

615.779.932.001.6

PŘEHLED VÝVOJE PENICILÍNOVÝCH ANTIBIOTIK, JEJICH ROZDĚLENÍ A STRUČNÉ CHARAKTERISTIKY

Doc. MUDr. M. HEJZLAR, DrSc.

J. ŠILAROVÁ, L. ŠTASTNÁ

Ústav lékařské mikrobiologie lékařské fakulty hygienické Karlovy univerzity v Praze

Úvod

Čtyřicet let trvající éra antibiotické terapie přinesla mnoho pozitivního v historii lidské společnosti dvacátého století, ale také řadu ryze vědeckých i obecně společenských problémů. Současná medicína disponuje množstvím více nebo méně účinných antibiotik, které pro lepší přehlednost dělíme do skupin, zpravidla především na základě vzájemné chemické podobnosti, méně již antimikrobního spektra a dalších charakteristik. Protože je velmi obtížné, aby se nespecialista dobře vyznal v současné (licencia verbi) „džungli“ antibiotických preparátů, jeví se naprosto nutným čas od času podat přehled na současné úrovni. Něco takového v celém úhrnu jen terapeuticky používaných antibiotik rovná se dnes mnohasetstránkové monografii. Praxe však vyžaduje stručnější a výstižnější popisy a souhrny — a proto je potřebné podat přehledný nárys jednotlivých skupin antibiotik. O něco takového se pokoušíme v této charakteristice derivátů penicilínové skupiny. Vedle slovního popisu používáme tabulkové přehledy, nejprve podáváme souhrn a rozdělení všech lékařsky významných penicilínových derivátů, dále pak jejich základní spektrální a farmakokinetické charakteristiky.

Historie, stručný popis a rozdělení penicilínů

Geniální objev Alexandra Fleminga, izolace a popis základních vlastností penicilínu, našel uplatnění až po více než deseti letech. Během prací na izolaci a objasnění struktury penicilínu na začátku čtyřicátých let bylo zjištěno, že fermentační produkt kultury *Penicillium chrysogenum* je ve skutečnosti směsí příbuzných látek, které se od sebe navzájem liší pouze povahou acyl radikálu v poloze -6 jádra penicilínové molekuly. Penicilín tedy nebyl jedinou látkou, ale celou „rodinou“ příbuzných sub-

stancí, které zprvu v Anglii (kde pracovala skupina badatelů: Chain, Heatley, Florey aj.) označili čísly, o něco málo později pak v USA (kam většina badatelů v průběhu zostřující se druhé světové války přešla z Anglie) písmeny G, F, K, X. Z této „rodiny“ byl vybrán **penicilín G** pro vynikající antibakteriální účinek a další příznivé farmakologické vlastnosti jako komerční léčebný produkt.

Již v roce 1948 podařila se Behrensovi a spolupracovníkům totální syntéza penicilínové molekuly, což je dodnes obdivuhodný a po chemické i ekonomické stránce vysoce náročný proces. Obměnou postranního řetězce pomocí přídatku prekurzorových látek pak Behrens dospěl k přípravě **penicilínu V** (Behrens aj. [71]). Ale teprve po řadě let Brandl a Margreiter prokázali v Rakousku vzdornost penicilínu V vůči kyselinám a také vstřebatelnost ze zažívacího traktu — a tak se „narodil“ první perorální penicilín v roce 1954 (Brandl aj. [72]).

Koncem padesátých let skupina anglických pracovníků firmy Beecham zjistila, že ve fermentačním procesu je za nepřítomnosti přísad prekurzorů vytvářena převážně **kyselina 6-aminopenicilanová**, základní strukturní jádro penicilínové molekuly (Batchelor aj. [70]). Kyselina 6-aminopenicilanová byla nejprve nalezena jako přirozeně se vyskytující fermentační produkt, později však její příprava vycházela daleko efektivněji z penicilínu G, a to odbouráním postranního řetězce v poloze -6 jádra molekuly antibiotika.

Relativně levná a vysoce výtěžná příprava velkých kvant kyseliny 6-aminopenicilanové byla základem pro konstrukci celé řady derivátů, u nichž byl různým způsobem obměňován radikál v poloze — 6 jádra. Již koncem čtyřicátých let, po masovém používání penicilínu v nemocnicích, vyvstal problém vzrůstající rezistence stafylokokových kmenů na penicilín. Byl rovněž rozpo-

znán mechanismus stafylokokové rezistence, který se valnou většinou opíral o produkci destruktivních beta-laktamáz bakteriálními kmeny. Modifikace kyseliny 6-aminopenicilanové přinesly příznivý výsledek na přelomu padesátých a šedesátých let, a to v prvním penicilínu proti stafylokokům vzdorujícím klasickému benzylpenicilínu. Stal se jím **metcilin**. Bohužel, jeho aktivita vůči ostatním grampozitivním mikrobům nedosahovala účinku penicilínu G a navíc bylo nutné jej podávat parenterálně ve značně vysokých dávkách. Jen o něco málo později se objevil **naftcilin**, který měl vyšší antibakteriální účinek a byl také relativně vstřebatelný per os, ale neměl vysokou vzdornost vůči penicilinázám.

Samostatnou kapitolu na frontě protistafylokokových antibiotik tvoří perorální izoxazolyl-deriváty kyseliny 6-aminopenicilanové: **oxacilin**, **kloxacin**, **dikloxacin**, **flukloxacin**, které se ve sledu tak, jak jsou uvedeny, postupně lépe vstřebávají ze zažívacího traktu a také vytvářejí stále vyšší sérové koncentrace. Určitým nedostatkem na druhé straně je stupňující se vazba na sérové bílkoviny. Antibakteriální účinek izoxazolyl-derivátů je podstatně vyšší než u metcilinu.

Je pravda, že dříve než protistafylokokové semisynetické penicilíny byly koncem padesátých let připraveny perorální deriváty analogické penicilínu V. Patří k nim **feneticilin**, **propicilin** a **fenbenicilin**. Všechny tyto deriváty jsou ve střední Evropě a v zemích RVHP užívány jen výjimečně.

