namnožavanje gljiva vrste *Candida* koje dolaze iz debelog crijeva, i kao posljedica nastaje vaginitis. Kod postojanja opstrukcije u urinarnom traktu raste tendencija nastanka infekcije urinarnog trakta. Ako je organizam osjetljiv (*E. coli*), a terapija provedena adekvatnim antibiotikom, dolazi do eradikacije bakterije. U nekim slučajevima dolazi do reinfekcije drugom gram-negativnom bakterijom otpornom na primjenjivani antibiotik i ona zauzima mjesto one bakterije koja je eradikirana primjenom antimikrobnog lijeka.

Klinička primjena antibiotika

ODABIR ANTIBIOTIKA

Racionalni odabir antibiotika ovisi o nekoliko faktora. **Dijagnoza.** Da bi se izabrao najbolji antibiotik za terapiju potrebno je postaviti **specifičnu etiološku dijagnozu bolesti**. To se često može učiniti na temelju kliničkih pokazatelja. Na primjer, kod lobarne pneumonije ili akutne urinarne infekcije odnos između kliničke slike i uzročnog agensa je dovoljno konstantan da omogući odabir antibiotika samo na temelju kliničkog pregleda. Međutim, iz predostrožnosti je ipak bolje da se i u ovim slučajevima uzme uzorak za bakteriološku pretragu prije propisivanja antimikrobnog lijeka. U većini infekcija odnos između uzročnog agensa i kliničke slike nije konstantan. Zbog toga je neophodno uzeti uzorak za bakteriološku pretragu i identifikaciju uzročnog agensa. Nakon što je uzet uzorak može se započeti s empirijskom kemoterapijom. Kada se identificira uzročni agens i odredi njegova osjetljivost na antimikrobne lijekove, može se modificirati inicijalna terapija. Procjena uzročnog agensa temelji se na slijedećim kriterijima: mjesto infekcije (npr. pneumonija, infekcija urinarnog trakta itd.), dob bolesnika (npr. kod meningitisa: novorođenče, malo dijete, odrasli), mjesto gdje je stečena infekcija (bolnica ili izvanbolnička sredina), mehanički predisponirajući činitelji (intravaskularni kateteri, urinarni kateteri, respirator, izlaganje vektoru), predisponirajući faktori od strane domaćina (imunodeficijencija, terapija kortikosteroidima ili citotoksičnim lijekovima, stanja nakon transplantacije organa).

Kada je poznat uzročni agens antibiotik se određuje na temelju postojećeg kliničkog iskustva. U ostalim slučajevima potrebno je testiranje osjetljivosti da bi se odredio najbolji mogući antibiotik (Tabela 15.1).

TESTIRANJE OSJETLJIVOSTI NA ANTIBIOTIKE

Laboratorijsko testiranje osjetljivosti bakterijskog izolata na antibiotike je indicirano u slijedećim slučajevima: kada izolirani mikroorganizam pripada vrsti koja je često rezistentna na antibiotike (npr. gram-negativne crijevne bakterije ili nefermentativne bakterije), kada je infektivni proces takav da može završiti fatalno ukoliko se ne primjeni specifična terapija (npr. sepsa ili meningitis), kod infekcija kod kojih eradikacija uzročnika zahtijeva primjenu antibiotika koji su baktericidni, a ne samo bakteriostatski (npr. endokarditis).

NEPRIMJERENA UPOTREBA ANTIBIOTIKA

Kod primjene antibiotika valja voditi računa o slijedećim aspektima.

Antibiotici mogu dovesti do **alergijske senzibilizacije** koja se može manifestirati kao osip, svrbež, eozinofilija, povišena temperatura, a u najtežim slučajevima kao anafilaktički šok. Neki antibiotici, također, uzrokuju smanjenje broja krvnih stanica (anemiju, granulocitopeniju ili trombocitopeniju), kolestatski hepatitis, a dovode se u vezu i sa nastankom kolagenoza.

Promjene normalne flore na koži, sluznicama i debelom crijevu mogu dovesti do **kolonizacije multirezistentnih sojeva** bakterija ili kandida, te **superinfekcije** ovim mikroorganizmima.

Antibiotici mogu **prikriti simptome infekcije**, a da pri tome ne eradikiraju infekciju. (Na primjer, simptomi apscesa mogu biti suprimirani, a da se istovremeno infektivni proces nastavlja).

Neki antibiotici pokazuju **direktnu toksičnost** (pojava granulocitopenije ili trombocitopenije kod primjene cefalosporina; oštećenja bubrega i slušnog živca kod primjene aminoglikozida).

Razvoj antimikrobne rezistencije u populaciji bakterija posljedica je eliminacije osjetljive populacije mikroorganizama djelovanjem antibiotika i njihova nadomještanja rezistentnim sojevima što se često događa u bolničkom ambijentu koji je saturiran (u kojem se mnogo primjenjuju antibiotici) antibioticima.

KOMBINIRANA PRIMJENA ANTIBIOTIKA

Nekoliko je razloga za istovremenu primjenu dva ili više antibiotika.

U teško bolesnog pacijenta, za kojeg se sumnja da ima ozbiljnu polimikrobnu infekciju, istovremena primjena dva ili više antibiotika omogućuje dobru pokrivenost različitih uzročnika. Prije početka terapije važno je uzeti uzorke za identifikaciju etiološkog agensa i za testiranje njegove osjetljivosti na antibiotike. **Primjeri primjene kombinirane terapije su:** sumnja na sepsu uzrokovanu stafilokokom ili gram-negativnim bakterijama u imunokompromitiranog domaćina; bakterijski meningitis u djece.

Kombinirana terapija antibioticima ujedno sprječava pojavu rezistentnih mutanata u kroničnim infekcijama koje zahtijevaju dugotrajnu terapiju; na primjer, terapija tuberkuloze provodi se istovremeno s tri antituberkulotika.

Terapija s nekoliko antibiotika istovremeno provodi se i za liječenje miješanih infekcija, naročito onih koje nastaju nakon masivne traume ili ako su zahvaćene vaskularne strukture. Svaki lijek u kombinaciji djeluje ciljano na jednog uzročnika.

Kombiniranom terapijom se postiže sinergizam ili se osigurava baktericidni učinak. **Na primjer,** u terapiji bakterijskog endokarditisa, uzrokovanog enterokokima ili stafilokokima, primjenjuju se β -laktamski antibiotici u kombinaciji s aminoglikozidima, jer se na taj način ostvaruje sinergističko djelovanje: β -laktamski antibiotik inhibira sintezu staničnog zida tako da nastaju oblici bakterija bez stijenke i to omogućuje aminoglikozidima lakši prodor u citoplazmu do njihovih ciljnih molekula na ribosomima; sulfonamidi, kao i trimetoprim, kada se primjenjuju pojedinačno imaju bakteriostatsko djelovanje, ali kada se ova dva lijeka primjene u kombinaciji učinak je baktericidan, što znači da udruženim djelovanjem dva bakteriostatska lijeka prelaze u baktericidnu kombinaciju.

Glavni **nedostatak primjene kombinirane terapije** jeste mogućnost otežanog postavljanja etiološke dijagnoze infekcije. Veći broj lijekova, također, povećava učestalost pojave nuspojava, a povećavaju se i troškovi liječenja. Kombinacije antimikrobnih lijekova obično ne postižu bolji učinak nego svaki lijek pojedinačno, a u rijetkim slučajevima jedan antibiotik može antagonizirati učinak drugog (npr. cefalosporin i karbapenem).

MEHANIZAM SINERGISTIČKOG DJELOVANJA

Krajnji rezultat kombinirane primjene dva antibiotika može biti indiferentan, aditivan, sinergistički ili antagonistički.

Indiferentan učinak je onaj koji ne daje bolji rezultat nakon kombinirane primjene u odnosu na primjenu svakog pojedinačnog antibiotika. **Aditivan** je učinak jednak zbroju učinaka svakog pojedinačnog antibiotika. **Sinergizam** predstavlja značajno veći učinak kombinirane primjene nego što je to zbroj učinaka pojedinačnih antibiotika. **Antagonizam** je uzajamno smanjenje djelovanja dva ili više antibiotika koji se primjenjuju u kombinaciji.

Ovi efekti se mogu istraživati *in vitro* i *in vivo*. Djelovanje antibiotika u kombinaciji ovisi o vrsti bakterije i o bakterijskom soju, tako da ne možemo govoriti o univerzalnom sinergističkom djelovanju.

Antimikrobni sinergizam se može događati različitim mehanizmima.

Primjer 1: Dva antimikrobna lijeka sekvencijalno blokiraju određeni metabolički put u bakteriji. Sulfonamidi inhibiraju sintezu para-amino-benzojeve kiseline koja je prethodnik folne kiseline. Trimetoprim koči slijedeću fazu, a to je pretvaranje folne kiseline u foliničnu (tetrahidrofolnu kiselinu). Simultana primjena sulfonamida i trimetoprima je učinkovita u bakterijskih (šigelozna, salmoneloza) i protozoarnih (pneumocistoza, malarija) infekcija. Pirimetamin ima sinergističko djelovanje sa sulfonamidima u liječenju toksoplazmoze.

Primjer 2: Antibiotici koji inhibiraju sintezu staničnog zida djeluju sinergistički s aminoglikozidima koji im olakšavaju ulazak u bakterijsku stanicu. Penicilin povećava prihvatanje streptomcina ili gentamicina u enterokoka. Zbog toga se ampicilin koristi u kombinaciji sa gentamicinom za liječenje endokarditisa uzrokovanog enterokokima. Piperacilin ima sinergistički učinak sa tobramicinom kod infekcija uzrokovanih s *P. aeruginosa*.

Primjer 3: Jedan lijek može djelovati na citoplazmatiku membranu i olakšati ulazak drugog antimikrobnog lijeka. Amfotericin djeluje sinergistički s flucitozinom prema nekim gljivama (kandida, kriptokok).

Primjer 4: Jedan antimikrobni lijek može spriječiti inaktivaciju drugog. Inhibitori β -laktamaza, kao što su klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam, zaštićuju molekulu partnerskog β -laktamskog antibiotika od enzimske destrukcije. Klavulanska kiselina se kombinira s amoksicilinom i tikarcilinom, a sulbaktam s ampicilinom, da bi se ostvarilo sinergističko djelovanje prema izolatima koji produciraju

Tabela 15.1. Antibiotici izbora za pojedine bakterijske patogene

Etiološki agens	Antibiotici prvog izbora	Alternativni antibiotici
Gram-negativni koki		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	sulfametoksazol/trimetoprim, fluorokinolon	cefuroksim, ceftibuten, eritromicin, tetraciklin, azitromicin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ceftriakson, ciprofloksacin, ofloksacin	spektinomycin, cefpodoksime proksetil
<i>Neisseria meningitidis</i>	ceftriakson	penicilin, cefotaksim, ampicilin, kloramfenikol
Gram-pozitivni koki		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicilin	eritromicin, cefalosporin, vankomicin, kotrimoksazol, kloramfenikol, klindamicin, azitromicin, tetraciklin, fluorokinolon, linezolid
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i> (grupe A, B, C, G)	penicilin	eritromicin, cefalosporin, vankomicin, klindamicin, azitromicin, klaritromicin
Viridans streptokoki	penicilin+gentamicin	cefalosporin, vankomicin
<i>Staphylococcus</i> spp.(penicilinaza-negativan)	penicilin	cefalosporin, vankomicin, imipenem, fluorokinolon, klindamicin
<i>Staphylococcus</i> spp.(penicilinaza-pozitivan)	meticilin, kloksacilin, flukloksacilin	vankomicin, cefalosporin, klindamicin, fluoroquinolon, imipenem, meropenem, amoksicilin/klavulanat, piperacilin/tazobaktam
<i>Staphylococcus</i> spp.(meticilin-rezistentni, MRSA)	vankomicin+gentamicin, rifampicin	kotrimoksazol, minociklin, fluorokinolon, linezolid, klindamicin
<i>Enterococcus faecalis</i>	ampicilin+gentamicin	vankomicin+gentamicin
<i>Enterococcus faecium</i>	vankomicin+gentamicin	linezolid, quinupristin/dalfopristin
Gram-negativni štapići		
<i>Escherichia coli</i> (sepsa)	ceftazidim+gentamicin, cefotaksim+gentamicin, ceftriakson+gentamicin, cefepim+gentamicin	imipenem, meropenem, fluorokinoloni
<i>Escherichia coli</i> (nekomplicirane infekcije urinarnog trakta)	fluorokinoloni, nitrofurantoin	kotrimoksazol, oralni cefalosporini (cefuroksim, cefaleksim, ceftibuten)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefalosporin+gentamicin	imipenem, meropenem, fluorokinoloni, piperacilin/tazobaktam, aztreonam
<i>Proteus</i> spp., <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp.	ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim	aminoglikozid, kotrimoksazol, imipenem, meropenem, fluorokinolon
<i>P. mirabilis</i>	ampicilin	aminoglikozid, kotrimoksazol, fluorokinolon, cefalosporin
<i>Serratia</i> spp.	ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim	imipenem, meropenem, aminoglikozid, fluorokinolon,
<i>Enterobacter</i> spp.	kotrimoksazol, imipenem, meropenem	aminoglikozid, fluorokinolon, cefepim

