

## PENICILINELE SEMISINTETICE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

dr. I. Kun

În ultimii ani s-au depus eforturi deosebite pentru obținerea de noi antibiotice, precum și pentru prepararea unor derivați ai antibioticelor clasice, dotați cu calități terapeutice îmbunătățite. Succesele obținute au fost remarcabile și în domeniul penicilinelor. Astăzi ele constituie o mare clasă de antibiotice, cuprinzând sute de produse, dintre care o însemnată considerabilă au dobândit derivații semisintetici obținuți în ultimul deceniu.

Penicilina G naturală, biosintetică ocupă un loc important în antibioterapie, datorită faptului că este unul dintre medicamentele cele mai eficiente și mai bine tolerate. Totuși, aplicarea ei este limitată de anumite inconveniente și dezavantaje. Astfel, ea are un spectru antibacterian relativ îngust, neacionând asupra bacililor gram-negativi, acidorezistenți etc.; este instabilă în mediu acid, neputând fi administrată pe cale bucală; administrarea ei îndelungată duce deseori la apariția rezistenței germenilor, datorită de obicei unui mecanism de inducție enzimatică, având ca rezultat formarea penicilinazei, enzimă care inactivează penicilina prin scindarea moleculei ei. Un alt inconvenient al penicilinelor este proprietatea lor alergizantă, cauzând uneori accidente grave.

Cercetările întreprinse în domeniul penicilinelor au urmărit scopul de a elimina dezavantajele amintite, deșiderat care a fost parțial satisfăcut prin prepararea penicilinelor semisintetice. Obținerea acestor derivați a devenit posibilă, după ce a fost izolat în stare pură nucleul comun al moleculei penicilinelor, numit acid 6-aminopenicilanic. Această substanță, obținută în 1959 de *Batchelor* și colab., are efecte penicilinice slabe; importanța ei deosebită rezidă în faptul că, reacționând cu derivați ai acizilor carbonici, constituie punctul de plecare pentru sinteza a nemărați compuși noi de penicilină.

Dintre derivații semisintetici astfel obținuți, cei care s-au dovedit a fi valoroși în practica medicală, se pot grupa pe baza următoarelor proprietăți:

1. penicilinele acidorezistente.
2. penicilinele penicilinazorezistente, respectiv penicilinazo- și acidorezistente.

### 3. penicilinele cu spectru larg.

Menținând o serie de proprietăți farmacologice favorabile ale penicilinei naturale, derivații semisintetici au reușit să elimine anumite inconveniente ale acesteia. Dar, nu s-a reușit încă prepararea unor derivați de penicilină aplicabili în caz de alergii penicilinice. În astfel de cazuri sînt contraindicate deopotrivă și penicilinele semisintetice. În caz de nevoie se poate recurge la cefalosporine, un grup de antibiotice avînd proprietăți antibacteriene și farmacologice înrudite cu cele ale penicilinelor.

Trecînd în revistă penicilinele semisintetice mai importante, menționăm acțiunile lor antibacteriene, precum și proprietățile farmacocinetice care influențează în mare măsură nivelul sanguin și concentrația tisulară.

*Penicilinele semisintetice acidorezistente* ca feneticilina, propicilina, fenbenicilina etc., sînt active pe cale orală, absorbîndu-se bine mai ales dacă se administrează à jeun. Realizînd concentrații sanguine relativ scăzute ele sînt indicate în infecțiile mai atenuate cu germeni penicilinosensibili sau în scop profilactic, fiind insuficiente în infecțiile severe sau în cazul germeilor mai puțin sensibili la penicilină. Se folosesc de exemplu pentru profilaxia infecțiilor streptococice ale gîtului, a reumatismului poliarticular acut etc. De altfel, spectrul lor antibacterian seamănă în linii mari cu cel al penicilinelor naturale.

Importanța acestei grupe este relativ mică, deoarece acești derivați au proprietăți farmacologice și valori terapeutice comparabile cu cele ale penicilinei V biosintetice.

Feneticilina (chimic fenoxietilpenicilina, comercializată sub denumirile de Broxil, Oralopen, Syncillin, Maxipen etc.) este un omolog al penicilinei V. Are o valoare terapeutică egală cu aceasta și se administrează în doze similare.

