

Klasifikacija antibiotika

Podjela prema mehanizmu dejstva, spektar djelovanja

BILJEŠKE

Zdravo ljudi! Danas pričamo o jednoj velikoj grupi lijekova a to su antibiotici. O antibioticima se svašta ima pričati, tako da danas nećemo baš sve pokriti. Pričamo o klasifikaciji antibiotika na osnovu **mjesta njihovog djelovanja** u bakterijskoj ćeliji. Takođe ćemo vidjeti koji su to glavni **predstavnici** grupa antibiotika i koji im je **spektar dejstva**. To bi bilo to za uvodno brbljanje, idemo na stvar.

Prvo da vidimo koje ćemo grupe antibiotika danas pokriti. Pričaćemo o lijekovima koji djeluju na:

1. ćelijski zid,
2. ćelijsku membranu bakterijske ćelije,
3. metabolizam folne kiseline,
4. integritet DNK,
5. sintezu tRNK,
6. DNK girazu
7. sintezu proteina u ribozomima

1. Inhibitori sinteze ćelijskog zida

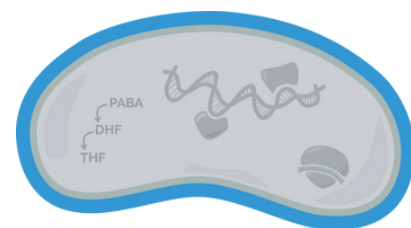
Naša prva grupa jesu lijekovi koji se petljaju u sintezu ćelijskog zida bakterija – strukture koju ljudske ćelije ne posjeduju. Ćelijski zid bakterija se sastoji iz polimera koji se naziva **peptidoglikan**. Za najveću efikasnost, ova grupa lijekova zahtijeva aktivno proliferišuće bakterije – dakle imaju veoma ograničen ili nikakav efekat na bakterije koje se ne razmnožavaju. Ovdje nam spadaju:

- **beta-laktamski antibiotici**

- penicilini
- cefalosporini
- monobaktami
- karbapanemi

- **ostali**

- vankomicin
- fosfomicin



Inhibitori beta-laktamaza

Beta laktamski antibiotici su nazvani upravo prema beta laktamskom prstenu koji u sebi sadrže i koji je nosilac aktivnosti ovih antibiotika. E sada, dok budem pričao o određenim antibioticima, pomenuću to da se njima dodaju određene komponente koje pojačavaju njihovu aktivnost. Budući da neke bakterije proizvode enzime (**beta-laktamaze tj. penicilinaze**) koje razlažu beta-laktamski prsten, za koji smo rekli da je ključan za dejstvo antibiotika ove grupe, kombinovanjem inhibitora ovih enzima sa antibiotikom povećava se njihova aktivnost protiv patogenih. Ovi inhibitori nemaju značajnu antibakterijsku aktivnost, ali vezivanjem za enzime bakterija dozvoljavaju antibioticima da odrade svoj posao na miru. Desno su primjeri najznačajnijih takvih kombinacija, ali svakako ću ih opet pomenuti kod odgovarajućih antibiotika.

a. PENICILINI

Penicilini ometaju zadnji korak sinteze ćelijskog zida bakterije (**završnu transpeptidaciju**), što za posljedicu ima smanjenje stabilnosti ćelijskog zida. Tada lakše dolazi do lize ćelije (bilo osmotskim mehanizmom ili aktivacijom autolizina bakterije). Ovi lijekovi su efikasni samo protiv brzo rastućih mikroorganizama koji sintetišu ćelijski zid, pa su neupotrebljivi kod mikroorganizama kao što su mikobakterije, protozoe, gljivice ili virusi. Peniciline smo podijelili u nekoliko grupa, a primjetićemo kako odmičemo sa grupama, povećava se njihov spektar aktivnosti.