Mnohem více vzrušovala badatele možnost rozšířit antibakteriální spektrum klasického penicilínu a vystupňovat jeho účinek. Mezi první deriváty s širším spektrem účinku patřil **ampicilin** (1, 5, 13, 17, 19, 24, 28, 32, 33, 38, 50, 52, 54, 58) v roce 1961. Dodnes patří k nejúžívanějším penicilinovým derivátům. Nejenže si uchoval původní vysokou účinnost benzylpenicilínu proti grampozitivním kokům, ale efektivně působí i proti řadě G — baktérií (přes výskyt řady rezistentních kmenů). Poměrně dobrá perorální vstřebatelnost je další předností tohoto derivátu. Analog ampicilinu **hetacilin** (33) byl připraven ve snaze docílit vyšší vstřebatelnosti ze zažívacího traktu, případně vyšších koncentrací v séru a tkáních. Nebyl nijak zvlášť úspěšný [Sutherland a Robinson [74]]. Teprve o několik let později byly připraveny různé **estery ampicilinu**, jejichž vstřebatelnost ze zažívacího traktu je výrazně lepší než u ampicilinu a nadto bývá dosahováno i signifikantně vyšších hladin v krevním séru, případně prodlouženého sérového poločasu. Spektrum těchto esterů je stejné jako u ampicilinu a při prostupu střevní sliznicí se také konvertují zpět na původní ampicilin. Jedná se o tyto deriváty s postupně lepšími charakteristikami: **pivampicilin** (22, 28, 31, 36, 38, 52, 61), **talampicilin** (12, 51, 58) a **bacampicilin** (5, 10, 11, 52, 54).

Zhruba za šest let po konstrukci ampicilinu byl připraven první penicilinový derivát s účinkem na *Pseudomonas aeruginosa* — **karbenicilin** (34, 39, 41, 42, 46, 50). Jeho antibakteriální účinek je v mnohém blízký ampicilinu, například v působení na gonokoky, hemofily, streptokoky, koliformní bakterie, ale navíc účinkuje inhibičně na řadu pseudomonádových kmenů, baktericidně pak v dosažitelných koncentracích jen na menší část. Nutnost parenterální aplikace ve velkých dávkách

a potenciální nefrotoxicita při značně snížené ledvinné filtraci vedly k hledání dalších analogů. Podmínku vstřebatelnosti per os splnil částečně 5-indanylester karbenicilinu **karindacilin** a ještě lépe fenylester **karfecilin**. Oba preparáty jsou vcelku dobře účinné u infekcí močového traktu při perorální aplikaci. Pro použití u systémových infekcí jsou nevhodné.

Vedle snahy o vývoj preparátů karbenicilinové řady s perorální vstřebatelností bylo úsilí badatelů v různých zemích zaměřeno i na intenzifikaci antibakteriálního účinku. To vedlo ke konstrukci thienyl-derivátů **tikarcilinu** (14, 39, 42, 50, 55, 65) a **sulbenicilinu**. U těchto derivátů bývá účinek 1,5–6krát vyšší ve srovnání s karbenicilinem. Rovněž vrcholové sérové hladiny bývají po srovnatelných dávkách vyšší.

V sedmdesátých letech dochází k renesanci snahy získat výhodnější deriváty ampicilinu a jsou zkoušeny N-acyl-analogy. Mezi nimi se osvědčily ureidopenicilíny jako **azlocilin** (14, 18, 21, 35, 37, 53, 59, 62, 63, 64) a **mezlocilin** (4, 6, 8, 14, 18, 37, 46, 55, 59, 63, 64), piperazinylderivát **piperacilin** (3, 16, 20, 23, 40, 42, 50, 55, 56, 59, 63, 67) a **apalcilin** (44, 45). Všechny tyto deriváty mají široké spektrum účinku, více nebo méně vyjádřený antipseudomonádový účinek (zpravidla vždy silnější než u karbenicilinu, a to výrazně) a střední nebo vysokou vzdornost vůči různým typům penicilináz.

Určitou postranní vývojovou větví ampicilinu je parahydroxyderivát **amoxycilin** (7, 11, 13, 15, 19, 29, 30, 32, 36, 49, 52, 58, 60), analogického spektra, ale s vyšším baktericidním účinkem a příznivější farmakokinetikou. Podstatně nic zásadně nového nepřináší další deriváty této řady **epicilin** a **cyklacilin** (24, 27, 69). Poslední má vynikající perorální vstřebatelnost a o něco delší sérový poločas.

Zvláštní skupinu derivátů penicilinové řady tvoří **amidinopeniciliny**. Z nich kupříkladu **mecilinam** (1, 2, 25, 26, 30, 43, 47, 48, 57, 68) má vynikající účinek na řadu gramnegativních bacilů, s výjimkou *Serratia* a pseudomonád. Protože je perorálně vcelku nevstřebatelný, byl vyvinut jeho pivaloyloxymetyler **pivmecilinam** (26, 48, 66), který je ze střeva velmi dobře vstřebáván a v těle se rychle konvertuje na původní mecilinam.

Vývoj derivátů penicilinové řady není ještě zdaleka ukončen a můžeme se nadít řady překvapujících objevů. Zbývá nám naznačit náš současný názor na třídění penicilinových antibiotik a poté podat jejich základní charakteristiky v přehledných tabulkách.

Při vlastní interpretaci přihlíželi jsme i k některým údajům v monografiích Modra aj. (75), Krčméryho aj. (77), Garroda aj. (76). Značnou oporou i východiskem pro naši souhrnnou práci byla publikace Rolinsonova (73) z roku 1979. Přehled třídění derivátů penicilinové řady podává tab. 4, která vedle krátké skupinové charakteristiky uvádí generické názvy derivátů, jejich vstřebatelnost a orientační antibakteriální spektrum. K některým novějším deri-

vátům uvádíme detailnější údaje v textu. Podrobnější popis by přesáhl rozsah časopisecké práce. Protože starší deriváty mají charakteristiky uvedené v domácích časopisech a monografiích, zaměřili jsme se především na penicilíny novější.