Tabela 15.1. Antibiotici izbora za pojedine bakterijske patogene (nastavak)

Etiološki agens	Antibiotici prvog izbora	Alternativni antibiotici
<i>Salmonella</i> spp. (bakterijemija)	ceftriakson, fluorokinolon	kotrimoksazol, ampicilin, kloramfenikol
<i>Shigella</i> spp.	fluorokinolon	ampicilin, kotrimoksazol, ceftriakson
<i>Yersinia pestis</i> (kuga)	streptomycin+tetraciklin	kloramfenikol, kotrimoksazol
<i>Vibrio</i> spp. (kolera, sepsa)	tetraciklin	kotrimoksazol, fluorokinolon
<i>Campylobacter</i> spp.	eritromicin ili azitromicin	tetraciklin, fluorokinolon, gentamicin
<i>Helicobacter pylori</i>	amoksicilin+klaritromicin+omeprazol tetraciklin+metronidazol+ bizmut subsalicilat	klaritromicin+bizmut subsalicilat+tetraciklin, amoksicilin+metronidazol+bizmut subsalicilat
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	antipseudomonas penicilin (tikarcilin, karbenicilin, piperacilin) +aminoglikozid	ceftazidim+aminoglikozid; imipenem, meropenem+aminoglikozid, ciprofloksacin+piperacilin, ciprofloksacin+ceftazidim
<i>Acinetobacter</i> spp.	imipenem ili meropenem,	minociklin, kotrimoksazol, doksiciklin, aminoglikozid, piperacilin, fluorokinolon
<i>Haemophilus</i> spp. (meningitis i druge teške infekcije)	ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim	kloramfenikol, meropenem
<i>Haemophilus</i> spp. (respiratorne infekcije, otitis media)	kotrimoksazol	ampicilin, amoksicilin, doksicilin, azitromicin, klaritromicin, cefotaksim, ceftriakson, amoksicilin/klavulanat
<i>Brucella</i> spp.	tetraciklin+rifampicin	kotrimoksazol+ gentamicin, kloramfenikol+gentamicin, doksiciklin+gentamicin
<i>Legionella</i> spp	eritromicin, klaritromicin ili azitromicin ili fluorokinolon+rifampicin	kotrimoksazol, doksiciklin+rifampicin
Anaerobni gram-negativni štapići		
<i>Prevotella</i> spp. (orofarinks)	klindamicin	penicilin, metronidazol, cefloksitin, cefotetan
<i>Bacteroides</i> spp. (GI trakt)	metronidazol	cefoksitin, kloramfenikol, klindamicin, cefotetan, imipenem, meropenem, piperacilin/sulbaktam, ampicilin/sulbaktam
Gram-pozitivni štapići		
<i>Actinomyces</i> spp.	penicilin	tetraciklin, klindamicin
<i>Bacillus</i> spp.(uključujući antraks)	penicilin (ciprofloksacin ili doksiciklin za antraks)	eritromicin, tetraciklin ili fluorokinolon
<i>Clostridium</i> spp. (plinska gangrena, tetanus)	penicilin	metronidazol, kloramfenikol, klindamicin, imipenem ili meropenem
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	eritromicin	penicilin
<i>Corynebacterium jeikium</i>	vankomicin	ciprofloksacin, penicilin+gentamicin
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilin+aminoglikozid	kotrimoksazol

Tabela 15.1. Antibiotici izbora za pojedine bakterijske patogene (nastavak)

Etiološki agens	Antibiotici prvog izbora	Alternativni antibiotici
Acidorezistentni štapići		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	izonijazid+rifampicin+pirazinamid+etambutol ili streptomycin	ostali antituberkulotici
<i>Mycobacterium leprae</i>	dapson+rifampicin+etambutol	minociklin, ofloksacin, klaritromicin
<i>Mycobacterium kansasii</i>	izonijazid+rifampicin+etambutol	etionamid, cikloserin
<i>Mycobacterium avium</i>	klaritromicin ili azitromicin, etambutol, rifampicin, ciprofloksacin	amikacin
<i>Mycobacterium fortuitum-cheilonei</i>	amikacin+klaritromicin	cefoksitin, sulfonamid, doksiciklin, rifampicin
<i>Nocardia</i> spp.	kotrimoksazol	minociklin, imipenem ili meropenem, sulfizoksazol, linezolid
Spirohete		
<i>Borrelia recurrentis</i> (povratna groznica)	doksiciklin	penicilin
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lymska bolest)	doksiciklin, amoksisilin, cefuroksim aksetil	ceftriakson, cefotaksim, penicilin, azitromicin, klaritromicin
<i>Leptospira</i> spp.	penicilin	doksiciklin
<i>Treponema pallidum</i> (lues)	penicilin	doksiciklin, ceftriakson
<i>Treponema pertenuis</i> (frambezija)	penicilin	doksiciklin
Mycoplasma spp.	eritromicin ili doksiciklin	klaritromicin, azitromicin, fluorokinolon
Chlamydia spp.		
<i>C. psitaci</i>	doksiciklin	kloramfenikol
<i>C. trachomatis</i>	doksiciklin ili azitromicin	ofloksacilin
<i>C. pneumoniae</i>	doksiciklin	eritromicin, klaritromicin, azitromicin, fluorokinolon
Rickettsia spp.	doksiciklin	kloramfenikol, fluorokinolon

β -laktamazu. Inhibitor se veže s visokim afinitetom na molekulu β -laktamaze tako da se ona ne može vezati na β -laktamski antibiotik.

Antagonizam antibiotika in vivo rijedak je fenomen u medicini.

Primjer 1: U slučajevima bakterijskog meningitisa kada je istovremeno primijenjen bakteriostatski (npr. kloramfenikol ili tetraciklin) i baktericidni antibiotik (npr. penicilin). U slučaju da bakteriostatski lijek doprije na mjesto infekcije prije baktericidnog lijeka, dolazi do antagonizma jer je za djelovanje baktericidnog antibiotika, kao što je penicilin, potrebno da se bakterije aktivno umnožavaju.

Primjer 2: Istovremena primjena imipenema i piperacilina za liječenje infekcija koje uzrokuje *P. aeruginosa*. Imipenem je snažan induktor β -laktamaze, koja zatim razgrađuje molekulu piperacilina i čini ju nedjelotvornom.

ANTIMIKROBNA KEMOPROFILAKSA

Antiinfektivna kemoprofilaksa označava upotrebu antimikrobnih lijekova u cilju sprječavanja infekcije. U širem smislu, to znači i primjenu antibiotika neposredno nakon kontakta s patogenim mikroorganizmima (npr. komplicirani prijelom kostiju ili kontakt s oboljelim od meningokoknog meningitisa), ali prije nego se infekcija razvije.

Korisna kemoprofilaksa treba biti usmjerena na ciljani mikroorganizam djelotvornim antibiotikom. Nastojanja da se prevenira kolonizacija svih mikroorganizama iz okoliša rezultira u selekciji najrezistentnijih organizama kao uzročnika buduće infekcije. Pri odabiru lijeka za profilaksu infekcije treba uzeti u obzir **rizik razvoja infekcije u odnosu na moguće nuspojave, troškove, i opasnost razvoja superinfekcije** rezistentnim mikroorganizmima.

Profilaksa u osoba s normalnom osjetljivošću

Kod osoba s **normalnom osjetljivošću** primjenjuje se specifični lijek za prevenciju određene infekcije. **Navešćemo nekoliko primjera:** injekcija benzilpenicilina daje se intramuskularno, svake 3 do 4 sedmice, osobama koje imaju reumatsku groznicu da bi se spriječio recidiv infekcije piogenim streptokokom; prevencija meningokoknog meningitisa u osoba koje su bile u kontaktu s oboljelim; prevencija luesa davanjem benzilpenicilina; prevencija plućne kuge oralnim davanjem tetraciklina osobama koje su bile u kapljičnom kontaktu s oboljelim; prevencija rikecioza oralnim davanjem tetraciklina za vrijeme ekspozicije; prevencija leptospiroza oralnim davanjem doksiciklina u hiperendemskim područjima.

Profilaksa u osoba s povećanom osjetljivošću

U osoba s povećanom osjetljivošću neke anatomske i funkcionalne abnormalnosti su predisponirajuće za pojavu teških infekcija. U ovim slučajevima je moguće spriječiti infekciju davanjem specifičnih antibiotika kroz kraći vremenski period.

Bolesti srca. Osobe s oštećenim srčanim zaliscima ili umjetnim zaliscima sklone su naseljavanju mikroorganizama koji cirkuliraju krvlju. **Infektivni endokarditis** se može spriječiti ako se adekvatni lijek primjeni tokom perioda bakterijemije.

Veliki broj viridans streptokoka ulazi u cirkulaciju tokom zahvata na zubima ili operacija u usnoj šupljini ili ždrijelu. U takvim slučajevima je indicirana profilaktička primjena antibiotika protiv viridans streptokoka. Najčešće se daje amoksicilin, oralno prije zahvata, te 2 sata nakon zahvata. Bolesnicima alergičnim na penicilin, može se dati eritromicin.

Enterokoki uzrokuju 5-15% slučajeva infektivnog endokarditisa. Oni ulaze u krvotok iz probavnog, urinarnog ili genitalnog trakta. Tokom zahvata na ovim sistemima može doći do bakterijemije i naseljavanja enterokoka na oštećenim ili umjetnim srčanih zaliscima. Za prevenciju je potrebno dati ampici-

lin u kombinaciji s gentamicinom ili nekim drugim aminoglikozidom, intravenski ili intramuskularno, pola sata prije zahvata.

Bakterijemija se može pojaviti i prilikom kateterizacije srca, u 10 do 20% bolesnika, ali samo mali broj pacijenata dobije endokarditis, tako da profilaktička primjena antibiotika nije indicirana kod ovih zahvata.

Bolesti respiratornog sistema. Bolesnici koji imaju funkcionalne ili anatomske abnormalnosti respiratornog trakta, kao što su **kronična opstruktivna plućna bolest** ili **bronhiektazije**, sklone su napadajima akutnog bronhitisa. To je recidivirajuća bakterijska infekcija često izazvana akutnom virusnom infekcijom, a može dovesti do respiratorne dekompenzacije. Najčešći uzročnici akutnih egzacerbacija bronhitisa su *H. influenzae* i pneumokoki. Antibiotici se daju kod kronične opstruktivne plućne bolesti u slijedećim slučajevima: kao profilaksu u bolesnika s čestim recidivima kroničnog bronhitisa, za terapiju akutnih epizoda bronhitisa ili za terapiju teških egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti. Nema dokaza da antibiotska profilaksa pomaže bolesnicima s kroničnom opstruktivnom bolešću, ali bolesnici s akutnim egzacerbacijama kroničnog bronhitisa s promjenama u količini i svojstvima sputuma dobro reagiraju na terapiju antibioticima.

Antibiotska profilaksa se primjenjuje i kod djece s **cističnom fibrozom** koja nisu hospitalizirana. Usprkos tome, ovi bolesnici često dobiju teške infekcije uzrokovane stafilokokima ili pseudomonasom. Za profilaksu pneumocistis-pneumonije u imunokompromitiranih bolesnika koristi se kotromoksazol oralno i pentamidin u obliku spreja.

Recidivirajuće urinarne infekcije. Ženama koje imaju recidivirajuće infekcije urinarnog trakta, oralno uzimanje nitrofurantoina ili kotrimoksazola svakodnevno ili tri puta tjedno može značajno smanjiti učestalost simptomatskih recidiva kroz duži vremenski period.