1. Prirodni penicilini
2. Antistafilokokni penicilini
3. Aminopenicilini
4. Antipseudomonasni penicilini

1. Prirodni penicilini

uskospektralni penicilini

- Penicilin G
- Penicilin V
- Depo penicilini (prokain, benzatin)

Penicilin G (benzil penicilin) je osnova terapije mnogih infekcija uzrokovanih **gram pozitivnim** i **negativnim kokama**, **gram pozitivnim bacilima** i **spirohetama**. Penicilini su podložni inaktivaciji beta-laktamazama koje proizvode neke bakterije. Iako se široko primjenjuje i mnoge bakterije su postale rezistentne na penicilin, on ostaje terapija izbora u liječenju **gasne gangrene** (***Clostridium perfringens***) i **sifilisa** (***Treponema pallidum***).

ANTIBIOTIK	INHIBITOR
Amoksisicilin	Klavulanska kiselina
Ampicilin	Sulbaktam
Ceftazidim	Avibaktam
Piperacilin	Tazobaktam

2. Antistafilokokni penicilini

penicilini otporni prema penicilinazi

- meticilin
- nafcilin
- oksacilin
- dikloksacilin

Naša druga grupa su antistafilokokni penicilini. Ovo su beta-laktamaza rezistentni penicilini. Oni su namijenjeni za liječenje infekcija **stafilokoka** koje proizvode beta laktamaze, uključujući meticilin senzitivni *S. Aureus* (MSSA)

3. Aminopenicilini

penicilini proširenog antibakterijskog spektra

- amoksicilin (+ klavulanska kiselina)
- ampicilin (+ sulbaktam)

Dolazimo do treće grupe penicilina. Ampicilin i amoksicilin imaju sličan spektar dejstva kao penicilin G, ali su efikasni i protiv **gram negativnih bacila**. Takođe, ampicilin je lijek izbora kod **Listerie monocytogenes** (G+ bacil) i osjetljivih vrsta **enterokoka**.

Rezistencija prema ovim antibioticima je veliki klinički problem. Kombinovanje sa inhibitorom beta laktamaze – **klavulonska kiselina** (uz amoksicilin) i **sulbaktam** (sa ampicilinom) štiti ove antibiotike od hidrolize i proširuje njihov spektar.

4. Penicilini koji djeluju protiv pseudomonasa

- Piperacilin (+ tazobaktam)

Naša zadnja grupa penicilina su antipseudomonasni penicilini, nazvani tako zbog njihove aktivnosti protiv **Pseudomonas aeruginosa**. Efikasni su protiv mnogih bakterija koje pokrivaju ostali penicilini, uz dodatak nekoliko mikroorganizama što vidimo u tabeli. Kombinacija sa **tazobaktamom** proširuje spektar protiv penicilinaza-produkujućih mikroorganizama.

b. CEFALOSPORINI

Cefalosporini su beta-laktamski antibiotici koji su strukturno i funkcionalno slični penicilinu. Imaju isti mehanizam dejstva, ali su otporniji od penicilina prema nekim beta-laktamazama. Podijelili smo ih u generacije, na osnovu bakterijske osjetljivosti i otpornosti prema beta-laktamazama.

1. GENERACIJA

- cefazolin,
- cefaleksin
- cefalotin
- cefapirin

Cefalosporini prve generacije djeluju kao zamjena penicilinu G. Oni su otporni prema stafilokoknoj penicilinazi (dakle pokrivaju **MSSA**, *ali je MRSA rezistentna) i imaju aktivnost protiv **Proteus mirabilis**, **E. Coli** i **K. pneumoniae**.

2. GENERACIJA

- cefaklor,
- cefuroksim

Cefalosporini druge generacije pokazuju bolju aktivnost protiv dodatna tri G- mikroorganizma – **H. Influenzae**, **Enterobacter aerogenes** i još neke vrste **Neisseriae**, dok su slabiji u borbi protiv Gram pozitivnih bakterija.