Propicilina (sinonime: Brocillin, Baycillin, Ultrapen) este un omolog superior al aceleiași serii, fiind o fenoxipropilpenicilină. Se absoarbe mai repede decît penicilina V și dă concentrații sanguine mai mari, fiindcă se leagă mai intens de proteinele plasmatiche. Cu toate că acțiunea ei in vitro față de microorganismele penicilinosensibile este mai scăzută, totuși în infecții experimentale propicilina este mai eficientă decît penicilina V, datorită absorbției și difuziunii sale mai bune. După Uri (1965) ea ar fi cea mai activă dintre penicilinele orale, în timp ce Bond (1963) consideră că penicilina V și feneticilina ar fi probabil mai avantajoase. Doza propicilinei este de 125—250 mg la intervale de 6—12 ore pe cale bucală.

Un alt reprezentant al grupeii fenbenicilina (fenoxibenzilpenicilina, preparat denumit Penspek), seamănă sub toate aspectele cu propicilina. Doza: 125—250 mg la intervale de 4—6 ore.

*Penicilinele semisintetice penicilinazorezistente.* Rezistența microbiană față de penicilinele clasice, din ce în ce mai frecventă, a impus necesitatea găsirii unor derivați care nu sînt inactivați de penicilinază. Îndeosebi stafilococi rezistenți, producători de penicilinază pun probleme serioase, provocînd adesea infecții intrahospitalicești grave. Astăzi, 80—90% din tulpinile de stafilococi sînt penicilinorezistente. Referitor la creșterea incidenței acestora menționăm datele lui Hajós și colab., în materialul cărora în 1960 s-au găsit 63% stafilococi rezistenți față de penicilina G, iar în 1968 procentajul s-a ridicat la 94%.

Primul preparat care s-a dovedit eficient în infecțiile de acest gen, a fost meticilina sau dimetoxifenilpenicilina, numită și Celbenin, Staphcilin etc. Ea se caracterizează printr-o stabilitate remarcabilă față de penicilinază, fiind activă atît in vitro cît și in vivo asupra stafilococilor rezistenți la alte peniciline. Fiind instabilă în mediu acid, nu se poate administra oral, ci numai parenteral. Are și alte proprietăți farmacocinetice similare cu cele ale benzilpenicilinei, astfel difuziunea slabă în organism (în special în L.C.R.), ritmul rapid al eliminării, concentrațiile sanguine similare etc.

Spectrul de acțiune este asemănător cu cel al penicilinei G, are însă o activitate antibacteriană mai slabă, fapt pentru care trebuie folosită în concentrații mai mari ca aceasta. Din acest motiv meticilina nici nu este indicată în infecțiile cu germeni sensibili la penicilinele clasice, ci numai în afecțiuni cu stafilococi rezistenți, fiind considerată de mulți autori ca antibioticul de elecție în asemenea infecții. S-a aplicat cu succes în septicemii, pneumonii, bronhopneumonii, empieme, infecții tegumentare, osteomielite, endocardite, infecții postoperatorii etc.

Fiind un inductor al producerii de penicilinază, meticilina favorizează selecția tulpinilor de stafilococi rezistenți. Nu se asociază cu alte peniciline, nici cu kanamicină și tetraciclină.

Se administrează intramuscular în doze de 1 g la intervale de 4—6 ore, în cazuri grave cite 2 g la 4 ore. Pentru administrarea intravenoasă se dizolvă 1 g în 20 ml de apă și se injectează 5 ml pe minut. Soluțiile se prepară extemporaneu. Doza pentru copii este de 100mg pe kilocorp pe zi, repartizată în 4 prize. Unele infecții, ca osteomielita cronică sau endocardita stafilococică, necesită tratamente îndelungate (minimum 5 săptămâni). Foarte rareori s-au observat stafilococi rezistenți în mod primar la meticilină. În aceste cazuri este vorba de o toleranță determinată ereditar.

Alți derivați penicilinazareziștenți sînt oxacilina, cloxacilina și nafcilina. Acestea, spre deosebire de meticilină, posedă încă o proprietate avantajoasă: sînt relativ acidorezistente. Astfel, se pot administra și peroral, deși resorbția lor prezintă variații individuale mari. Această cale este recomandată numai în infecții ușoare, deoarece nu asigură concentrații sanguine ridicate. În cazuri grave se administrează intramuscular. Se leagă intens de proteinele plasmatiche.

Oxacilina (sinonime: Stapenor, Resistopen, Prostaphlin) după unele păreri pare să fie cea mai avantajoasă dintre preparatele penicilinazareziștente. In vitro este de 5 ori mai activă față de stafilococi rezistenți decît meticilina. În organism însă, datorită fixării puternice de proteinele plasmatiche, acțiunea terapeutică a oxacilinei nu este cu nimic superioară efectului meticilinei. Pe cale bucală oxacilina se dă în doze de 0,5—2,0 g de 4—6 ori pe zi, pe cît posibil à jeun. Intramuscular se injectează în doză de 250 mg la aceleași intervale. Se utilizează cu precauție la nou-născuți și în caz de disfuncții hepatice, deoarece după oxacilină s-au semnalat tulburări funcționale hepatice.