Oportunističke infekcije u bolesnika s teškom granulocitopenijom. Bolesnici koji su na terapiji citotoksičnim lijekovima ili transplantirani bolesnici koji dobivaju imunosupresivnu terapiju mogu razviti tešku leukopeniju. Kada broj neutrofila padne ispod 1000/ μ l, pacijent postaje veoma osjetljiv na oportunističke infekcije, najčešće uzrokovane gram-negativnim bakterijama. Ovim osobama se obično daju profilaktički fluorokinoloni ili cefalosporin, ili kombinacija antibiotika (npr. vankomicin+gentamicin+cefalosporin), usmjerena na najčešće

uzročnike oportunističkih infekcija. Ova terapija se nastavlja i nekoliko dana nakon porasta broja granulocita.

Profilaksa u kirurgiji

Kod odabira antibiotika u **kirurškoj profilaksi** važno je uzeti u obzir određene specifične okolnosti. Kod čistih selektivnih kirurških zahvata, kod kojih ne dolazi do oštećenja tkiva koje sadržava normalnu floru, nije indicirana primjena antibiotika. U ovim slučajevima opasnost od mogućih nuspojava nastalih primjenom antibiotika veća je nego eventualna korist od profilakse. Izuzetak su jedino zahvati kod kojih se ugrađuju koštani ili zglojni implantati.

Profilaktička primjena antibiotika je indicirana ako je očekivana učestalost infekcija 3-5%. Izuzetak je insercija implantata (koštanih ili kardiovaskularnih), budući bi nastanak infekcije u ovim slučajevima imao fatalne posljedice. Inicijalna doza profilaktičkog antibiotika trebala bi se davati za vrijeme indukcije anestezije. Izuzetak su operativni zahvati na debelom crijevu kod kojih bi se antibiotik trebalo davati nekoliko sati prije zahvata.

Produžena primjena antimikrobnih lijekova mijenja normalnu floru, potiskuje osjetljive mikroorganizme i favorizira kolonizaciju rezistentnim sojevima. Iz tih razloga antimikrobnu profilaksu ne bi trebalo provoditi duže od jedan dan nakon zahvata i po mogućnosti samo preoperativno.

Koncentracije antibiotika, nakon njegove sistemske primjene, obično ne sprječavaju nastanak infekcija rana, pneumoniju ili urinarnu infekciju, ako su prisutne anatomske ili fiziološke abnormalnosti, ili strano tijelo.

Lokalna primjena antibiotika za profilaksu kod bolesnika s intravenskim kateterom, zatvorenim urinarnim drenom, u kiruršku ranu ili u koštani cement, ima samo ograničeni uspjeh.

KEMIJSKA KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA

(Tabela 15.2)

BETA (B) - LAKTAMSKI ANTIBIOTICI

Penicilini

Penicilin se dobiva rastom gljivica roda *Penicillium*, dubokom fermentacijom u tankovima. Ovisno o soju gljivica i o sastavu hranilišta, dobivaju se benzilpenicilin (penicilin G) ili fenoksimetilpenicilin (penicilin V). 1957. godine uspjela se fermentacijom

dobiti penicilinska jezgra (6 - aminopenicilanska kiselina), što je omogućilo dodavanje različitih postraničnih lanaca i stvaranje polusintetskih penicilina različitih svojstava. Važno je imati na umu da svi penicilini ne pokazuju jednaku antibakterijsku aktivnost, te da je među postojećim penicilinima potrebno obaviti ciljani izbor, kao da se radi o pripadnicima različitih skupina antimikrobnih lijekova.

Mehanizam djelovanja. β -laktamski antibiotici ometaju sintezu peptidoglikana koji je sastavni dio stijenke bakterijske stanice i štiti ju od nepovoljnih utjecaja iz okoline. β -laktamski prsten u antibiotiku po strukturi je analogan alanil-alaninu, sastojku N-acetil muraminske kiseline, koja stvara poprečne veze između peptidnih lanaca i peptidoglikanskog sloja (Slika 8.15). Poremećena sinteza stijenke onemogućava bakteriji da održava osmotski gradijent između stanice i njene okoline, pa stanica bubri i puca. Penicilini imaju baktericidni učinak i stoga su djelotvorni samo na mikroorganizme koji su u fazi dijeljenja, budući organizmi u fazi mirovanja ne stvaraju novu stijenku. Znatna neškodljivost penicilina za čovjeka temelji se na činjenici da u humanim stanicama ne postoji peptidoglikan, koji je ciljno mjesto djelovanja penicilina. Budući da u stanicama sisavaca ne postoji peptidoglikan, koji je osnova selektivne toksičnosti β -laktama, ovi antibiotici uništavaju bakterije, a pri tome ne djeluju na ljudske stanice.

Mehanizmi rezistencije su: produkcija β -laktamaza, promjene u porinima i mutacije ciljnih molekula proteina koji vežu penicilin (engl. penicillin binding protein, PBP) (Slika 8.15., Slika 15.1).

Farmakokinetika. Neke peniciline razlaže želučana kiselina, te su nepogodni za peroralnu primjenu (benzilpenicilin). Oni koji su otporni na djelovanje želučane kiseline (fenoksimetilpenicilin) se apsorbiraju u gornjim djelovima tankog crijeva i postižu vršne (maksimalne) koncentracije u plazmi sat vremena nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije u plazmi je kratko (oko 30 minuta), raspoređuju se uglavnom u ekstracelularnoj tekućini, slabo prodiru u tkiva (volumen distribucije 18 litara). Penicilini su uglavnom organske kiseline i izlučuju se tubularnom sekrecijom u bubrezima. Brzina izlučivanja penicilina može se znatno usporiti istodobnom primjenom probenecida, koji se uspješno s njim natječe na razini transportnog mehanizma u tubulima. Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebna je korekcija doze penicilina.

Nuspojave. U najvažnije nuspojave ubrajamo alergijske reakcije (svrbež, osip, povišena temperatura, angio-

Tabela 15.2. Kemijska klasifikacija antibiotika i spektar djelovanja

Grupa antibiotika	Antibiotik	Mehanizam djelovanja	Spektar djelovanja
BETA (β)-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI	Penicilini		
	prirodni penicilini: benzilpenicilin (penicilin G), fenoksimetilpenicilin (penicilin V)	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	djeluje na streptokoke grupe A, <i>S. pneumoniae</i> (ako nisu otporni ili smanjeno osjetljivi na penicilin), <i>N. meningitidis</i> (opisana rezistencija zbog gubitka porina), <i>N. gonorrhoeae</i> (rezistencija nastaje zbog produkcije penicilinaze), klostridije, <i>B. anthracis</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>T. pallidum</i> , borelije, leptospire, <i>Pasteurella multocida</i>
	semisintetski penicilini penicilini otporni na penicilazu: meticilin, nafcilin, oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	pokazuju aktivnost prema stafilocima (<i>S. aureus</i> i <i>S. epidermidis</i>) koji produciraju β -laktamazu, ukoliko se ne radi o meticilin rezistentnim sojevima, djeluju i na <i>S. pneumoniae</i> i <i>S. pyogenes</i> , ali slabije nego penicilin G
	penicilini proširenog spektra: aminopenicilini (ampicilin, amoksicilin, karbenicilin, tikarcilin); ureidopenicilini (piperacilin)	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	ampicilin i amoksicilin imaju sličan spektar kao penicilin G, ali pokazuju bolji učinak prema <i>Listeria monocytogenes</i> i enterokokima, djeluju i na <i>H. influenzae</i> , ali je 25% sojeva rezistentno od enterobakterija djeluju na salmonele i šigele; neki sojevi <i>E. coli</i> i <i>P. mirabilis</i> su osjetljivi na ampicilin i amoksicilin karboksipenicilini i ureidopenicilini djeluju na enterobakterije koje su rezistentne na ampicilin ali nemaju učinka na <i>Klebsiella</i> spp.; imaju snažno djelovanje na <i>P. aeruginosa</i> ; imaju baktericidno djelovanje na <i>Haemophilus</i> spp., najserije i anaerobne bakterije.
	Kombinacija β-laktama (penicilin) i inhibitora β-laktamaza: ampicilin + sulbaktam, amoksicilin + klavulanska kiselina, tikarcilin + klavulanska kiselina, piperacilin + tazobaktam	Inhibiraju sintezu staničnog zida; vežu β -laktamaze i sprječavaju enzimatsku inaktivaciju β -laktama	koriste se za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama koje proizvode plazmidne β -laktamaze: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B. fragilis</i> .
Cefalosporini	prva generacija (uskog spektra): cefazolin, cefaloridin, cefaleksin, cefradin, cefapirin	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	dobra aktivnost prema gram-pozitivnim bakterijama (stafilokoki, pneumokoki, β -hemolitički streptokoki); slabiji učinak prema gram-negativnim bakterijama, izražena rezistencija među enterobakterijama
	druga generacija (proširen spektar): cefaklor, cefuroksim	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	dobra aktivnost prema gram-pozitivnim bakterijama (stafilokoki); bolji učinak prema gram-negativnim bakterijama u odnosu na prvu generaciju; cefoksitin ima snažnu inhibitory aktivnost protiv anaerobnih bakterija

Grupa antibiotika	Antibiotik	Mehanizam djelovanja	Spektar djelovanja
	treća generacija (prošireni spektar): ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefoperazon, ceftibuten, cefiksim, cefetamet	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	slabiji učinak na gram-pozitivne bakterije a bolji prema gram-negativnim bakterijama; stabilni su prema β -laktamazama osim β -laktamaza proširenog spektra i metalo- β -laktamaza; ceftazidim i cefoperazon djeluju snažno protiv <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , a ceftriakson djelotvorno inhibira penicilinaza pozitivne gonokoke i meningokoke
	četvrta generacija (široki spektar): cefpirom, cefepime, cefaciklidin	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	slabiji učinak na gram-pozitivne bakterije a bolji prema gram-negativnim bakterijama; stabilni su prema β -laktamazama; kvarterni amonijev ion koji se nalazi u strukturi cefalosporina četvrte generacije daje izrazitu stabilnost prema β -laktamazama (osim β -laktamaza proširenog spektra i metalo- β -laktamaza), pokazuju dobru penetraciju kroz vanjsku membranu gram-negativnih bakterija i visok afinitet vezanja za PBP molekule
	cefamicini proširenog spektra: cefoksitin, cefotetan, moksalaktam	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Dobar učinak prema anaerobnim bakterijama
Monobaktami	aztreonam	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	djeluje na gram-negativne crijevne bakterije (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Haemophilus</i> spp. i <i>Neisseria</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Burkholderia cepacia</i> i <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> su u visokom postotku rezistentni; stabilan je prema većini kromosomalnih i plazmidnih β -laktamaza i ne inducira njihovu produkciju
Karbapenemi	imipenem, meropenem, ertapenem	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	najširi spektar djelovanja do sada: djeluju na većinu aerobnih i anaerobnih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija (osim oksacilin-rezistentnih stafilokoka), <i>Enterococcus faecium</i> , i na gram-negativne štapićaste bakterije rezistentne na beta-laktamske antibiotike i aminoglikozide (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., i <i>Serratia</i> spp)
AMINOGLIKOZIDI	streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin, klaritromicin, netilmicin	inhibicija sinteze proteina vezanjem na 30S podjedinicu ribosoma, sprečavaju vezanje glasničke RNA na ribosom, dovode do krivog čitanja genetskog kod i do sinteze neupotrebljivih bjelančevina	stafilokoki, enterobakterije, nefermentativne bakterije, streptomycin: mikobakterije, <i>F. tularensis</i> , brucele, <i>Y. pestis</i>
AMINOCIKLITOLI	spektinomycin (strukturno slični aminoglikozidima)	inhibicija sinteze proteina vezanjem na 30S podjedinicu ribosoma, sprečavanju vezanje mRNK na ribosom	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
SULFONAMIDI	sulfonamid, trimetoprim, sulfonamid + trimetoprim	inhibiraju sintezu folne kiseline, ugrađuju se umjesto PABA kojoj su strukturno slični, djeluju po principu kompetitivne inhibicije	gram-pozitivne bakterije: stafilokoki, streptokoki (osim enterokoka), <i>B. anthracis</i> ; gram-negativne bakterije: najserije, <i>H. influenzae</i> , enterobakterije (<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonellae</i> spp., <i>Yersiniae</i> spp., neki sojevi <i>Proteus</i> spp.); klamidije i nokardije, <i>P. carinii</i>