3. GENERACIJA

- ceftriakson
- cefotaksim
- ceftazidim

Treća generacija cefalosporina je preuzela veliku ulogu u liječenju zaraznih bolesti. Iako su manje potentni od prve generacije protiv **MSSA**, lijekovi iz ove grupe imaju jaču aktivnost protiv **gram negativnih bacila**, uključujući do sada navedene, kao i većine enteričnih organizama. Cefalosporini treće generacije se moraju koristiti oprezno, jer su povezani sa značajnom „kolateralnom štetom“, u smislu da povećavaju rezistenciju bakterija. Naravno, svi antibiotici se trebaju koristiti u strogo indikovanim situacijama, ali za ove antibiotike je naročito dokazano da mogu dovesti do značajne rezistencije bakterija.

4. GENERACIJA

- cefepim

Dolazimo do četvrte generacije. Cefepim ima širok antibakterijski spektar, sa aktivnošću protiv **streptokoka i stafilokoka** (ali samo koje su meticilin osjetljive). Takođe je efikasan protiv aerobnih gram negativnih mikroorganizama, kao što su **Enterobakterije, E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis i P. aeruginosa**.

5. GENERACIJA

- ceftarolin

I došli smo do zadnje generacije cefalosporina. Ceftarolin ima širok spektar protiv gram pozitivnih bakterija, uključujući **MRSA i Streptococcus pneumoniae**. Dodatno, ima sličan spektar protiv **gram negativnih bakterija** kao cefalosporini treće generacije.

c. KARBAPANEMI

- imipenem
- doripenem
- meripenem,

Dakle trenutno se nalazimo u grupi antibiotika koji djeluju na ćelijski zid, te smo do sada završili peniciline i cefalosporine. Naredna grupa lijekova koji djeluju na ćelijski zid su karbapanemi. Karbapanemi su rezistentni prema većini beta laktamaza, pa su efikasni protiv beta-laktamaza produkujućih **gram pozitivnih i gram negativnih** mikroorganizama, **anaeroba i P. aeruginosa**. *MRSA je rezistentna!

d. MONOBAKTAMI

- aztreonam

Četvrta grupa antibiotika koji djeluju na ćelijski zid su monobaktami. Antimikrobna aktivnost aztreonama je usmjerena primarno protiv gram negativnih patogena, uključujući **Enterobacteriaceae i P. aeruginosa**. Nije efikasan protiv gram pozitivnih mikroorganizama i anaeroba.

e. OSTALI

Među ostalim antibioticima koji djeluju na ćelijski zid bakterije pomenućemo vankomicin i fosfomicin.

- **Vankomicin**

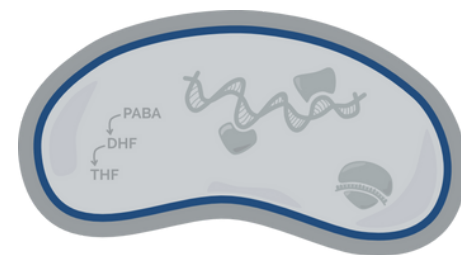
Vankomicin je postao veoma važan u liječenju životno ugrožavajućeg ***MRSA i MRSE** (Staphylococcus epidermidis), kao i **enterokoknih** infekcija. Zbog rastuće rezistencije, njegovu upotrebu treba ograničiti na liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih beta laktamaza otpornih, gram pozitivnih mikroorganizama, ili gram pozitivnih infekcija kod pacijenata koji imaju ozbiljnu alergiju na beta laktame. Kako se ne apsorbira nakon oralne upotrebe, koristi se i za liječenje kolitisa uzrokovanim sa **C. Difficile**.