Snaha po zlepšení vstřebávání ampicilinu ze střevního traktu vedla k vývinu již zmíněných esterů. Z nich pivaloyloxymetylerster čili **pivampicilin** se vstřebává podstatně lépe, asi ze 60 % podané dávky. Distribuce je obdobná jako u ampicilinu a po aplikaci per os je přes 99 % esteru při přechodu do krevního řečiště konvertováno zpět na ampicilin. Potrava příliš neomezuje vstřebávání pivampicilinu, který je špatně snášen na lačno.

Etalidylester ampicilinu **talampicilin** má ještě lepší vstřebatelnost ze zažívacího traktu než pivampicilin, vytváří po srovnatelných dávkách také o něco vyšší sérové hladiny, například po dávce 0,5 g vrcholové koncentrace přes 7 $\mu\text{g/ml}$. Žádné další zvláštní přednosti nemá.

Jakýmsi vrcholem esterové pyramidy je zatím etoxykarboxyloxyetylerster ampicilinu nazývaný **bacampicilin**. Má po srovnatelných dávkách výrazně vyšší koncentrace v krevním séru i tkáních než ampicilin, výraznější účinek in vivo a nižší CD_{50} . Po aplikaci 1 g per os pohybují se maximální sérové hladiny mezi 10,0–20,0 $\mu\text{g/ml}$, sérový poločas je podobný ampicilinu a odpovídá $t_{1/2} = 0,9$ h, distribuční volem je asi 25 %.

Parahydroxyanalog ampicilinu je odlišný od předchozí série esterů. Jde o nový derivát **amoxycilin**, který se nejen podstatně lépe vstřebává po orální aplikaci, ale vytváří v krevním séru dvakrát až třikrát vyšší hladiny oproti ampicilinu, ve větším množství se vylučuje do moči, má nižší MIC a vyšší baktericidní účinek ve srovnání s ampicilinovou řadou. Sérový poločas amoxycilinu je 71 minut, distribuční prostor přes 30 %. Po aplikaci 0,5 g per os vytvářejí se vrcholové sérové hladiny kolem 8,0 až 10,0 $\mu\text{g/ml}$ (u ampicilinu asi 5,5 $\mu\text{g/ml}$). Pomalá intravenózní aplikace 2 g amoxycilinu udržuje hladiny na úrovni kolem 85,0 $\mu\text{g/ml}$ (při dávce 2 g ampicilinu je po ukončení infúze koncentrace na úrovni asi 116,0 $\mu\text{g/ml}$, později však nižší). Vazba na bílkoviny je asi 20 %.

Aminocyklohexankarboxamidoderivát **cyklacilin** má spektrum účinku jako ampicilin, ale o něco slabší účinek. Vstřebatelnost per os je vysoká, vazba na bílkoviny asi 25 %. Určitou předností tohoto derivátu je zřetelně vyšší odolnost vůči penicilináze a výrazně vyšší špičkové hladiny v séru oproti ampicilinu. Samotný cyklacilin nemá velkou šanci na další život, ale v kombinaci například s amoxycilinem by mohl být výhodný, protože by zajistil vysoké počáteční hladiny, zatímco druhý derivát by zabezpečil delší trvání sérových hladin a razantnější účinek na mikroorganismy.

Vedle vcelku dobře známého karbenicilinu je karboxythienylmetylderivát **tikarcilin** několikrát účinnější, zvláště vůči kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, zčásti i kmenům *Enterobacter* spp., zatímco vůči *E. coli*, *Proteus* spp. a dalším G-tyčinkám je účinek zhruba srovnatelný. Nitrosvalová aplikace je někdy bolestivá a vede k málo účinným hladinám.

Nitrožilně podaný tikarcilin vytváří vyšší sérové hladiny se srovnatelně aplikovaným karbenicilinem. Nejvhodnější způsob je dvouhodinová infúze 3,5 g tikarcilinu každé 4 hodiny (u těžkých sepsí). Hladiny v séru jsou pak mezi 40–250 $\mu\text{g/ml}$ trvale. Poločas odpovídá 80 minutám.

Z nových penicilínů se širším spektrem účinku je zajímavý **mezlocilin** s výrazným působením na řadu gramnegativních bakterií včetně *Pseudomonas aeruginosa*, s určitým účinkem na anaeroby. Distribuce je relativně omezená — cca 15 %. Sérový poločas odpovídá 0,8 až 1,0 h, vazba na bílkoviny 50–60 %. Po nitrožilní aplikaci 1 g formou rychlé injekce jsou hladiny na úrovni 60–170 $\mu\text{g/ml}$, nitrosvalové podání 1 g vede k sérovému vrcholu kolem 33 $\mu\text{g/ml}$.