Grupa antibiotika	Antibiotik	Mehanizam djelovanja	Spektar djelovanja
TETRACIKLINI	tetraciklin doksiciklin minociklin klortetraciklin demeklocilin metaciklin oksitetraciklin	inhibicija sinteze bjelančevina vezanjem za ribosome i sprječavanje pristupa aminokiselina vezanih na transfer (t)RNK molekulu na ribozomu na kojega je vezana mRNK; ovaj mehanizam djelovanja se ostvaruje u humanim i u bakterijskim stanicama, ali su bakterijske stanice osjetljivije jer imaju aktivni transportni sistem, koji prenosi tetracikline protiv koncentracijskog gradijenta čime se postižu visoke koncentracije unutar bakterijske stanice; na taj način dobiva se selektivnost jer stanice ljudskog organizma ne posjeduju slični mehanizam za koncentraciju tetraciklina.	gram-pozitivni i gram-negativnih koki, neke vrste enterobakterija, <i>Haemophilus</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , klostridije, aktinomycete, spirohete, rikecije i klamidije, <i>P. falciparum</i>
MAKROLIDI AZALIDI	eritromicin klaritromicin azitromicin	vežu se na ribosome i sprječavaju kontakt tRNK na koju je vezana aminokiselina s mRNK, te na taj način ometaju sintezu bjelančevina	stafilokoki, streptokoki, korinebakterije, legionele, bordetele, klamidije, spirohete, <i>Campylobacter</i> spp.
KLORAMFENIKOLI	kloramfenikol	inhibira sintezu bjelančevina, na taj način što onemogućava pričvršćivanje rastućeg polipeptidnog lanca na 50S jedinicu ribosoma.	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , neke vrste enterobakterija, najserije, anaerobne bakterije gram-pozitivni koki, mikoplazme, klamidije i rikecije.
LINKOZAMINI	klindamicin linkomicin	veže se na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu bjelančevina	gram-pozitivni koki i štapići, anaerobne bakterije
KINOLONI	kinoloni uskog spektra: nalidiksična kiselina kinoloni širokog spektra: ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin kinoloni proširenog spektra: gatifloksacin, grepafloksacin, moksifloksacin	inhibiraju DNA girazu (bakterijski enzim koji je neophodan za replikaciju DNK)	aktivni prema gram-negativnim štapićima; ne djeluju na gram-pozitivne bakterije široki spektar aktivnosti koji uključuje i gram-negativne i gram-pozitivne bakterije široki spektar s naglašenom aktivnošću prema gram-pozitivnim bakterijama (osobito prema streptokokima i enterokokima), aktivnost prema gram-negativnim bakterijama je komparabilna s ciprofloksacinom
GLIKOPEPTIDI	vankomicin teikoplanin	inhibiraju sintezu peptidoglikana u staničnoj stijenci bakterije stvaranjem kompleksa s D-alanil-D alaninom, koji je prekursor staničnog zida	aerobne i anaerobne gram-pozitivne bakterije: stafilokoki (uključujući i MRSA), streptokoki, enterokoki, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Bacillus</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp., <i>L. monocytogenes</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp
METRONIDAZOL	metronidazol	nitro grupa u kemijskoj strukturi metronidazola reducira se pod djelovanjem nitroreduktaze i nastaje visoko toksični intermedijarni produkt, koji se razlaže u slobodne radikale i oštećuje DNK	anaerobne bakterije: <i>B. fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Clostridium</i> spp; <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>

Grupa antibiotika	Antibiotik	Mehanizam djelovanja	Spektar djelovanja
OKSAZOLIDINI	linezolid	veže se na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu bjelančevina	gram-pozitivni koki (stafilokoki, streptokoki, enterokoki); umjereno aktivni prema <i>M. catarrhalis</i> i <i>Bacteroides</i> spp.
STREPTOGRAMINI	kuinupristin/dalfopristin		gram pozitivni koki: <i>S. aureus</i> (uključujući i MRSA), <i>S. pneumoniae</i> , enterokoki, (uključujući i VRE), najserije, <i>H. influenzae</i>
LIPOPEPTIDI	daptomicin	ugrađuju se u citoplazmatsku membranu gram-pozitivnih bakterija i dovode do stvaranja pora, što dovodi do efluksa važnih komponenti bakterijske stanice, posebno kalijevih iona, što rezultira u depolarizaciji citoplazmatske membrane i smrti stanice. Daptomicin ostvaruje baktericidni učinak bez lize stanica, što znači da se smanjuje rizik oslobađanja egzotoksina u cirkulaciju	gram pozitivni koki: <i>S. aureus</i> (uključujući i MRSA), <i>S. pneumoniae</i> , enterokoki, (uključujući i VRE), uključujući i multirezistentne sojeve koagulaza negativnih stafilokoka
POLIMIKSINI	bacitracin	djeluju kao detergentski ili surfaktanti, reagiraju s fosfolipidima u citoplazmatskoj membrani, povećavaju permeabilnost stanice i narušavaju osmotski integritet, dolazi do gubitka intracelularnih sastojaka i do propadanja bakterijske stanice	gram negativne bakterije, naročito <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> sp., <i>Serratia</i> spp. i <i>Neisseria</i> spp. su obično rezistentni.

neurotski edem, anafilaktički šok), proljev (promjena normalne crijevne flore i oportunističke infekcije uzrokovane bakterijama iz rodova *Pseudomonas* i *Klebsiella*, ili kandidama). U rjeđe nuspojave spadaju krvne diskrazije (neutropenija, hemolitička anemija) i konvulzije kod primjene velikih doza.

Benzilpenicilin se primjenjuje kada je potrebno postići visoke koncentracije u plazmi i akutno upaljenim tkivima. Veoma je djelotvoran protiv pneumokoka i grupe A β -hemolitičkih streptokoka. Viridans streptokoki su također uobičajeno osjetljivi, osim ako bolesnik nije nedavno primao penicilin. Enterokok je slabije osjetljiv, a kod teških infekcija kao što je endokarditis treba ga davati u kombinaciji s aminoglikozidima (najčešće s gentamicinom). Zbog sve većeg širenja rezistencije, osobito među stafilokokima i gram-negativnim bakterijama, primjena benzilpenicilina danas je vrlo ograničena. Indikacije za primjenu benzilpenicilina su: infekcije izazvane pneumokokom (pneumonija, sinusitis, otitis media), infekcije izazvane piogenim streptokokom (faringitis, angina, skarlatina, babinja groznica, erizipel), endokarditis uzrokovan enterokokom u kombinaciji s gentamici-

nom, meningokokni meningitis (danas ga je zamjenio ceftriakson), gonoreja (danas zamjenjen ceftriaksonom), antraks, plinska gangrena, tetanus, lues, leptospiroze, povratna groznica, Lyme-boreliozna (teži oblici).

Prokain i benzatin penicilin. To su depo-preparati za intramuskularnu primjenu, koji polako oslobađaju penicilin i postižu male, ali dugotrajne koncentracije u krvi (do 4 sedmice). Ne primjenjuju se u akutnim infekcijama zbog neadekvatnih koncentracija u krvi. Indicirani su u liječenju kongenitalnog luesa i u kemoprofilaksi. Injekcije su bolne i postoji rizik od produženih nuspojava.

Fenoksimetilpenicilin (penicilin V) je otporan na želučanu kiselinu i nepromijenjen ulazi u tanko crijevo odakle se pouzdano resorbira. Manje je djelotvoran od benzilpenicilina na *N. gonorrhoeae* i *N. meningitidis*, te stoga nije pogodan za liječenje gonoreje i meningokoknog meningitisa. Prikladna je zamjena za benzilpenicilin i liječenje infekcija uzrokovanih pneumokokom, piogenim streptokokom i stafilokokima osjetljivima na penicilin, nakon što se akutna infekcija smirila primjenom benzilpenicilina.

Beta-laktamaza stabilni penicilini su djelotvorni i na druge bakterije koje podliježu djelovanju i ostalih penicilina, no važno je znati da je benzilpenicilin čak do 20 puta djelotvorniji ako se radi o osjetljivim uzročnicima, kao što su pneumokoki, β -hemolitički streptokoki i najserije.

Penicilini proširenog spektra. Djelotvornost ovih polusintetskih penicilina je šira od učinka benzilpenicilina na gram-pozitivne i gram-negativne koke, a obuhvaća i mnoge gram-negativne bacile. Ovi penicilini nisu otporni na β -laktamaze i stoga ne djeluju na mikroorganizme koji produciraju ove enzime.

Aminopenicilini su slabije aktivni od benzilpenicilina na većinu gram-pozitivnih koka. Važna je njihova djelotvornost protiv enterokoka i *Haemophilus influenzae*, no zabrinjava pojava sojeva hemofilusa koji produciraju β -laktamazu. *E. coli* i *P. mirabilis* su različito osjetljivi, te je potrebno uvijek ispitati njihovu osjetljivost antibiotogramom. *Pseudomonas* spp. i *Proteus vulgaris* obično nisu osjetljivi na aminopeniciline. Kombinacija amoksicilina s klavulanskom kiselinom (augmentin, klavocin) koristi se za liječenje infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji stvaraju β -laktamazu. Klavulanska kiselina je inhibitor β -laktamaza, koji se veže na taj enzim i kompetitivno zaštićuje molekulu antibiotika. Na taj način pojačava učinak penicilina protiv onih bakterija koje bi, inače, bile rezistentne jer produciraju β -laktamazu.

Aminopenicilini se koriste se za liječenje infekcija gram-negativnim bakterijama uključujući *E. coli*, salmonele i šigele. Najčešća primjena je liječenje crijevnih infekcija uzrokovanih navedenim mikroorganizmima i liječenje infekcija urinarnog trakta, ako su uzročnici otporni na ostale antibiotike. Osjetljivi su na β -laktamaze.

Karboksipenicilini imaju sličan spektar djelovanja, kao i ampicilin, uz dodatnu djelotvornost na *P. aeruginosa*.

Ureidopenicilini imaju prošireni spektar djelovanja, koji uključuje i djelotvornost na *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefalosporini

Cefalosporini su prvi put dobiveni iz kulture plijesni *Cephalosporium* spp. Njihova molekularna struktura slična je kao kod penicilina. U ovoj grupi se nalazi čitav niz antimikrobnih lijekova koji imaju širok spektar aktivnosti i malu toksičnost.

Mehanizam djelovanja je sličan djelovanju penicilina, budući da obje skupine lijekova posjeduju β -laktamski prsten i onemogućuju sintezu bakterij-

ske stijenke vezanjem na PBP molekule, koje imaju važnu funkciju u završnoj etapi sinteze peptidoglikana. Dodatak različitih postraničnih lanaca na molekulu cefalosporina nosi različita farmakokinetička i antibakterijska svojstva pojedinih članova. Cefalosporini su osjetljivi na djelovanje β -laktamaza, premda β -laktamski prsten može biti zaštićen promjenama u strukturi molekule, a što je dovelo do pojave novih generacija cefalosporina s povećanom aktivnošću prema gram-negativnim bakterijama.

Najčešće **nuspojave** su alergijske reakcije (osip, svrbež, vrućica, anafilaktički šok), te proljev ili opstipacija kod oralnih cefalosporina.

Ostali beta-laktamski antibiotici

Monobaktami imaju monocikličku jezgru s različitim postraničnim lancima.

Aztreonam (jedini monobaktam u kliničkoj upotrebi) se veže na PBP 3 molekulu na citoplazmatskoj membrani i inhibira sintezu peptidoglikana. Primjenjuje se parenteralno. Nuspojave su slične kao i kod ostalih β -laktama (mučnina, osip, eozinofilija, blagi porast serumskih transaminaza). Aztreonam se može koristiti kod bolesnika alergičnih na penicilin.