Cloxacilina (sinonima: Orbenin) conține un atom de clor în plus față de oxacilină, care după unii ar duce la o oarecare creștere a activității antibacteriene. Privind penicilinazareziștența, după unele date s-ar situa între meticilină și oxacilină. Are însușiri comune cu oxacilina, se administrează în doze similare.

În legătură cu nafcilina (sinonima: Unipen), pe lingă însușirile comune deja amintite, relevăm faptul că rămîne în organism timp mai îndelungat decît oricare alt derivat de penicilină, parcurgînd un ciclu enterohepatic și eliminîndu-se în mai mică măsură prin urină. Doza este de 0,5 g—1,0 g de 4—6 ori pe zi.

Difenicilina (sinonima: Ancillin) este mai puțin penicilinazareziștentă decît meticilina. Pătrunde mai bine în lichidul cefalorahidian decît celelalte peniciline penicilinazareziștente. Doza este de 0,25—0,5 g la 4 ore, oral sau intramuscular.

*Penicilinele semisintetice cu spectru larg.* Prin introducerea în molecula penicilinică a unei grupări aminice primare s-a reușit extinderea acțiunii și asupra bacililor gram-negativi. Astfel, s-a obținut ampicilina (sinonime: Binotal, Penbri-*lin*), chimic aminobenzilpenicilină, primul derivat cu spectru larg.

Spectrul ei de acțiune cuprinde atît germeni gram-pozitivi (streptococi, pneumococi etc.), cît și gram-negativi (ca *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* și *mirabilis*, tulpini de *Salmonella*, *Shigella*). Fiind scindată de penicilinază și de peni-

-cilinamidază, ampicilina nu are efect asupra germenilor care produc astfel de enzime: stafilococi rezistenți, unele tulpini de *E. coli* și *Proteus* (*P. morganii*, *rettgeri*), *Klebsiella*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Aerobacter*.

Fiind acidorezistentă ampicilina se administrează oral, resorbindu-se bine din tubul digestiv, realizează concentrații sanguine ridicate. Se leagă în mică măsură de proteinele serice, fapt ce contribuie la eficacitatea ei în infecțiile generalizate. Se distribuie uniform în țesuturi, difuzează bine în pleură și sinoviale, mai puțin în L.C.R. Se elimină prin urină în concentrații mari sub formă nemodificată și în ritm mai lent decât majoritatea penicilinelor. Se excretă și prin bilă în cantități mari, reabsorbindu-se în bună parte din intestin și realizând concentrații bactericide în arborile biliar timp de 4—6 ore după administrare.

Fiind un antibiotic cu spectru larg are numeroase indicații. Se folosește în primul rând în infecții urinare cu *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Str. fecalis*, administrându-se în doze de 3—6 g pe zi, în 4 prize. În cazurile acute efectul ei poate fi intensificat prin acidifierea urinei. Pielonefritele cronice acutizate necesită uneori un tratament mai îndelungat (chiar timp de 6 săptămâni).

A dat rezultate bune în unele infecții respiratorii, mai ales în bronșitele cronice cauzate de *H. influenzae* și pneumococ, în exacerbările acute ale acestei afecțiuni fiind net superioară streptomicinei sau tetraciclinei. Un tratament de 2—3 săptămâni duce la sterilizarea sputei purulente. S-au înregistrat rezultate favorabile și în infecțiile pulmonare acute cu germeni gram-negativi sensibili.

În meningitele cauzate de *H. influenzae* sau în cazurile cu etiologie bacteriană neprecizată, ampicilina este considerată un medicament eficient.

Este recomandată în infecțiile căilor biliare (angiocolite și colecistite) și în unele infecții enterale. Aplicarea ei în febra tifoidă nu a dus la rezultatele scontate. În salmoneloze și sîgheloze poate fi eventual aplicată în cazurile în care medicația obișnuită cu cloramfenicol este contraindicată.

Recent s-a propus utilizarea ampicilinei și în tratamentul sifilisului, avînd o acțiune comparabilă cu cea a penicilinoterapiei parenterale.

Dintre infecțiile bacteriene gram-pozitive, ampicilina este avantajoasă în infecții cu *Streptococcus fecalis* (în meningite, cistite și chiar în endocardite). Doza ampicilinei este de 2—6 g pe zi în 4—6 prize.