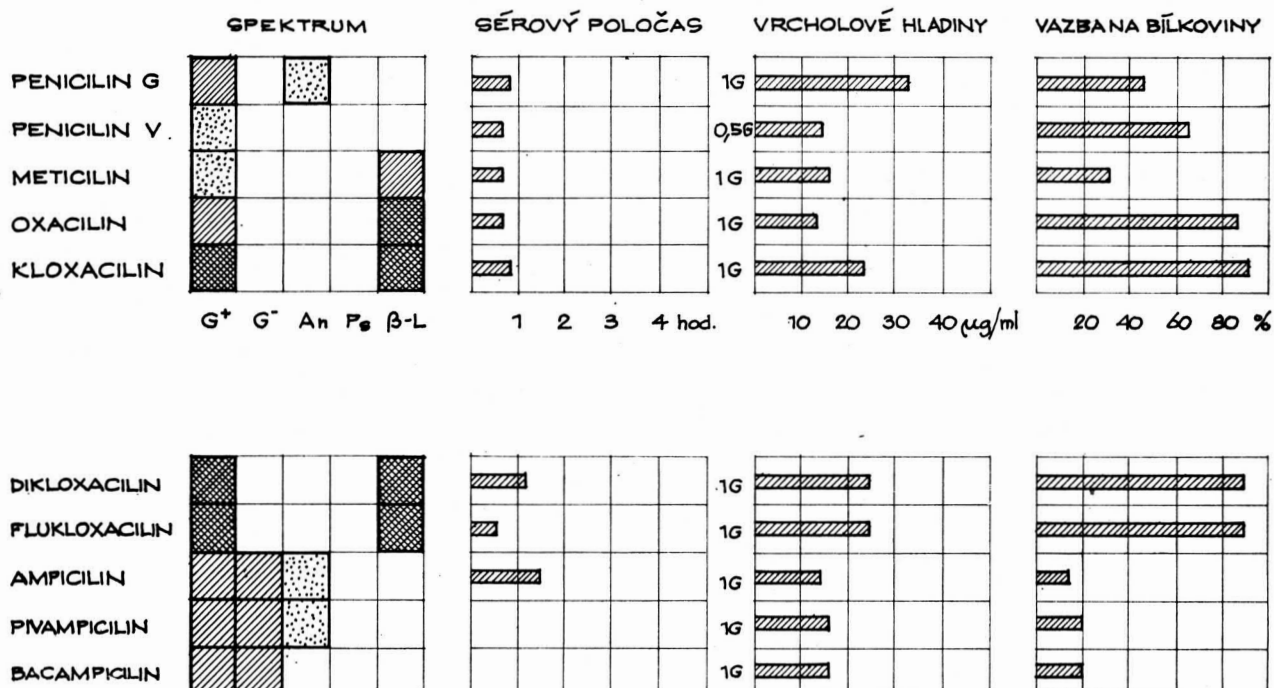
Blízce příbuzný ureidoderivát **azlocilin** má výraznější účinek na pseudomonády, dobrý na hemofily, gonokoky, anaerobní *Bacteroides* spp., slabší na ostatní enterobakterie a grampozitivní koky. Sérový poločas je udáván různě — mezi 0,5–0,9 h, distribuční volem kolem 18 %, vazba na bílkoviny 28–66 %. Nitrožilní aplikace 5 g vede ke špičkové hladině kolem 250 $\mu\text{g/ml}$, která je inhibiční pro více než 95 % kmenů *Pseudomonas aeruginosa*.

Piperazinylderivát **piperacilin** má velmi široké spektrum účinku zahrnující grampozitivní bakterie, gramnegativní bacily včetně klebsií, enterobakterů, pseudomonád a serratii, dále anaerobní mikroorganismy. Pro představu stupně účinnosti tohoto derivátu lze říci, že koncentrace 0,1 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje prakticky všechny hemolytické streptokoky, pneumokoky i hemofily. Koncentrace 6,3 $\mu\text{g/ml}$ téměř všechny kmeny *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Množství 25,0 $\mu\text{g/ml}$ stačí inhibovat přes 95 % kmenů *Pseudomonas aeruginosa*, a to i kmenů karbenicilin rezistentních. Poločas piperacilinu je 60–80 minut, vazba na bílkoviny asi 22 %, distribuční volem 30–40 %. Nitrosvalová aplikace 1 g vede ke špičkové hladině kolem 13–14 $\mu\text{g/ml}$. Totéž množství aplikované formou nitrožilního bolusu vytvoří vrchol kolem 70 $\mu\text{g/ml}$.

Hydroxynaftiridinkarboxamidoderivát **apalcilin** (PC-904) má rovněž široké spektrum zahrnující grampozitivní i gramnegativní bakterie, ale má slabší účinek na serratii, silný na pseudomonády, relativně vysokou vazbu na bílkoviny — více než 90 %. Účinek na pseudomonády se uplatňuje při MIC 0,78–3,12 $\mu\text{g/ml}$. U řady kmenů klebsií a pseudomonád je apalcilin zhruba 30 až 100krát účinnější než karbenicilin in vitro a jeho MIC se blíží nebo je dokonce nižší než u „silných“ aminoglykosidů (gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, sisomicin). Pokusy na zvířatech potvrdily 5–15krát vyšší účinnost apalcilinu ve srovnání s karbenicilinem. Určitým nedostatkem je to, že kmeny silně rezistentní na karbenicilin jsou málo citlivé nebo zcela vzdorné také vůči apalcilinu. Významný poznatek, že apalcilin je rezistentní vůči inducibilní beta-laktamáze pseudomonád. Z farmakologie zatím známe málo.