Karbapenemi. Imipenem je prvi karbapenem u kliničkoj primjeni. Danas se, uz imipenem, koristi i **meropenem**, a u nekim zemljama je uveden i ertapenem. To su semisintetski derivati tienamicina koje proizvodi *Streptomyces* spp. Tienamicini se razlikuju od ostalih β -laktama po tome što imaju transkonfiguraciju hidroksietil postraničnog lanca na poziciji 6, a i po tome što nemaju atom sumpora ili kisika u bicikličkoj jezgri. Takva stereokemija postraničnog lanca osigurava stabilnost prema β -laktamazama. Karbapenemi se vežu na PBP 1 i PBP 2 molekule gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, te uzrokuju elongaciju i lizu stanica. Stabilni su prema većini plazmidnih i kromosomalnih β -laktamaza, osim onih koje proizvode *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* i neki sojevi *Bacteroides fragilis*.

Karbapenemi imaju najširi spektar djelovanja od dosada poznatih antibiotika, djeluju snažno antibakterijski na gram-pozitivne koke, većinu enterobakterija (uključujući i one rezistentne na ostale β -laktame i aminoglikozide), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. i *Serratia* spp. Rezistencija je zapažena kod nekih sojeva *P. aeruginosa* i kod *Stenotrophomonas maltophilia* koji ima intrinzičnu rezistenciju na karbapeneme. Rezistencija kod *P. aeruginosa* često se razvija u toku terapije. Zbog

indukcije β -laktamaze zapažen je antagonistički učinak, kada se primjenjuje skupa s cefalosporinima treće generacije ili penicilinima širokog spektra.

Nuspojave karbapenema su slične kao i kod ostalih β -laktama (gastrointestinalni poremećaji, alergijske reakcije).

Inhibitori beta-laktamaza. Klavulanska kiselina se dobiva iz kulture *Streptomyces clavuligerus* i ima slabo prirodno antimikrobno djelovanje, ali inhibira β -laktamaze mnogih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Djeluje kao suicidalni (samoubilački, što znači da molekula inhibitora biva uništena nakon vezanja na beta-laktamazu) inhibitor, formirajući ireverzibilni acilni kompleks s β -laktamazom, što dovodi do gubitka aktivnosti tog enzima. Na taj način ima sinergistički efekt s penicilinima i cefalosporinima protiv β -laktamaza-producirajućih sojeva *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Proteus* spp. i *Bacteroides* spp. Snažno inhibira plazmidne TEM i SHV β -laktamaze, koje su često prisutne kod izolata *K. pneumoniae* i *E. coli*. Inducibilne β -laktamaze koje proizvode vrste *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* i *Pseudomonas*, nisu inhibirane klavulanatom i u njih klavulanska kiselina ima antagonistički učinak, tj. inducira produkciju beta-laktamaze. Klavulanska kiselina se koristi u kombinaciji s amoksicilinom i tikarcilinom, kojima pojačava učinak protiv onih sojeva koji proizvode β -laktamaze.

Sulbaktam je semisintetski 6-desaminopenicilin sulfon sa slabo izraženom antibakterijskom aktivnošću, ali efektivno inhibira plazmidne β -laktamaze koje luče sojevi *S. aureus*, enterobakterije, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* spp. i *Bacteroides* spp. Posebno snažno inhibira plazmidne TEM i SHV β -laktamaze, koje se često nalaze u izolatima *K. pneumoniae* i *E. coli*. Jednako kao i klavulanska kiselina, ne djeluje na inducibilne β -laktamaze koje proizvode vrste *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Pseudomonas*. Često se kombinira s ampicilinom zbog sličnih farmakokinetičkih svojstava.

Tazobaktam je novi sulfonski derivat, strukturno sličan sulbaktamu, sa slabom intrinzičnom antibakterijskom aktivnošću (primjenjuje se u kombinaciji s piperacilinom). On snažno inhibira β -laktamaze koje proizvode *S. aureus*, *K. pneumoniae* i *E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* spp. i *Bacteroides* spp. Veže se na PBP 1 i

PBP 2 molekule na citoplazmatskoj membrani bakterija, kao i sulbaktam i klavulanski kiselina, snizuje MİK β -laktamskog antibiotika i do 20 puta u onih sojeva koji proizvode β -laktamaze.

AMINOGLIKOZIDI

Mehanizam djelovanja. Aminoglikozidi su baktericidni antibiotici koji inhibiraju sintezu bjelančevina ireverzibilnim vezanjem na 30 S podjedinicu ribosoma. Ribosom, na koji se vezao aminoglikozid, ne može vršiti translaciju mRNK tokom sinteze proteina, što dovodi do uginuća bakterijske stanice. Drugi mehanizam je pogrešno čitanje genetskog koda, što rezultira sintezom neupotrebljivih bjelančevina koje ne vrše svoju funkciju kao enzimi ili strukturni djelovi bakterijske stanice. Prodiranje aminoglikozida do ciljnog mjesta na ribosomu odvija se aerobno uz utrošak ATP. Djelovanje aminoglikozida je potencirano u prisustvu inhibitora sinteze staničnog zida, kao što su β -laktamski antibiotici ili vankomicin, te usljed toga kombinacija β -laktama i aminoglikozida ima sinergističko djelovanje na bakterije.

Najvažniji **mehanizmi rezistencije** na aminoglikozide su: enzimaska modifikacija (fosforilacija, acetilacija), promjene na ribosomskim proteinima koje rezultiraju u smanjenom vezanju lijeka na ribosome (opisano kod enterokoka, stafilokoka, gonokoka), Intrinzična rezistencija na aminoglikozide, kod anaerobnih bakterija, uzrokovana je nedostatkom citokromskog elektronskog transportnog sistema, koji je potreban za ulazak tih antibiotika u citoplazmu bakterijske stanice.

Farmakologija. Svi aminoglikozidi imaju slična farmakološka svojstva. Slabo se resorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, pa se primjenjuju parenteralno. Zbog visoke toksičnosti kod sistemske primjene, neomicin je dostupan samo za oralnu i lokalnu primjenu. Nakon intravenozne (i.v.) primjene, aminoglikozidi se distribuiraju u ekstravaskularnom prostoru, ali slabo prodiru u likvor, oko, bilijarni trakt, prostatu i traheobronhalne sekrete, čak i u prisustvu upale. U odraslih, s normalnom bubrežnom funkcijom, poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 2 do 3 sata. Aminoglikozidi se pretežno izlučuju nepromijenjeni preko bubrega, glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Kod bolesnika s renalnom insuficijencijom, ovi lijekovi se akumuliraju u organizmu, pa je potrebno smanjenje doze i praćenje serumske koncentracije lijeka, da bi se osigurala adekvatna terapija i smanjila toksičnost.

Spektar djelovanja. Aminoglikozidi, kao grupa lijekova, posebno su djelotvorni protiv enterobakterija, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., i *Providencia* spp., a od gram-pozitivnih bakterija djeluju dobro na stafilokoke, a znatno slabije na streptokoke. Postoje razlike u spektru djelovanja između pojedinih aminoglikozida.

Streptomycin je uveden 1944. kao prvi aminoglikozid za terapiju teških infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama. Međutim, danas ima ograničeni spektar zbog proširene pojave rezistencije među gram-negativnim bacilima. Streptomycin se primjenjuje kao monoterapija za liječenje tularemije (uzročnik *F. tularensis*) i kuge (*Yersinia pestis*), a u kombinaciji s tetraciklinima koristi se za liječenje bruceloze. Među aminoglikozidima, streptomycin ima najsnažnije djelovanje na *M. tuberculosis*, a može se koristiti, u kombinaciji s penicilinom ili vankomicinom, za terapiju infektivnog endokarditisa uzrokovnog viridans streptokokima ili enterokokima, ukoliko uzročnici nemaju ribosomsku ili enzimatsku rezistenciju visokog stupnja na streptomycin.

Kanamycin ima ograničeni spektar djelovanja zbog uobičajene rezistencije sojeva *P. aeruginosa* i česte pojave rezistencije zbog sinteze inaktivirajućih enzima kodiranih plazmidima među enterobakterijama, pa se danas koristi jedino u kombinaciji s ostalim antibioticima u terapiji tuberkuloze.

Gentamicin i **tobramicin** imaju sličan antimikrobni profil, ali je gentamicin djelotvorniji protiv *Serratia* spp., dok tobramicin ima jače djelovanje na *P. aeruginosa*. Koriste se za liječenje teških infekcija respiratornog, urinarnog trakta i opekotina. Gentamicin i tobramicin su osjetljivi na iste modificirajuće enzime koje proizvode rezistentne bakterije (6-acetiltransferaza, 4-adeniltransferaza).

Netilmicin ima sličan spektar djelovanja kao gentamicin, ali je efikasniji od njega prema koagulaza pozitivnim i koagulaza negativnim stafilokokima. Aminociklitoli su strukturno slični aminoglikozidima, a u tu skupinu ubrajamo spektinomycin, koji se koristi za liječenje gonoreje.

Sistemska primjena aminoglikozida kod infekcija uzrokovanih gram-negativnim bacilima (sepsa, abdominalna sepsa ili sepsa uzrokovana infekcijom u zdjelici), podrazumijeva primjenu gentamicina zbog dokazane djelotvornosti kod teških infekcija, dok tobramicin i netilmicin pokazuju manju ototoksičnost i nefrotoksičnost. Tobramicin ima prednost kod infekcija uzrokovanih s *P. aeruginosa*. Amikacin

ima najširi antibakterijski spektar djelovanja, ali ga treba čuvati za liječenje infekcija uzrokovanih sojevima koji su rezistentni na gentamicin. Aminoglikozidi se uključuju, u kombinaciji s β -laktamima, za terapiju sepse prije nego se identificira uzročnik.

Za liječenje bakterijskog endokarditisa uzrokovnog streptokokima, enterokokima ili stafilokokima, aminoglikozidi se koriste u kombinaciji s β -laktamskim antibioticima za liječenje endokarditisa.

Aminoglikozidi se također koriste za liječenje tuberkuloze, tularemije, kuge i bruceloze.

Lokalna primjena gentamicina se ne preporučuje, jer se brzo selekcioniraju rezistentni sojevi pseudomonasa, enterobakterija i stafilokoka. Neomicin je suviše toksičan za sistemska primjenu, ali je djelotvoran ako se primjeni lokalno u liječenju infekcije spojnice oka ili vanjskog uha. Također, primjenjuje se i za preoperativnu sterilizaciju crijeva bolesnika.

Nuspojave. Oštećenja sluha (ototoksičnost) se češće javljaju tokom primjene amikacina, neomicina i kanamicina, a oštećenja vestibularnog aparata su češća kod primjene streptomocina, gentamicina i tobramicina. Prvi simptom oštećenja slušnog živca može biti zujanje u ušima, dok rani znakovi oštećenja vestibularne funkcije uključuju glavobolju, koja se pojavljuje pri promjeni položaja tijela, vrtoglavicu ili mučninu. Ovi su simptomi razlog da se obustavi primjena lijeka ili da se promjeni doza lijeka. Ototoksičnost se može pojačati ako se istovremeno uz aminoglikozide, primjenjuju i drugi ototoksični lijekovi, kao što su diuretici Henleove petlje.

Aminoglikozidi mogu dovesti do **oštećenja stanica bubrežnih tubula (nefrotoksičnost)** u kojima se gomilaju, a toksični učinak ovisi o primijenjenoj dozi. Predisponirajući činioci su nizak krvni tlak, prethodna terapija nefrotoksičnim lijekovima, kao što su diuretici Henleove petlje i poodmakla životna dob. Nefrotoksičnost je izrazitija kod neomicina i gentamicina.

Velike količine streptomocina mogu izazvati respiratornu paralizu zbog **kompetitivnog neuromuskularnog bloka (neurotoksičnost)**, posebno kod bolesnika koji su dobili mišićne relaksanse ili boluju od mijastenije gravis.

U ostale nuspojave ubrajamo **osip, povišenu temperaturu i hematološke poremećaje** zbog depresije koštane srži.