- **Fosfomicin**

Fosfomicin blokira sintezu ćelijskog zida inhibišući enzim UDP-N-acetilglukozamin enolpiruvil transferazu, koja katalizuje prvi korak u sintezi peptidoglikana. Koristi se kod infekcija urinarnog trakta uzrokovanih **E. coli** ili **Enterococcus faecalis**

2. Integritet ćelijske membrane

Dolazimo do naše druge grupe antibiotika, dakle više nas ne interesuje ćelijski zid, ali nas interesuje jedna bliska struktura a to je **ćelijska membrana**. Ne brinite, samo prva grupa je bila ogromna, kroz ove ostale grupe ćemo brže prelaziti. Od lijekova koji djeluju na ćelijsku membranu ćemo pomenuti daptomicin i polimiksine.



• Daptomicin

Daptomicin se veže za ćelijsku membranu bakterijske ćelije, utičući na njenu permeabilnost i poremećaj funkcije. On je alternativa drugim lijekovima (kao što je npr. linezolid) u liječenju infekcija prouzrokovanim rezistentnim gram pozitivnim bakterijama uključujući **MRSA** i **VRE** (vankomicin rezistentne enterokoke). Takođe se koristi kod bakterijemije uzrokovane **S. aureusom**.

• Polimiksini

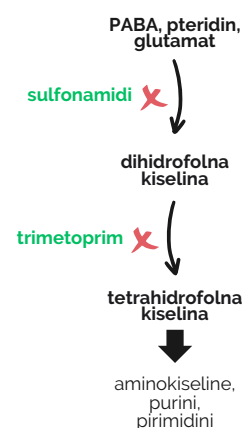
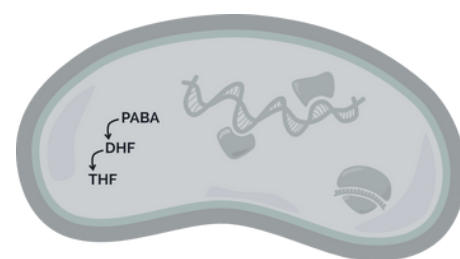
Polimiksini se vežu za fosfolipide na ćelijskoj membrani gram negativnih bakterija, dovodeći do prekida integriteta membrane. Aktivni su prema većini klinički važnih gram negativnih bakterija, uključujući **P. aeruginosa**, **E. coli**, **K. pneumoniae**, **Acinetobacter** i **Enterobakterija**. Dvije forme su u kliničkoj upotrebi – polimiksin B i kolistin (polimiksin E). Upotreba ovih lijekova je ograničena zbog njihove nefro i neurotoksičnosti. Međutim, sa porastom rezistencije gram negativnih bakterija, danas se koriste kod pacijenata sa veoma rezistentnim patogenima.

3. Metabolizam folne kiseline

• Sulfonamidi

- sulfametoksazol
- sulfadiazin
- sulfadoksin

U mnogim mikroorganizmima, dihidrofolna kiselina se stvara iz PABA (p-aminobenzoeva kiselina), pteridina i glutamata. Sulfonamidi su sintetski analozi PABA. Zbog strukturne sličnosti, u kompeticiji su sa PABA za bakterijskim enzimom – **dihidropteorat sintetaza**. Dakle inhibiraju sintezu bakterijske dihidrofolne kiseline. Efikasni su protiv **Enterobakterija** u urinarnom traktu i **Nocardia** infekcija.



- **Trimetoprim**

Trimetoprim je inhibitor bakterijske **dihidrofolat reduktaze**, pri čemu se onemogućuje stvaranje tetrahidrofolne kiseline koja je neophodna za sintezu purina, pirimidina i aminokiselina. Trimetoprim ima mnogo veći afinitet ka bakterijskom enzimu nego enzimu sisara. Pokazuje sličan antibakterijski spektar kao sulfonamidi, samo što je dosta potentniji od njih. Trimetoprim se kombinuje sa sulfametoksazolom, pri čemu se dobijena famozni **kotrimoksazol**.