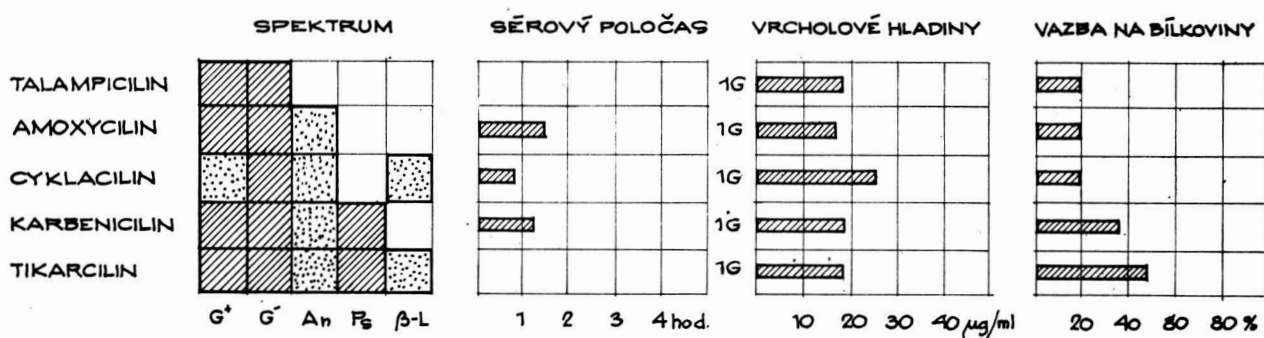
TABULKA č. 1

PŘEHLED ZÁKLADNÍCH CHARAKTERISTIK PENICILÍNŮ



TABULKA č. 2

PŘEHLED ZÁKLADNÍCH CHARAKTERISTIK PENICILÍNŮ

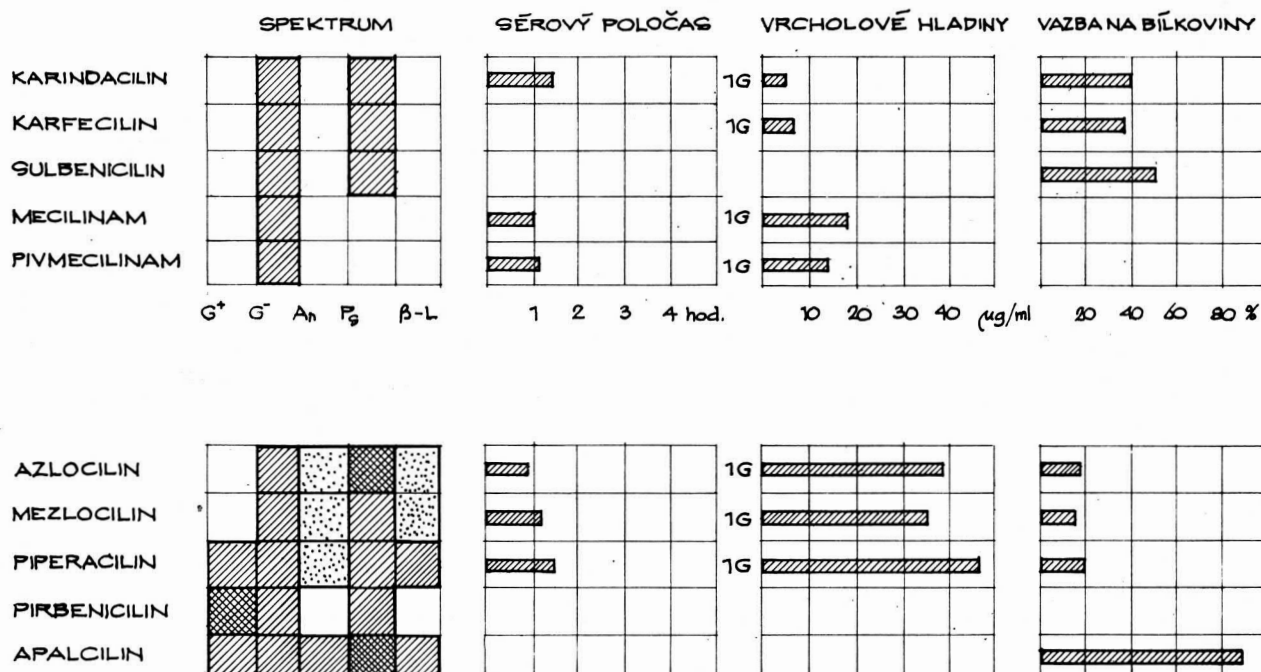


LEGENDA :

- NEÚČINNÝ, ÚČINEK NEZNÁMÝ - PLNĚ CITLIVÉ NA β-L
- SLABĚ ÚČINNÝ, PŘÍP. ČETNĚ REZIST. KMENY - ZVÝŠENÁ ODOLNOST β-L
- DOBRĚ ÚČINNÝ - ZNAČNÁ ODOLNOST NA β-L
- SILNĚ ÚČINNÝ, BAKTERICIDNÍ - ÚPLNÁ ODOLNOST NA β-L

TABULKA Č.3

PŘEHLED ZÁKLADNÍCH CHARAKTERISTIK PENICILÍNŮ



Další penicilínový derivát s relativně slabším účinkem než karbenicilin na některé enterobaktérie a s dobrým až vysokým účinkem na pseudomonády, část enterobakterů, *E. coli*, klebsiely i serratii je **pirbenicilin** (fenyldipridylformimidylpenicilin). Nedostatkem jeho efektu je silná inokulum dependence u gramnegativních bakterií. Na streptokoky, pneumokoky a stafylokoky (často i na kmeny PNC G rezistentní) účinkuje silně v nízkých koncentracích. Farmakokinetická data jsou zatím velmi omezená.

Ze speciální skupiny amidinopenicilinů je dnes vcelku dobře popsán **mecilinam** (6-beta-hydroxyazepinmetylenaminopenicilin). Do jeho spektra patří hlavně enterobaktérie, na které účinkuje baktericidně již při koncentracích 2–10 µg/ml, inhibičně při MIC 0,03–1,0 µg. Pokud je v testovací půdě obsaženo více solí, účinek mecilinamu se výrazně snižuje. Některé kmeny klebsiely a proteů jsou zcela rezistentní, stejně jako hemofily, grampozitivní koky a *Bacteroides* spp. Sérový poločas mecilinamu odpovídá asi 1 hodině. Nutnost podávání parenterální cestou vedla k vývoji pivaloylesteru **pivmecilinamu**, který je po aplikaci per os velmi dobře vstřebatelný. Půvab mecilinamu spočívá v možnosti kombinace s jinými penicilíny, případně cefalosporiny, protože mecilinam působí poněkud odlišným mechanismem účinku. Lze tak dosáhnout potencování účinku.

Informace o rozsahu účinnosti (spektru) jednotlivých penicilínových derivátů, jejich sérovém poločase, vrcholových sérových hladinách a vazbě na bílkoviny, vedle údajů o vzdornosti vůči beta-laktamáázám obsahují tab. 1–3. Údaje v těchto tabulkách nejsou zcela kompletní, ale jejich uspořádání dovozuje postupné doplňování novými informacemi.