SULFONAMIDI

Mehanizam djelovanja. Sulfonamidi djeluju na principu kompetitivne inhibicije, ometanjem metabolizma folne kiseline. Folna kiselina je faktor rasta mnogih bakterija i prekursor je purina koji su važan sastavni dio DNK i RNK. Folna kiselina ima svog metaboličkog prethodnika, paraamino-benzojeva kiselina (PABA), kojoj su sulfonamidi kemijski slični. Neke bakterije moraju sintetizirati vlastitu folnu kiselinu iz PABA. Pretpostavlja se da se u tim bakterijama sulfonamidi natječu s PABA i njihova neznatno različita struktura onemogućuje bakterijama sintezu folne kiseline. Bakterije lišene neophodnog metabolita se prestaju dijeliti, tako da su sulfonamidi u prvom redu bakteriostatski antibiotici. Organizam čovjeka nije sposoban sintetizirati folnu kiselinu, nego se koristi već formiranim folatima iz lisnatog povrća i stoga njegove stanice ne mogu biti oštećene metaboličkim učincima sulfonamida. Sulfonamidi se često koriste u kombinaciji s trimetoprimom zbog sinergističkog učinka. Sulfonamidi ometaju pretvaranje PABA u dihidrofolnu kiselinu, dok trimetoprim zaustavlja sljedeću fazu, a to je konverzija folne u folničnu (tetrahidrofolnu) kiselinu. Ova inhibicija dviju sukcesivnih reakcija u sintezi DNK i RNK, pretvara dva bakteriostatska antibiotika u baktericidnu kombinaciju. To je primjer **farmakološkog potenciranja**; mikroorganizmi koji su slabije osjetljivi na pojedinačne komponente mogu biti uništeni primjenom kombinacije komponenata. Prva faza koju inhibiraju sulfonamidi ne odvija se u ljudskom organizmu, dok se druga faza koju inhibira trimetoprim odvija, ali je osjetljivost inhibiranog enzima (dihidrofolat reduktaza) u bakterijama 50.000 puta veća nego u čovjeku, tako da je taj lijek za čovjeka relativno neškodljiv. Međutim, dugotrajna primjena lijeka može ometati hematopoezu.

Mehanizmi rezistencije nastaju usljed promjena ciljnog metaboličkog puta, pri čemu se koristi alternativni metabolički put za sintezu nukleinskih kiselina, ili zbog smanjenja permeabilnosti.

Farmakokinetika. Sulfonamidi se dobro resorbiraju u crijevima, tako da su pogodni za oralnu primjenu. Vezanje za bjelančevine plazme iznosi između 20% i 90%, ovisno o vrsti, a koncentracije u likvoru iznose 40% do 80% onih u plazmi. Metaboliziraju se konjugacijom s acetilnom skupinom, a izlučuju se glomerularnom filtracijom ili tubularnom sekrecijom. U alkalnoj mokraći su djelotvorniji i postižu veće koncentracije.

Spektar djelovanja. Sulfonamidi djeluju bakteriostatski na gram-pozitivne bakterije: stafilokoke, streptokoke, osim enterokoka, *B. anthracis*; i na gram-negativne bakterije: najserije, enterobakterije (*E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonellae* spp., *Yersiniae* spp., neki sojevi *Proteusa*), klamidije i nokardije.

Indikacije za primjenu sulfonamida u kombinaciji s trimetoprimom su: pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii*, infekcije uzrokovane *Neocardium asteroides*, crijevna groznica uzrokovana *S. Typhi* i *S. Paratyphi*, ako je uzročnik rezistentan na kloramfenikol, bacilarna dizenterija, ako je uzročnik rezistentan na amoksicilin.

Indikacije za primjenu trimetoprima (bez sulfonamida) su: infekcije urinarnog trakta uzrokovane osjetljivim mikroorganizmima (*E. coli*, *Proteus*), infekcije respiratornog trakta uzrokovane *S. pneumoniae* i *H. influenzae*.

Indikacije za primjenu sulfonamida (bez trimetoprima) su: meningokokni meningitis, infekcije urinarnog trakta uzrokovane osjetljivim mikroorganizmima, u rijetkim slučajevima infekcije respiratornog trakta.

U najčešće **nuspojave** spadaju slabost, glavobolja, mučnina, povraćanje, proljev, a u rijetkim slučajevima cijanoza zbog methemoglobinemije. Kristalurija može nastati u toku primjene sulfonamida koji se brzo izlučuju, može proći bez simptoma ili izazvati kolike, hematuriju, oliguriju, pa čak i anuriju; važno je uzimati što više tekućine i alkalizirati mokraću kalijevim ili natrijevim bikarbonatom. Alergijske reakcije uključuju osip, temperaturu, hepatitis, agranulocitozu, purpuru, aplastičnu anemiju, periferni neuritis, sindrom nalik na serumsku bolest, nodozni poliarteritis i Stevens-Johnsonov sindrom. Kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola (kotrimoksazol) se obično dobro podnosi.

TETRACIKLINI

Mehanizam djelovanja. Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici, koji inhibiraju sintezu proteina vežući se na 30S podjedinicu ribosoma, sprječavaju pristup aminokiseline vezane na molekulu transportne (prijenosne) (t)RNK na ribosom, na koji je vezana glasnička (m)RNK. Ovaj mehanizam djelovanja se ostvaruje u stanicama čovjeka i u bakterijskoj stanici, s tim da su bakterijske stanice osjetljivije, jer imaju aktivni transportni sistem koji prenosi tetracikline nasuprot koncentracijskog gradijenta, čime se postižu visoke koncentracije unutar bakterijske sta-

nice. Na taj način se postiže **selektivnost**, budući stanice ljudskog organizma ne posjeduju slični mehanizam za koncentraciju tetraciklina.

Farmakokinetika. Djelomično se apsorbiraju iz probavnog trakta, te u crijevnom sadržaju ostaje dovoljna količina da uništi crijevnu floru i izazove nuspojave, kao što je pseudomembranski enterokolitis. Mliječni proizvodi smanjuju apsorpciju ovih antibiotika, budući kalcij stvara kelate s tetraciklinima. Slično djeluju i antacidi, i preparati željeza. Dobro se raspoređuju po čitavom organizmu, ali slabo prodiru u cerebrospinalni likvor (CSL). Koncentracije u žuči su 5-10 puta veće nego u plazmi, izlučuju se nepromijenjeni urinom. Biološko poluvrijeme se kreće u rasponu od 6 do 12 sati, ali se produžuje kod oštećene bubrežne funkcije. Antianabolni učinak tetraciklina očituje se porastom ureje i kreatinina u krvi. Doksiciklin i minociklin, u određenim slučajevima, mogu se primjeniti kod oštećenja bubrega jer se djelomično izlučuju ekstrarenalnim putovima. **Spektar djelovanja** tetraciklina je bakteriostatski na većinu gram-pozitivnih i gram-negativnih koka, na enterobakterije, vrste iz roda *Haemophilus* spp., na *Vibrio cholerae*, klostridije, aktinomicete, spirohete, rikecije i klamidije.

TERAPIJSKA PRIMJENA TETRACIKLINA

Tetraciklini su terapija izbora za brucelozu (u kombinaciji sa streptomycinom), koleru, pneumoniju uzrokovanu mikoplazmom, infekcije uzrokovane rikacijama (kloramfenikol je također djelotvoran), povratnu groznicu, tularemiju, psitakozu, venerični limfogranulom, trahom, salpingitis uzrokovan klamidijama, nespecifični uretritis, granuloma inguinale, melidiozu, tropsku spru.

Kao **alternativna terapija** tetraciklini se koriste za liječenje: akutnog ili kroničnog bronhitisa, infekcija bilijarnog sistema, sinusitisa, bubonske kuge (streptomycin je bolji), gonoreje, luesa, stomatitis angularis (žvale), aktinomikoze, antraksa, leptospiroze, meningitisa uzrokovanog s *H. influenzae*, bacilarne dizenterije, infekcije uzrokovane s *Y. enterocolitica*, bolesti štakorskog ugriza, Whippleove bolesti i falciparum malarije (u kombinaciji s kininom), te za eradikaciju kliconoštva meningokoka (samo minociklin).

Najvažnije **nuspojave** su: od strane GI trakta (mučnina, povraćanje, proljev usljed poremećaja crijevne flore), oportunističke infekcije (*Candida albicans*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., stafilokoki) kod čije je pojave potrebno prekinuti terapiju, poremećaj apsor-

pcije B vitamina (stomatitis), glositis, disfagija, oštećenje kosti i zubi kod fetusa i djece (posljedica stvaranja kelata s kalcijevim fosfatom, što uzrokuje hipoplaziju cakline, malformaciju krune, žutu ili smeđu pigmentaciju zubi, te povećanu sklonost karijesu). Usljed toga, tetraciklini su kontraindicirani nakon 14 sedmica trudnoće, te kod djece do 8. godine života. Antianabolički učinak uzrokuje porast ureje u krvi što može imati značaj kod oštećenja bubrega. Tetraciklini, također, mogu uzrokovati fotosenzibilizaciju i pojavu osipa na koži, te porast jetrenih transaminaza.

MAKROLIDI

Mehanizam djelovanja. Makrolidi su bakteriostatski antibiotici, koji se vežu na 50S podjedinicu ribosoma i sprječavaju kontakt tRNK na koju je vezana aminokiselina s mRNK, te na taj način ometaju sintezu bjelančevina.

Farmakokinetika. Makrolidi su pogodni za oralnu primjenu. Eritromicin-estolat hidrolizira se u tijelu i pretvara se u aktivni eritromicin i dobro prodire u tkiva. Poluvrijeme eliminacije u plazmi je 1.5 h, a gotovo potpuno se izlučuje preko žuči i stolice.

Spektar djelovanja obuhvaća gram-pozitivne bakterije, spirohete, brucele i legionele.

Terapijska primjena eritromicina obuhvaća: pneumoniju uzrokovanu mikoplazmom u djece, (kod odraslih treba dati prednost tetraciklinu), legionarsku bolest (*L. pneumophila*) kod koje se daje sâm ili u kombinaciji s rifampicinom, infekcije uzrokovane klamidijama, difteriju, pertussis, gastroenteritis uzrokovan *C. jejuni* (odstranjuje mikroorganizam iz stolice, ali pritom ne mora doći do skraćivanja trajanje simptoma). Koristi se i kao alternativna terapija za liječenje bolesnika preosjetljivih na penicilin, koji boluju od infekcije uzrokovane stafilokokima, streptokokima ili *T. palidum*.

Eritromicin nije toksičan, ali može uzrokovati kolestatski hepatitis, praćen abdominalnim bolovima i povišenom temperaturom. Nakon prestanka uzimanja lijeka, obično dolazi do potpunog oporavka. U rijedim slučajevima mogu se javiti alergijske reakcije, gastrointestinalni poremećaji i oportunističke infekcije.

KLORAMFENIKOL

Mehanizam djelovanja je bakteriostatski, na taj način što se onemogućava pričvršćivanje rastućeg polipeptidnog lanca na 50S jedinicu ribosoma.

Farmakokinetika. Pogodan je za oralnu primjenu, a primjenjuje se u obliku estera: palmitata koji je ne-

topiv i koristi se za pripremanje suspenzije, te sukcinata koji je topiv i daje se parenteralno. Raspodjeljuje se ravnomjerno u tjelesnim tekućinama, ali je koncentracija u likvoru i pleuralnoj tekućini upola manja nego u plazmi. Inaktivira se konjugacijom s glukuronidom u jetri. Poluvrijeme eliminacije je otprilike 2 sata u odraslih, a u novorođenčadi su procesi hidrosilacije i glukuronidacije polagani, pa su koncentracije u plazmi vrlo varijabilne.

Spektar djelovanja je baktericidan prema većini sojeva *H. influenzae* i pneumokoka, a djeluje bakteriostatski na enterobakterije, najserije, anaerobne bakterije i gram-pozitivne koke, djeluje također na mikoplazme, klamidije i rikecije, dok je *P. aeruginosa* rezistentan.

Terapijska primjena kloramfenikola obuhvaća: bakterijski meningitis (u kombinaciji s penicilinom) dok se ne utvrdi uzročnik (nastavak terapije s kloramfenikolom, ako se radi o *H. influenzae*), liječenje moždanog apscesa u kombinaciji s penicilinom, teške infekcije (npr. infekcije CNS-a ili respiratornog sistema) uzrokovane s *H. influenzae* kod bolesnika preosjetljivih na β -laktame, sistemske infekcije uzrokovane salmonelama (tifusna groznica, sepsa uzrokovana salmonelama) pri čemu se može zamijeniti s amoksicilinom ili kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima koji imaju manje nuspojave, infekcije oka uzrokovane osjetljivim uzročnicima (dobro prodiru u očnu vodicu i staklovinu nakon lokalne ili sistemske primjene). Koristi se kao alternativna terapija za liječenje infekcija uzrokovanih klamidijama i rikacijama, ako se zbog bilo kojeg razloga ne mogu primijeniti lijekovi izbora (tetraciklini ili eritromicin).