4. Integritet DNK

- **Metronidazol**

Metronidazol je lijek izbora kod amebnih infekcija, ali se koristi i kod bakterijskih infekcija (**anaerobne koke, anaerobni gram negativni bacili** (npr. *bacteroides*) i lijek je izbora u liječenju pesudomembranoznog kolitisa uzrokovanog sa G⁺ bacilom ***Clostridium difficile***. On djeluje tako što dovodi do stvaranja slobodnih radikala koji oštećuju strukturu DNK.

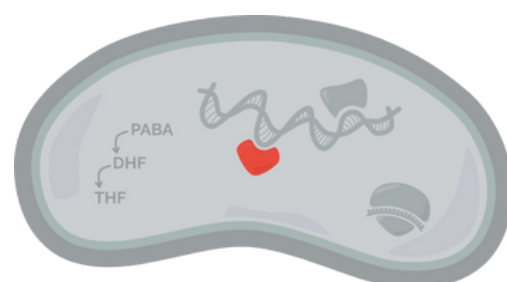
- **Nitrofurantoin**

Nitrofurantoin-osjetljive bakterije ga pretvaraju u veoma aktivno jedinjenje koje inhibira razne enzime i oštećuje bakterijsku DNK. Koristan je protiv ***E. coli***, ali druge G⁻ bakterije koje izazivaju infekcije urinarnog trakta mogu biti otporne. G⁺ koke (npr. ***S. saprophyticus***) su obično osjetljive.

5. Sintaza tRNK

- **Rifampin**

Rifampin, rifabutin, i rifapentin su strukturno slični lijekovi koji se koriste kao prva linija u borbi protiv tuberkuloze. Rifampin se može koristiti kao dio terapije kod različitih bakterijskih infekcija. Blokira RNK transkripciju tako što ometa mikobakterijsku RNK polimerazu. Osim **mikobakterija** (intra i ekstracelularnih), efikasan je protiv mnogih **gram pozitivnih** i **gram negativnih** mikroorganizama.



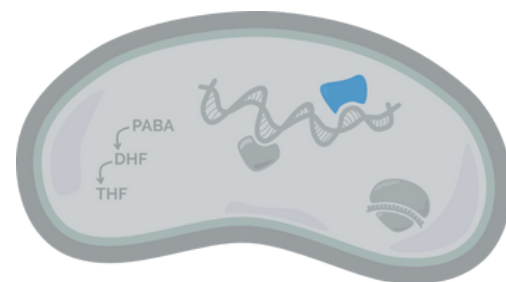
6. Funkcija DNK giraze

• Fluorohinoloni

Upotreba fluorohinolona, baš kao i cefalosporina treće generacije je nažalost povezana sa velikom „**kolateralnom štetom**“ odnosno doprinose ubrzanom razvoju bakterijske multirezistencije, pa se moraju koristiti sa posebnim oprezom.

Antimikrobni efekat ovih lijekova se ogleda u blokiranju **DNK giraze**, što dovodi do relaksacije DNK i posljedičnog pucanja. Takođe blokiraju bakterijsku **topoizomerazu IV** što ometa odvajanje novoreplikovane DNK koja nastaje tokom diobe ćelije. U gram negativnim bakterijama (npr. **Pseudomonas**), inhibicija DNK giraze je od većeg značaja nego inhibicija topoizomeraze IV, dok je kod gram pozitivnih (npr. **Strep. pneumoniae**) obrnut slučaj. Pa tako lijekovi iz ove grupe koji imaju veći afinitet ka topoizomerazi IV (ciprofloksacin) ne bi se trebali koristiti kod G⁺ infekcija, dok lijekovi koji imaju veći afinitet ka DNK girazi (npr. moksifloksacin) ne bi trebali biti korišteni kod G⁻ infekcija.

U suštini, fluorohinoloni su efikasni protiv gram negativnih mikroorganizama (**Escherichia coli**, **P. aeruginosa**, **Haemophilus influenzae**), atipičnih mikroorganizama (**Legionellaceae**, **Chlamydiaceae**), gram-pozitivnih organizama (**streptococci**) i nekih mikobakterija (**Mycobacterium tuberculosis**).