Souhrn

Práce podává stručný přehled vývoje penicilínových antibiotik a autorskou koncepci současného třídění penicilínových derivátů, které jsou důsledně označovány generickým názvoslovím. Je podána jejich krátká charakteristika z hlediska antibakteriálního účinku, kinetiky v krevním séru, sérového poločasu, vazby na bílkoviny a vzdornosti vůči beta-laktamáázám.

Pro větší přehlednost jsou použity tabulky shrnující základní data a uspořádané tak, že je možné některé chybějící charakteristiky doplňovat, případně korigovat na základě novějších a přesnějších informací.

Celá práce má usnadnit rychlou orientaci v základních charakteristikách dnes již poměrně velmi rozsáhlé a stále se rozmnožující rodiny derivátů penicilínové řady antibiotik.

Literatura

1. Anderson, J. D. - Adams, M. A. - Barrington, J. C. - Spence, W. N. - Shepherd, C. A.: Comparison of the epidemiology of bacterial resistance to mecillinam and ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 10, 1976, s. 872–877.
2. Baltimore, R. S. - Klein, J. O. - Wilcox, C. - Finland, M.: Synergy of mecillinam (FL 1060) with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella*, with observations on combinations with other antibiotics and against other bacterial species. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 9, 1976, č. 4, s. 701–705.

Tab. 4

Přehled derivátů penicilínové řady a jejich charakteristiky

Skupina derivátů	Jednotlivé deriváty	Některé charakteristiky derivátů
Základní přirozené penicilíny	penicilín G penicilín K penicilín F penicilín X	pouze parenterálně vstřebatelný, úzké spektrum, baktericidní, netoxický
Perorální penicilíny	penicilín V feneticilin propicilin	nižší účinek, střední vstřebatelnost lepší vstřebávání výborné vstřebávání, vysoké hladiny
Protistafylokokové penicilíny s rezistencí vůči laktamázám (izoxazolylderiváty) postupně vyšší vazba na bílkoviny, vysoká rezistence na laktamázy	meticilin nafcilin oxacilin kloxacilin dikloxacilin flukloxacilin	slabší účinek než penicilín G, jen parent. podání, hl. na stafylokoky středně vstřebatelný per os, účinnější než předchozí, ale méně vzdorný vůči laktamázám účinnější než předchozí, dobře vstřebatelný, silný účinek na stafylokoky lépe se vstřebává výborně vstřebatelný, silnější účinek silně účinný, výborně vstřebatelný
Deriváty s širším spektrem účinku	ampicilin pivampicilin talampicilin bacampicilin	dobrý účinek na G+ bakterie a rozšířený na řadu G—bakterií, perorálně vstřebatelný konvertibilní estery ampicilinu s postupně lepší vstřebatelností per os, s vyššími hladinami i delším poločasem
Analogy ampicilinu s vyšším baktericidním účinkem	amoxycilin cyklacilin epicilin	má vyšší hladiny než ampicilin, lépe se vstřebává, více baktericidní vysoké hladiny, delší sérový poločas delší poločas, silnější účinek než ampicilin
Širokospektré deriváty s účinkem i na pseudomonády další deriváty se středním antipseudomonádovým účinkem	karbenicilin karindacilin karfecilin suncilin sulbenicilin	střední účinek na pseudomonády ve vysokých dávkách (řada rezist. kmenů), dobrý účinek na řadu anaerob. bakterií, nevstřebává se per os, vysoké dávky indanyl ester karbenicilinu, málo vstřebatelný per os, vhodný pouze u infekcí močového traktu lépe vstřebatelný fenyl ester karben., vhodný rovněž jen u močových infekcí
N-acyl-deriváty s širokým spektrem účinku a silným antipseudomonádovým účinkem (většinou parenterální)	tikarcilin mezlocilin azlocilin piperacilin apalcilin pirbenicilin	thienyl derivát s 1,5–6krát vyšším účinkem než karbenicilin, dobře účinkuje i na řadu anaerobních bakterií silný účinek na řadu gramnegativních bakterií, slabší na G+, střední účinek na pseudomonády další ureido derivát se silným účinkem na Pseudomonas aeruginosa, s užším spektrem účinku než mezlocilin široké spektrum účinku, vysoký baktericidní účinek, vysoký protipseudomonádový účinek, střední proti anaerobům analogické charakteristiky jako předchozí, vysoká vazba na bílkoviny velmi široké spektrum účinku, vysoká baktericidita
AMIDINO – deriváty	mecilinam pivmecilinam	vynikající účinek na gramnegativní bakterie (ne na pseudomonády), nevstřebatelný per os, odlišný mechanismus účinku proti ostatním penicilinům ester předchozího, dobře vstřebatelný per os, snadno konvertibilní na původní mecilinam po průchodu střevní stěnou