Nuspojave kloramfenikola su: poremećaji u probavnom traktu zbog promjene bakterijske flore, osip na koži, oštećenje vidnog živca, hematološki poremećaji (najteži oblik je aplastična anemija, ali se mogu pojaviti i trombocitopenija ili agranulocitoza, pa su potrebne redovite kontrole krvne slike), cirkulacijski kolaps novorođenčadi (grey sindrom) koji nastaje zbog nezrelosti sistema za glukuronidaciju i izlučivanje kloramfenikola.

LINKOZAMINI

Mehanizam djelovanja. Klindamicin je klorirani derivat linkomicina, koji ga je uglavnom zamijenio zbog bolje antibakterijske aktivnosti i bolje apsorpcije iz crijeva. Veže se na ribosome bakterija i inhibira sintezu bjelančevina, a također pojačava opsonizaciju i fagocitozu bakterija, te aktivira komplement. Klinda-

micin, kao i kloramfenikol, inhibira elongaciju rastućeg polipeptidnog lanca vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma. Rezistencija na klindamicin može nastati zbog metilacije 23S ribosomske (r)RNK. Ovu rezistenciju mogu inducirati i klindamicin i eritromicin, tako da može nastati unakrsna rezistencija na oba antibiotika.

Spektar djelovanja klindamicina obuhvaća gram-pozitivne koke i štapiće, dok mu je učinak na gram-negativne bakterije znatno slabiji (izuzetak su anaerobne bakterije iz roda *Bacteroides*). Enterobakterije i *Pseudomonas* spp su rezistentni.

Indikacije za primjenu klindamicina su: anaerobne infekcije (orodentalne infekcije, aspiracijska pneumonija, plućni apsces) ako je uzročnik rezistentan na penicilin (kod infekcija središnjeg živčanog sistema se ne preporučuje), intraabdominalna sepsa i upalna bolest zdjelice kod žena (klindamicin se kombinira s aminoglikozidima), infekcije kosti i zglobova s obzirom da lijek dobro prodiru u ova tkiva.

Najznačajnija **nuspojava** je pseudomembranski enterokolitis koji nastaje kao posljedica oportunističke infekcije s *C. difficile*, koji proizvodi enterotoksin, tako da odmah nakon pojave proljeva treba prestati uzimanje klindamicina. Kod i.v. primjene može doći do pojave tromboflebitisa.

KINOLONI

Mehanizam djelovanja kinolona usmjeren je na DNA-girazu, bakterijski enzim neophodan za replikaciju DNK. Djeluju i baktericidno inhibicijom sinteze DNK. Antibakterijsko djelovanje je smanjeno u prisustvu niskog pH, urina i divalentnih kationa (Mg^{2+} i Ca^{2+}).

Farmakologija. Kinoloni se dobro resorbiraju iz GI trakta. Antacidi koji sadrže aluminij ili magnezij smanjuju apsorpciju kinolona iz GI trakta i njihovu koncentraciju u serumu. Najviše koncentracije u plazmi postižu za 1 do 2 sata nakon primjene, a stupanj vezanja za proteine plazme je nizak. Imaju dug poluživot u plazmi, što omogućuje doziranje dva puta dnevno. Dobro prodiru u pluća, bubrege, mišiće, kosti, stijenku crijeva i ekstravaskularnu tekućinu. Koncentracije u urinu su 25 do 100 puta veće nego u plazmi, te su pogodni za liječenje urinarnih infekcija. Koncentracije u likvoru su niske, tako da nisu pogodni za liječenje meningitisa. Dobro prodiru u fagocite, te su koncentracije u neutrofilima 14 puta veće nego u serumu, i to svojstvo pridonosi njihovoj izvrsnoj aktivnosti protiv intracelularnih patogena

kao što su *Brucella* spp., *Listeria* spp., *Salmonella* spp. i *Mycobacterium* spp. Kinoloni se eliminiraju preko bubrega aktivnom tubularnom sekrecijom i glomerularnom filtracijom. Njihova renalna eliminacija je blokirana probenecidom. Izlučivanje ovih lijekova je usporeno kod insuficijencije bubrega.

Spektar djelovanja kinolona je snažno antibakterijsko protiv enterobakterija, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *H. influenzae* i gram-negativnih koka, kao što su *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* i *Moraxella catarrhalis*. Također su aktivni i prema stafilocokima, uključujući i MRSA, ali su slabije aktivni prema streptokokima i enterokokima. Nisu djelotvorni protiv anaerobnih bakterija, kao što su *B. fragilis* i *C. difficile*. Enteropatogeni gram-negativni bacili, kao što su salmonelle, šigele, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio* spp, *Aeromonas* spp, *Plesiomonas* spp, *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli*, i enterotoksični sojevi *E. coli*, osjetljivi su prema kinolonima. Klinička istraživanja su pokazala da su kinoloni djelotvorni u liječenju i prevenciji infektivne dijareje. *Legionella* spp. je osjetljiva na ovu skupinu antibiotika, a minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za većinu sojeva su veoma niske. Ciprofloksacin je najaktivniji od svih kinolona prema *P. aeruginosa*, dok su *B. cepacia* i *S. maltophilia* rezistentni na kinolone. *In vitro* su aktivni prema *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. kansasii* i *M. xenopi*, dok prema *M. avium* i *M. intracellulare* pokazuju samo neznatnu aktivnost. Djeluju snažno baktericidno na izolate *Chlamydia trachomatis* i *Mycoplasma hominis*, a slabije na *Ureaplasma urealyticum*. Ciprofloksacin i pefloksacin inhibiraju izolate *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsii* i *Coxiella burnetii*, a utvrđeno je da djeluju i na protozoon *Plasmodium falciparum*. *Nocardia* spp. je rezistentna na ovu skupinu antibiotika. Pri testiranju osjetljivosti na antibiotike, ne pokazuju značajan inokulum efekt, što znači da velika gustoća bakterija ne utječe na rezultat testiranja. Kombinacija ovih antibiotika s β -laktamima ili aminoglikozidima ima aditivno ili sinergističko djelovanje. Baktericidni učinak kinolona se poništava u prisustvu rifampicina ili kloramfenikola.

Najvažniji predstavnici su nalidiksična kiselina, oksolonična kiselina, norfloksacin, ciprofloksacin, pefloksacin, enoksacin, ofloksacin i lomefloksacin. Nalidiksična kiselina je prvi kinolon u kliničkoj upotrebi, koji se koristio za liječenje urinarnih infekcija, ali je danas zbog proširene rezistencije zamijenjena novijim lijekovima.

Najčešće **nuspojave** su simptomi od strane gastrointestinalnog (GI) trakta, kao što su mučnina, povraćanje i proljev, koji se pojavljuju u oko 5% bolesnika, a među teške nuspojave spada enterokolitis uzrokovan s *C. difficile*. Ostale nuspojave uključuju glavobolje, vrtoglavicu, umor, nesanicu i osjećaj nemira. Alergijske reakcije su rijetke i manifestiraju se kao osip, urtikarija, svrbež i eozinofilija. Kinoloni su kontraindicirani kod trudnica, dojilja i djece do 14 godina starosti zbog mogućnosti izazivanja koštanih malformacija.

GLIKOPEPTIDI

U glikopeptide ubrajamo vankomicin i teikoplanin.

Mehanizam djelovanja glikopeptida je inhibicija sinteze peptidoglikana u staničnoj stijenci bakterije stvaranjem kompleksa s D-alanil-D-alaninom, koji je prekursor u sintezi staničnog zida. Na stafilokoke djeluju baktericidno, a na enterokoke bakteriostatski.

Farmakologija. Vankomicin je dostupan u oralnom ili parenteralnom obliku. Njegova resorpcija iz GI trakta je slaba, usljed čega postiže visoke koncentracije u stolici, pa je pogodan za liječenje pseudomembranskog enterokolitisa. Terapijske koncentracije postiže u sinovijalnoj, perikardijalnoj i pleuralnoj tekućini i ascitesu, ali slabo prodire u likvor. Poluvrijeme u plazmi iznosi 6 do 8 sati, a izlučuje se glomerularnom filtracijom.

Spektar djelovanja glikopeptida obuhvaća aerobne i anaerobne gram-pozitivne bakterije (stafilokoki uključujući i MRSA, meticilin rezistentni *S. aureus*), streptokoki, enterokoki, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp, *Lactobacillus* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp.). Sve češće dolazi do pojave rezistencije među enterokokima i koagulaza negativnim stafilocokima. Glikopeptidi ne djeluju na gram-negativne bakterije i mikobakterije. Imaju sinergistički učinak s aminoglikozidima i rifampicinom protiv stafilokoka, enterokoka, streptokoka i listerija.

Terapijske indikacije za primjenu glikopeptida su: infekcije čiji je uzročnik MRSA ili pneumokok rezistentan na penicilin, endokarditis uzrokovan gram-pozitivnim bakterijama u bolesnika alergičnih na penicilin, infekcije uzrokovane korinebakterijama JK grupe, meningitis uzrokovan s *Flavobacterium meningosepticum*, enterokolitis nakon antibiotske terapije (*C. difficile*).

METRONIDAZOL

Mehanizam djelovanja. Za baktericidni učinak metronidazola važna je nitro grupa u kemijskoj strukturi. Metronidazol u citoplazmi reducira se pod djelovanjem nitroreduktaze, pa nastaje visokotoksični intermedijarni produkt, koji se razlaže u slobodne radikale što rezultira oštećenjem DNK.

Spektar djelovanja metronidazola obuhvaća anaerobne bakterije (*B. fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp.), *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* i *Entamoeba histolytica*, dok su *Actinomyces*, *Arachnia* i *Propionibacterium* spp. rezistentni.

Terapijske indikacije za primjenu metronidazola su: sepsa uzrokovana anaerobnim bakterijama (poslije kirurškog zahvata u abdomenu), intraabdominalne infekcije, infekcije u maloj zdjelici, osteomijelitis, apsces mozga, prevencija kirurške infekcije nakon zahvata na debelom crijevu, trihomonijaza urogenitalnog trakta i amebijaza (intestinalna i ekstraintestinalna).

OKSAZOLIDINONI

Mehanizam djelovanja linezolida je inhibicija inicijacije sinteze proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i time baktericidno djelovanje.

Mehanizmi rezistencije su efluks u gram-negativnih bakterija i mutacija 23S rRNK.

Spektar djelovanja obuhvaća: gram-pozitivne koke (stafilokoki, streptokoki, enterokoki), a umjerena aktivnost prema *M. catarrhalis* i *Bacteroides* spp. *Haemophilus influenzae* je obično rezistentan.

Terapijske indikacije su teške infekcije uzrokovane gram-pozitivnim kokcima, MRSA, VRSA (vankomicin rezistentan *S. aureus*), VRE (vankomicin-rezistentan enterokok).

STREPTOGRAMINI

Quinupristin-dalfopristin je parenteralni streptogramin, koji sadržava mješavinu (30:70) dva semisintetska derivata pristinamicina (grupa B streptogramina) i dalfopristina (grupa A streptogramina). Dvije komponente djeluju sinergistički, u smislu inhibicije gram-pozitivnih bakterija, uključujući i MRSA, VRE i penicilin rezistentne pneumokoke. Quinupristin-dalfopristin je aktivan prema nekim anaerobima i nekim gram-negativnim bakterijama (npr. *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae*). Streptogramini nisu djelotvorni prema enterobakterijama i nefermentativnim bakterijama. Opisani su vankomicin-rezistentni enterokoki, koji su također otporni na streptogramine, ali su rijetki.

GLIKOLIPIDI

Glikolipidi su najnoviji antibiotici, čiji je glavni predstavnik daptomicin. Djeluju na gram-pozitivne koke, uključujući MRSA, VRE i multirezistentne sojeve koagulaza negativnih stafilokoka. Ugrađuju se u citoplazmatsku membranu gram-pozitivnih bakterija i dovode do stvaranja pora, što dovodi do efluksa važnih komponenti bakterijske stanice, posebno kalijevih iona, a to rezultira u depolarizaciji citoplazmatske membrane i smrti stanice. Daptomicin ostvaruje baktericidni učinak bez lize stanica, što znači da se smanjuje rizik oslobađanja egzotoksina u cirkulaciju.