7. Sinteza proteina

- **50S**
 - makrolidi
 - hloramfenikol
 - linezolid
 - klindamicin
- **30S**
 - aminoglikozidi
 - tetraciklini

Makrolidi

- azitromicin
- klaritromicin
- eritromicin

Makrolidi se ireverzibilno vežu za 50S podjedinicu bakterijskog ribozoma, blokirajući translokaciju te sintezu proteina. Mjesto na kojem se vežu je identično ili u velikoj bliskosti sa klindamicinom i hloramfenikolom.

Eritromicin se koristi kao alternativa penicilinu kod pacijenata sa alergijom na penicilin, pošto ima sličan spektar dejstva.

Klaritromicin je takođe efikasan protiv **Haemophilus influenzae**, te je efikasniji od eritromicina protiv intracelularnih patogena. (**Chlamydia**, **Legionella**, **Moraxella**, **Ureaplasma**, **Helicobacter pylori**.)

Azitromicin, iako manje efikasan protiv **stafilokoka i streptokoka** od eritromicina, daleko je efikasniji u respiratornim infekcijama uzrokovanim **H. influenzae** i **Moraxella catarrhalis**. Takođe se koristi kod uretritisa uzrokovanim **Chlamydia trachomatis**.

Hloramfenikol

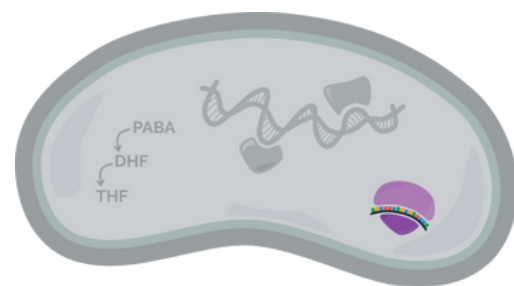
Hloramfenikol je antibiotik širokog spektra koji se čuva za životno ugrožavajuće infekcije za kojih nema alternative. Veže se za 50S podjedinicu ribozoma i inhibira sintezu proteina. Aktivan je protiv mnogih mikroorganizama uključujući **hlamidije, rikecije, spirohete** i **anaerobe**.

Linezolid

Linezolid se takođe veže za 50S podjedinicu bakterijskog ribozoma. Njegova aktivnost je usmjerena prvenstveno protiv gram pozitivnih mikroorganizama (**stafilokoke, streptokoke, enterokoke ali i Corynebacterium i Listeria monocytogenes**). Takođe pokazuje umjerenu aktivnost protiv **Mycobacterium tuberculosis**. Međutim, njegova glavna upotreba je kod rezistentnih gram pozitivnih patogena.

Klindamicin

Klindamicin se prvenstveno koristi u liječenju infekcija uzrokovanih gram pozitivnim patogenima, uključujući **MRSA i streptokoke**, kao i **anaerobnih bakterija**. Njegova upotreba kod gram negativnih anaeroba (npr Bacteroides) se smanjuje zbog rastuće rezistencije.



Aminoglikozidi

- tobramicin
- amikacin
- gentamicin

Aminoglikozidi se koriste kod ozbiljnih infekcija koje uzrokuju aerobni gram negativni bacili, međutim klinička upotreba je ograničena zbog izrazite toksičnosti.

U bakterijskoj ćeliji vežu se za 30S podjedinicu, gdje ometaju njihovu funkciju. Efikasni su protiv većine gram negativnih bacila uključujući **Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, i Enterobacterije.**

Tetraciklini

- doksiciklin,
- tetraciklin

Tetraciklini se vežu za 30S podjedinicu bakterijskog ribozoma, blokirajući vezivanje tRNK za iRNK-ribozom kompleks, ometajući tako sintezu proteina.

Tetraciklini imaju širok spektar dejstva, uključujući **gram negativne bakterije, protozoe, spirohete, mikobakterije i atipične patogene.**