3. Batra, V. K. - Morrison, J. A. - Lasseter, K. C. - Joy, V. A.: Piperacillin kinetics. *Clin. Pharm. Exp. Ther.*, 26, 1979, s. 41—53.
4. Bergan, T.: Pharmacokinetics of mezlocillin in healthy volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 800—806.
5. Bergan, T.: Pharmacokinetic comparison of oral bacampicillin and parenteral ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 971—974.
6. Bergan, T. - Brodwall, E. K. - Wiik-Larsen, E.: Mezlocillin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal functions. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 651—654.
7. Bodey, G. P. - Nance, J.: Amoxycillin in vitro and pharmacological studies. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1, 1972, s. 358—362.
8. Bodey, G. P. - Pan, T.: Mezlocillin in vitro studies of a new broadspectrum penicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 11, 1977, s. 74—79.
9. Bodey, G. P. - Rodriguez, V. - Weaver, S.: Pirbenicillin a new semisynthetic penicillin with broad-spectrum activity. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 9, 1976, č. 4, s. 668—674.
10. Bodin, N. O. - Ekström, B. - Forsgren, U. aj.: Bacampicillin a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 8, 1975, č. 5, s. 518—525.
11. Brogden, R. N. - Speight, T. M. - Avery, G. S.: Amoxycillin, a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 9, 1975, s. 88—140.
12. Clayton, J. P. - Cole, M. - Elson, S. W. - Ferres, H.: BRL 8988 (talampicillin), a well-absorbed oral form of ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 5, 1974, s. 670—671.
13. Clumeck, N. - Thys, J. P. - Wanhoof, R. - Wanderlinden, M. P. - Butzler, J. P. - Yourassowsky, E.: Amoxycillin entry into human cerebrospinal fluid: comparison with ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 531—532.
14. Coppens, L. - Klastersky, J.: Comparative study of anti-Pseudomonas activity of azlocillin, mezlocillin and ticarcillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 396—399.
15. Croydon, E. A. P. - Sutherland, R.: Alfa-amino-para-hydroxybenzyl penicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: absorption and excretion in man. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1970, s. 427—430.
16. Dickinson, G. M. - Cleary, T. J. - Hoffman, T. A.: Comparative evaluation of piperacillin in vitro. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 919—921.
17. Eickhoff, T. C. - Kislak, J. V. - Finland, M.: Sodium ampicillin absorption and excretion of intramuscular and intravenous doses in normal young man. *Am. J. Med. Sci.*, 70, 1965, s. 163—171.
18. Ellis, C. J. - Geddes, A. M. - Davey, P. G.: Mezlocillin and azlocillin, an evaluation of two new beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 1979, s. 517—525.
19. Eshelman, F. N. - Spyker, D. A.: Pharmacokinetic of amoxycillin and ampicillin: crossover study of the effect of food. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 539—543.
20. Evans, M. A. L. - Wilson, P. - Leung, T. - Williams, J. D.: Pharmacokinetics of piperacillin following intravenous administration. *J. Antimicrob. Chemother.*, 4, 1978, s. 255—261.
21. Fliegel, P. - Becker, K.: Pharmacokinetics of azlocillin in persons with normal and impaired renal functions. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 288—291.
22. Foltz, E. L. - West, J. V. - Breslow, I. H. - Wallick, H.: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1970, s. 442—454.
23. Fu, K. P. - Neu, H. C.: Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 358—367.
24. Gold, J. A. - Hegarty, C. P. - Dietch, M. W. - Walker, B. R.: Double-blind clinical trials of oral cyclocillin and ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 55—58.
25. Greenwood, D. - O'Grady, F.: FL 1060 a new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Pathol.*, 26, 1973, s. 1—6.
26. Grunberg, E. - Cleeland, R. - Beskid, G. - De Lorenzo, W. F.: In vivo synergy between 6-beta aminidopenicilanic acid derivatives and other antibiotics. *Antimicrob. Chemother.*, 9, 1976, č. 4, s. 589—594.
27. Hertz, C. G.: The low incidence of side effects with cyclocillin. *Arzneim. Forsch.*, 25, 1973, s. 151—156.
28. Hultberg, R. E. - Backelin, B.: Studies of the absorption of pivampicillin and ampicillin. *Scand. J. Infect. Dis.*, 4, 1972, s. 149—153.
29. Humbert, G. - Spyker, D. A. - Fillastre, J. P. - Leroy, A.: Pharmacokinetics of amoxycillin: dosage nomogram for patients with impaired renal function. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, č. 1, s. 28—33.
30. Chattopadhyay, B. - Hall, I.: In vitro combination of mecillinam with cephadrine or amoxycillin for organisms resistant to single agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 1979, s. 549—553.
31. Jordan, M. C. - Maine, J. B. de - Kirby, W. M. M.: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1970, s. 431—437.
32. Kirby, W. M. M. - Gordon, R. C. - Regamey, C.: The pharmacology of orally administered amoxycillin and ampicillin. *J. Infect. Dis.*, 129, 1974, s. 154—155.
33. Kirby, W. M. M. - Kind, A. C.: Clinical pharmacology of ampicillin and hetacillin. *Ann. Y. Acad. Sci.*, 154, 1967, s. 291—297.
34. Knudsen, E. T. - Rolinson, G. N. - Sutherland, N.: Carbenicillin a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Br. Med. J.*, 3, 1967, s. 75—78.
35. König, A. G. aj.: Azlocillin a new penicillin. *Infection*, 5, 1977, s. 170—182.
36. Little, P. J. - Peddie, B. A.: Absorption and excretion of amoxycillin and pivampicillin, two new semisynthetic penicillins. *Med. J. Aust.*, 2, 1974, s. 598—600.
37. Lode, H. - Niestrath, U. - Köppe, P. - Langmack, H.: Azlocillin und Mezlocillin, zwei neue semisynthetische Acylureidopenicilline. *Infection*, 5, 1977, s. 163 až 169.
38. Loo, J. C. - Foltz, E. L. - Wallick, H. - Kwan, K. C.: Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 1974, s. 35—43.
39. Lopez, C. E. aj.: Pirbenicillin comparison with carbenicillin and BL-P1654, alone and with gentamicin, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 11, 1977, s. 441—448.
40. Malow, J. B. - Zimelis, V. M. - Pahlavanzadeh, H. - White, G. V. - Panwalker, A. P. - Jackson, G. G.: Comparative in vitro activity of Bay k 49999 and piperacillin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 1979, s. 407—412.
41. Modr, Z. - Dvořáček, K.: Pharmacokinetics of carbenicillin. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 2 suppl. 5, 1969, s. 21—28.
42. Monif, G. R. - Clark, P. R. - Shuster, J. J. - Baer, H.: Susceptibility of the anaerobic bacteria, group D streptococci, Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* to semisynthetic penicillins: carbenicillin, piperacillin, ticarcillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 643—649.
43. Neu, H. C.: Mecillinam a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gram-negative bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 9, 1976, s. 793—799.
44. Noguchi, H. - Eda, Y. - Tobiki, H. - Nakagome, T. - Ko-