O altă penicilină cu spectru larg, apărută recent, este carbenicilina (*Pyopen*), chimic carboxibenzilpenicilină. Ea are un spectru antimicrobian oarecum asemănător cu cel al ampicilinei, dar este activă în primul rând față de *Pseudomonas pyocyanea* (*Ps. aeruginosa*) și anumite specii de *Proteus* care nu produc penicilinază. Dar și multe infecții cu *Pr. morganii*, *rettgeri* și *vulgaris*, rezistente la ampicilină sînt încă susceptibile la carbenicilină (aceasta fiind mai rezistentă la penicilinaza produsă de germenii amintiți). Față de *H. influenzae*, *Salmonella*, *Shigella* și *Pr. mirabilis* are o activitate mai redusă decât ampicilina; asupra *E. coli* are un efect similar.

Se administrează numai parenteral. Concentrația serică maximă în cazul administrării intramusculare apare după o oră și scade relativ rapid, 80% din doză excretîndu-se prin urină în primele 6 ore. Probenecidul îi crește substanțial nivelul seric.

Este indicată în infecții urinare, septicemii, arsuri infectate, meningite, artrite piogene. În cazuri grave (septicemii, meningite etc.) este necesară administrarea intravenoasă. Această cale este mai sigură și în infecții cu *Ps. pyocyanea*. Dozele obișnuite de 4 ori 1 g pe zi, în cazuri grave mergînd pînă la 12—30 g pe zi.

| Denumirea comună                            | Rezistența față de penicilinază | Stabilitatea în mediu acid | Legarea de proteinele serice | Activitatea antibacteriană |               |
|---|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------|
|   |                                 |                            |                              | Coci. bac gram +           | Bacili-gram - |
| <b>Peniciline biosintetice</b>              |                                 |                            |                              |                            |               |
| Penicilină G                                | —                               | —                          | +                            | ++++                       | ±             |
| Penicilină V                                | —                               | ++++/+++++                 | ++                           | ++++                       | —             |
| <b>Peniciline semisintetice</b>             |                                 |                            |                              |                            |               |
| <b>1. Peniciline acidorezistente</b>        |                                 |                            |                              |                            |               |
| Feneticilină                                | +                               | +++                        | ++                           | +++                        | —             |
| Propicilină                                 | +                               | +++                        | +++                          | +++                        | —             |
| Fenbencilină                                | +                               | +++                        | +++++                        | +++                        | —             |
| <b>2. Peniciline penicilinazorezistente</b> |                                 |                            |                              |                            |               |
| Meticilină                                  | ++++                            | —                          | ±                            | +                          | —             |
| Oxacilină                                   | +++                             | +                          | +++                          | ++                         | —             |
| Cloxacilină                                 | ++++/+++++                      | ++                         | +++                          | ++                         | —             |
| Nafcilină                                   | ++++/+++++                      | ++                         | +++                          | ++                         | —             |
| <b>3. Penicilinele cu spectru larg</b>      |                                 |                            |                              |                            |               |
| Ampicilină                                  | —                               | ++++                       | —                            | +++                        | +++           |
| Carbencilină                                | ±                               | ±                          | +                            | +                          | +++           |

Dintre penicilinele semisintetice la noi în țară se găsesc în circulație: din grupa penicinelor rezistente la penicilinază Methicillin și Oxacilin, iar dintre cele cu spectru larg Ampicilina și Carbenicillin (Pyopen).

Sosit la redacție: 23 iunie 1969.

#### Bibliografie

1. ACRED P. și colab.: Nature (1967), 215/5096; 25. 2. AUHAGEN E. și colab.: Arzneimittel-Forschung. (1962), 12, 8, 751, 781, 791, 801; 3. BALLIU S.: Practica farmaceutică (1968), 1/2, 11; 4. BOND J. M. și colab.: Brit. med. J. (1963), 2, 956; 5. CĂRUNTU V.: Viața Med. (1966), 12, 853; 6. CĂRUNTU V., TOMESCU R.: Viața med. (1966), 9, 625; 7. GHEORGHIU P., STROESCU V.: Elemente de farmacologie aplicată Ed. med. București 1965; 8. GLĂZ E., GYIMESI J.: Az újabb chemotherapiás gyógyszerek, Medicina Budapest, 1966; 9. HAJÓS K. și colab.: Orv. Hetil. (1969), 9, 474; 10. \* \* \* Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Med. București, 1969; 11. SZÖVÉRFY L., MICZBÁN J.: Therapia Hung. (1969), 17, 1, 38; 12. URI J.: Orv. Hetil. (1962), 38, 1777; (1963), 37, 1729; 13. URI J.: Orvosképzés (1965), 40, 1, 21; 14. ZYLKA W. și colab.: Arzneimittel Forschung. (1962), 12, 8, 803.