BACITRACIN

Bacitracin je polipeptid koji se dobiva od bakterije *Bacillus subtilis*. Slabo se resorbira iz intestinalnog trakta, tako da se koristi za lokalnu primjenu na kožu, sluznicu i rane.

POLIMIKSINI

Polimiksini su kationski polipeptidi koji su nefrotoksični i neurotoksični. Polimiksini su baktericidni za gram-negativni aerobne bakterije. Mehanizam njihova djelovanja je vezanje na citoplazmatsku membranu bogatu fosfolipidima, te razaranje membranskih funkcija aktivnog transporta i permeabilne barijere. Zbog toksičnosti uglavnom se koriste lokalno, a vrlo rijetko kod sistemskih infekcija.

Metode testiranja osjetljivosti bakterija na antimikrobne lijekove

DILUCIJSKE METODE

Dilucijskim metodama određuje se **minimalna inhibitorna koncentracija**, a to je najniža koncentracija antibiotika koja sprječava rast bakterija. Može se izvoditi na tekućoj ili čvrstoj podlozi, tako da se antibiotik serijski razrijeđuje, inkorporira u bakteriološku podlogu i zatim se u nju, ili na nju, inokulira ispitivani soj bakterije. Nakon inkubacije od 18 do 24 sata na 35 °C - 37 °C gleda se prisutnost zamućenja (bujona) ili porast kolonija (na čvrstoj) podlozi. Koncentracija antibiotika, koja se nalazi u prvoj podlozi (u nizu), u kojoj nema porasta bakterija, naziva se **minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)** i izražava se mg/L ili µg/ml (Slika 15.2). Dilucijska metoda se može izvoditi kao **mikrodilucija**,



Slika 15.2. Mikrodilucijski test u bujonu: bunarčići u kojima je bujon ostao bistar, sadržavaju dovoljno visoku koncentraciju antibiotika potrebnu za inhibiciju rasta, a oni u kojima se bujon zamutio, sadržavaju antibiotik u koncentraciji nižoj od MIK-a tako da su se bakterije umnožile (Izvor: iz vlastite zbirke, B. Bedenić, 2005.)

ako se izvodi u mikrotitar pločicama, ili kao makrodilucija, ako se izvodi u nizu epruveta. Danas se uglavnom primjenjuje mikrodilucijska metoda, jer je jednostavnija za izvođenje i jeftinija (manji je utrošak podloga). Ako se u dilucijskoj metodi u bujonu, nakon inkubacije od 18 do 24 sata, podloge bez vidljivog porasta bakterija subkultiviraju na čvrstu podlogu bez antibiotika, može se odrediti i **minimalna baktericidna koncentracija (MBK)**, tj. ona najniža koncentracija antibiotika koja ubija određenu bakteriju, a izražava se također u mg/L. MBK je u pravilu veća od MIK vrijednosti do 32 puta (ako je omjer MIK/MBK veći od 32, govori se o **toleranciji** bakterije na antibiotik). MIK se određuje samo ukoliko postoje posebne indikacije, kao što su: testiranje osjetljivosti bakterija koje rastu sporo, kod anaerobnih bakterija, ako postoji potreba preciznog određivanja osjetljivosti bakterije koja je u antibiogramu slabije osjetljiva na određeni antibiotik (kako bi se mogao primjenjivati u visokoj dozi), te kod bakterija kod kojih disk-difuzijski test daje nepouzdan rezultate (kao što je npr. penicilin rezistentni pneumokok izoliran iz likvora ili hemokulture).

DIFUZIJSKA METODA

Antibiogram je kvalitativni test, vrlo dobro standardiziran za gotovo sve brzorastuće aerobne i fakultativno anaerobne bakterije, i u općoj je primjeni u većini kliničkih mikrobioloških laboratorija. Najčešće se izvodi kao disk-difuzija: papirnati disk, natopljen standardiziranom količinom antibiotika, postavlja se na površinu čvrste podloge (**Mueller-Hinton agar, M-H**) na koju se prethodno inokulira čista kultura ispitivane bakterije, te se inkubira na tempera-

turi od 35 °C - 37 °C kroz 18-24 sata (Slika 15.3). Antibiotik iz diska difundira u podlogu, te ako je djelotvoran, sprječava bakterijski rast, tako da bakterija poraste tek na određenoj udaljenosti od diska na kojoj je koncentracija difundiranog antibiotika premala i stoga nedjelotvorna (Slika 15.4). Ovaj izostanak rasta se naziva **zona inhibicije** (prečnik zone mjeri se u mm). Osjetljivost soja se interpretira ovisno o promjeru inhibicijske zone kao: osjetljiv (3), umjereno osjetljiv (2) i rezistentan (0). Kod izvođenja antibiograma veličinu inokuluma, s kojom se izvodi test, treba podesiti prema standardnoj McFarland suspenziji 0,5 tako da se dobije semi-konfluentni rast na podlozi. Kod prevelikog inokuluma inhibicijske zone biće (lažno) manje, a kod premalog inokuluma (lažno) prevelike. Također, treba paziti da se inokulum nanese ravnomjerno po površini ploče i da diskovi budu dovoljno udaljeni, kako jedan od drugoga, tako i od ruba ploče.

E-test predstavlja kombinaciju dilucijske i difuzijske metode. Ispitivani soj inokulira se na Mueller-Hinton agar kao za disk difuzijske test, zatim se nanose E-test trake s predefiniranim gradijentom koncentracija antibiotika, koji se prenosi s trake na krutu podlogu. Nakon inkubacije od 18 h do 24 h očitava se MIK na temelju veličine inhibicijske zone (Slika 15.5).

TESTOVI ZA DOKAZ PRODUKCIJE β -LAKTAMAZA PROŠIRENOG SPEKTRA (ESBL)

Detekcija β -laktamaza proširenog spektra (engl. **extended-spectrum β -lactamase, ESBL**) uglavnom se vrši za izolate *K. pneumoniae* i *E. coli*, iako se



Slika 15.3. Izvođenje disk-difuzijskog testa: suspenzija testiranog soja (čija se gustoća podesi prema Mc Farlandu 0,5) nanese se pomoću brisa na površinu Mueller-Hinton agara, te nakon toga, diskovi se nanose na površinu ploče pomoću dispencera ili pincete (Izvor: iz vlastite zbirke, B. Bedenić, 2005.)



Slika 15.4. Očitavanje disk-difuzijskog testa: ravnalom se mjeri promjer inhibicijske zone, te na temelju toga, određuje se da li je soj osjetljiv, umjereno osjetljiv ili rezistentan (testirani soj na slici je osjetljiv na ceftazidim, cefoperazon i ciprofloksacin, a rezistentan je na gentamicin) (Izvor: iz vlastite zbirke, B. Bedenić, 2005.)

one ponekad mogu pojaviti i kod ostalih enterobakterija, pa čak i kod nefermentativnih bakterija. Svi fenotipski testovi za detekciju ESBL temelje se na sinergizmu između cefalosporina proširenog spektra ili aztreonama i klavulanske kiseline, te zbog toga ovi testovi ne otkrivaju AmpC β -laktamaze proširenog spektra, koje najčešće nisu inhibirane klavulanatom.

Dvostruki disk-sinergistički test

Test koji se najčešće provodi u rutinskim laboratorijima je dvostruki disk-sinergistički test.

Testirani soj suspendiramo u fiziološkoj otopini, na jednaki način kao za izvođenje antibiograma, i sterilnim brisom ga nanesimo na površinu Mueller-Hinton agara. U sredinu se stavlja disk koji sadržava amoksisicilin, kombiniran s klavulanskom kiselinom, a na udaljenost od 2 do 3 cm se stavljaju diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaskona i aztreonama. Optimalna udaljenost između cefalosporinskog i centralnog diska ovisi o soju, stupnju njegove rezistencije i količini β -laktamaze koju proizvodi. Ploče se zatim inkubiraju 18-24 h na 37 °C i zatim se očitava rezultat: ako dođe do širenja inhibicijske zone oko diska cefalosporina ili aztreonama u smjeru prema centralnom disku, onda se to smatra pozitivnim rezultatom testa (Slika 15.6).

Prednost testa je u njegovom jednostavnom izvođenju, a nedostatak je subjektivnost u čitanju rezultata. Neki autori preporučuju upotrebu diska cefpodoksima umjesto gore navedenih diskova, jer on uspješno detektira ESBL iz sve tri porodice: TEM, SHV i CTX- M.

Disk na disk test

Soj se nanosi na Mueller-Hinton agar na jednaki način kao za dvostruki disk-sinergistički test i na povr-



Slika 15.5. Očitavanje E-testa. A) za penicilin kod *S. pneumoniae*: MIC penicilina je 0,25 mg/L, što znači da se radi o soju osjetljivom na penicilin; B) za vankomicin kod enterokoka: MIC je veći od 256 mg/L, što znači da se radi vankomicin-rezistentnom enterokoku (VRE) (Izvor: iz vlastite zbirke, B. Bedenić, 2005.)

šinu agara se nanose diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona i aztreonama. Na navedene diskove stavlja se disk ko-amoksiklava, kao izvor klavulanske kiseline. Povećanje promjera zone inhibicije za najmanje 5 mm u odnosu na kontrolnu ploču, koja sadržava samo cefalosporinske diskove bez ko-amoksiklava, dokaz je produkcije ESBL.

Inhibitorom potencirani disk-difuzijski test

Za ovaj test je potrebno pripremiti Mueller-Hinton agar s inkorporiranom klavulanskom kiselinom. Klavulansku kiselinu dodajemo u koncentraciji od 4 mg/L u podlogu, koja mora biti prethodno ohlađena na 55 °C. Kontrolna ploča ne sadržava klavulanat. Testirani soj se inokulira na ploču s klavulanskom kiselinom i na ploču bez inkorporirane klavulanske kiseline. Na ploče se postavljaju diskovi cefalosporina (ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson) i aztreonama, i mjere se zone inhibicije na ploči s klavulanatom, i na ploči bez klavulanata. Dokaz produkcije ESBL je povećanje zone inhibicije rasta oko cefalosporinskog diska za najmanje 10 mm na ploči s klavulanskom kiselinom u odnosu na kontrolnu ploču.

Određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija ceftazidima sa i bez klavulanske kiseline

Da bi se dokazala produkcija ESBL, potrebno je odrediti MIK samog ceftazidima i MIK uz dodatak fiksne koncentracije klavulanske kiseline (4 mg/L). Pozitivan rezultat je smanjenje MIK-a ceftazidima za najmanje četiri razrijeđenja u prisustvu klavulanske kiseline.



Slika 15.6. Dvostruki disk-sinergistički test: soj je pozitivan na produkciju β -laktamaza proširenog spektra. Vidljivo je proširenje inhibicijske zone oko diska ceftriaksona, cefoperazona i cefotaksima prema centralnom disku koji sadrži klavulansku kiselinu (Izvor: iz vlastite zbirke, B. Bedenić, 2005.)

E-test za određivanje ESBL

Testirani soj suspendira se u fiziološkoj otopini, kao što je opisano za izradu antibiograma, te se nanosi sterilnim bрисom na M-H agar. Na ploču se zatim postavlja E-test traka, koja s jedne strane ima gradijent koncentracija za ceftazidim, a s druge strane ceftazidim u kombinaciji s klavulanskom kiselinom. Interpretacija rezultata se vrši prema uputama proizvođača.

Literatura

- Božinović D: Antimikrobni lijekovi. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Prehrambeno-tehnološki inženjering, 1995: 97-134.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. (23. izd.) New York, Chicaco, San Francisco, London, Lisbon: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004: 161-95.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller KS. Medical microbiology. (5. izd.) Philadelphia (Pe), USA: Elsevier Mosby, 2005: 203-19.
- Francetić I. Antibakterijski lijekovi. U: Laurence D, Bennet PN. Klinička farmakologija. Zagreb: JUMENA, 1988: 213-38.
- Francetić I. Kemoterapija bakterijskih infekcija. U: Laurence D, Bennet PN. Klinička farmakologija. Zagreb: JUMENA, 1988: 239-66.
- Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility Testing: General consideration. U: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of clinical microbiology. (5. izd.) Washington D. C.: American Society for Microbiology, 1991: 1059-64.
- Yao JD, Moellering RC. Antibacterial Agents. U: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of clinical microbiology. (5. izd.) Washington D. C.: American Society for Microbiology, 1991: 1065-98.