- matsu, T.: PC-904, a novel broad-spectrum semi-synthetic penicillin with marked antipseudomonal activity, microbiological evaluation. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 9, 1976, s. 262—273.
45. Noguchi, H. - Kubo, M. - Mitsuhashi, S.: Antibacterial activity of apalcillin (PC-904) against gram-negative bacilli, especially ampicillin, carbenicillin, and gentamicin resistant clinical isolates. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 754—762.
46. Pancoast, S. J. - Neu, H. C.: Kinetics of mezlocillin and carbenicillin *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24, 1978, 108—116.
47. Park, J. T. - Burman, L.: FL-1060 a new penicillin with a unique mode of action. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 51, 1973, s. 863—868.
48. Roholt, K. - Nielsen, B. - Kristensen, E.: Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy*, 21, 1975, s. 146—166.
49. Rudoy, R. C. aj.: Pharmacokinetics of intravenous amoxycillin in pediatric patients. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 628—629.
50. Shah, P. P. - Briedis - Robson, H. G. - Conterato, J. P.: In vitro activity of piperacillin compared with that of carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalotin and cefamandole against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 346—350.
51. Shiobara, Y. A. aj.: Phtalidyl D-alfa aminobenzylpenicillate hydrochloride (PC 183), a new orally active ampicillin ester. *J. Antibiot.*, 27, 1974, s. 665 až 673.
52. Sjövall, J. - Magni, L. - Bergan, T.: Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of ampicillin, pivampicillin and amoxycillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 90—96.
53. Stewart, D. - Bodey, G. P.: Azlocillin in viro studies a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 11, 1977, s. 865—870.
54. Tan, J. S. - Salstrom, S. J.: Bacampicillin, ampicillin, cephalotin, and cephradine levels in human blood and interstitial fluid. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 510—512.
55. Thadepalli, H. - Roy, I. - Bach, V. T. - Webb, T.: In vitro activity of mezlocillin and its related compounds against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 487—490.
56. Tjandaramaga, T. B. aj.: Piperacillin human pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 829—837.
57. Tybring, L.: Mecillinam (FL-1060), a 6-beta-amidinopenicillanic acid derivative in vitro evaluation. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 8, 1975, s. 266—270.
58. Verbist, L.: Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, talampicillin, and amoxycillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 10, 1976, s. 173—175.
59. Verbist, L.: Comparison of the activities of the new ureidopenicillins piperacillin, mezlocillin, azlocillin, and Bay k 4999 against gram-negative organisms. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 115—119.
60. Vitti, T. G. - Gurwith, G. M. - Ronald, A. R.: Pharmacologic studies of amoxycillin in nonfasting adults. *J. Infect. Dis.*, 129, 1974, s. 149—153.
61. Dehne, W. von - Godfredsen, W. O. - Roholt, K. - Tybring, L.: Pivampicillin a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1970, s. 431 až 437.
62. Wirth, K. - Schomerus, M. - Hengstmann, J. H.: Zur Pharmakokinetik von Azlocillin, einem neuen halb-synthetischen Breitsspectrumantibiotikum. *Infection*, 4, 1976, s. 25—30.
63. Wise, R. - Cadge, B. - Gillet, A. P. - Bhamjee, A. - Livingston, R. - Welling, P. G. - Thornill, G. P.: Pharmacokinetics of Bay k 4999, a new broad spectrum penicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 670 až 673.
64. Wise, R. - Gillett, A. P. - Adreus, J. M. - Bedford, K. A.: Activity of azlocillin and mezlocillin against gram-negative organisms: comparison with other penicillins. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 559 až 565.
65. Wise, R. - Reeves, D. S.: Clinical and laboratory investigations on ticarcillin an antipseudomonal antibiotic. *Chemotherapy (Basel)*, 20, 1974, s. 45—51.
66. Wise, R. - Reeves, D. S. - Symonds, J. M. - Wilkinson, P. J.: A clinical investigation of pivampicillin a novel beta-lactam antibiotic, in the treatment of urinary tract infection. *Chemotherapy*, 22, 1976, s. 335 až 339.
67. Francke, E. L. - Appel, G. B. - Neu, H. C.: Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 788—791.
68. Lund, F. - Tybring, L.: 6-beta-amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nature (London) New Biol.*, 236, 1972, s. 135—137.
69. Warren, G. H. - Roseman, S. B. - Stone, J. L. - Yurchenko, J. A.: The microbiology of cyclacillin—a review and new developments. *Arzneim. Forsch.*, 25, 1973, s. 14—36.
70. Batchelor, F. R. - Doyle, F. P. - Nayler, J. H. - Rolinson, G. N.: Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. *Nature*, 183, 1959, s. 257—258.
71. Behrens, O. K. - Corse, J. - Edwards, J. P. - Garrison, L. - Jones, R. G. - Soper, Q. F. - Abeele, F. R. van - Whitehead, C. W.: Biosynthesis of penicillin. IV. New crystalline biosynthetic penicillins. *J. Biol. Chem.*, 175, 1948, s. 793—809.
72. Brandl, E. - Margreiter, H.: Ein Säurestabiles biosynthetisches Penizillin. *Österr. Chem. Ztg.*, 55, 1954, s. 11.
73. Rolinson, G. N.: 6-APA and the development of the beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 1979, s. 7—14.
74. Sutherland, R. - Rolinson, O. P. W.: Laboratory and pharmacological studies in man with hetacillin and ampicillin. *Brit. Med. J.*, 1967, s. 804—808.
75. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: Antibiotika a jejich léčivé formy. Praha, SZdN 1969.
76. Garrod, L. P. - Lambert, H. P. - O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. Edinburgh, Churchill Livingstone 1973.
77. Krčméry, V. - Výmola, F. - Vacek, V.: Rezistencia na antibiotiká v teórii a klinickej praxi. Bratislava, Osveta 1974.
- Klíčová slova: Penicilínová antibiotika; Rozdělení; Charakteristiky.