



ANTIBIOOTIKUMID

1989

TARTU RIIKLIK ÜLIKOOL
Farmakoloogia kateeder

ANTIBIOOTIKUMID

Metoodiline abimaterjal arstiteaduskonna
III-V kursuse üliõpilastele

Koostanud Lembit Allikmets

TARTU 1989

Kinnitatud arstiteaduskonna nõukogus 28. juunil 1988.a.

АНТИБИОТИКИ.

Методический материал для студентов III-V курсов
медицинского факультета.

Составитель Лембит Аликметс.

На эстонском языке.

Тартуский государственный университет,
ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Лемкооли, 18.

Vastutav toimetaja L. Nurgand.

Korrektor L. Jago.

Paljundamisele antud 16.01.1989.

MB 01310.

Formaat 60x84/16.

Rotatoripaber.

Masinakiri. Rotaprint.

Tingtrükipoogmaid 6,28.

Arvestuspoogmaid 5,82. Trükipoogmaid 6,75.

Trükiarv 1500.

Sall. nr. 1109.

Kind 20 kop.

Trütrukikeda. ENSV, 202400 Tartu, Tiigi t. 78.

1. SISSEJUHATUS

Antibiootikumideks nimetatakse mikroobide, seente, loomsete ja taimsete organismide poolt produtseeritavaid aineid, millel on tugev antibakteriaalne või antimükoosiline, osaliselt ka viirus- ja kasvajavastane toime. Termin "antibiootikum" pakkus välja A. Waksman 1942. a. Antibioos on looduses laialt levinud, evolutsiooniliselt organismide elulusvõitluses väljakujunenud liigi keemilise kaitse süsteem.

Antibioosi uurimise ajalukku on läinud paljud suured infektsionistid ja bakterioloogid. L. Pasteur näitas, et mõned bakterite tüved takistavad siberi katku tekitavate baktillide kasvu, I. Metšnikov võttis roiskbakterite hävitamiseks kasutusele laktobaktillide preparaate. B. Tokin juhtis 20. aastatel tähelepanu taimedes sisalduvate fütontsiidide baktereid hävitavale toimetele. Terapeutiliselt toimelt kuuluvad antibiootikumid etioloogiliste ainete rühma. Antibiootikumid on keemiliselt struktuurilt, toimespektrilt ja füsioloogiliste omaduste poolest väga erisugused. Väga erinevad on antibiootikumid ka oma toksilisuselt kõrgematele loomadele, sealhulgas haigele inimesele. Meditsiinis kasutatakse antibiootikume põhiliselt patogeensete mikroorganismide, sealhulgas seente poolt esilekutsutud haiguste raviks või profülaktikaks. Vähesel määral on nad leidnud rakendust ka tsütostaatilises kasvajavastases teraapias.

Erinevalt farmakodünaamilistest ravimitest, mis mõjustavad haige organismi talitlust, kuuluvad antibiootikumid kemoterapeutikumide rühma, mis peaksid avaldama pärssivat toimet elusatele haigustekitajatele ja oluliselt mitte mõjustama haige inim- (loom-) organismi funktsioone. Peale antibiootikumide kuuluvad kemoterapeutikumide hulka sulfanilamiidid, viirusvastased, kasvajavastased, desinfitseerivad ja antiseptilised ained, nagliussivastased ja insektitsiidid vahendid ning paljud rühmad keemilisi ühendeid, mis on spetsiifiliste ravimitena kasutusel, näiteks tuberkuloosi, lepra,

süüfilise, malaaria ning algloomade põhjustatud haiguste vastu.

Ideaalne antibiootikum peab olema valikulise tugeva antibakteriaalse toimega ja terapeutilistes annustes haigele organismile kahjutu. Siiski pole paljud antibiootikumid ideaalsed kemoterapeutikumid ja avaldavad ka terapeutilistes antibakteriaalsetes annustes toksilisi kõrvaltoimeid, muudavad immuunsüsteemi talitlust või kutsuvad esile düsbakterioosi. Valikulise bakteriostaatilise ja bakteritsiidse toime ning väga madala toksilisuse poolest on ideaalse ühendi nõuetele kõige lähemal bensüülpenitsilliin. See pärsib strepto- ja stafülokokkide mõnede tüvede kasvu juba kontsentratsioonis 1 : 600 000 000, samal ajal kui vererakkude (nt. leukotsüütide) kahjustus tekib alles kontsentratsioonis 1 : 100, letaalne doos pole täpselt määratav. Käesoleval ajal on maailmas kasutusel ligi 100 antibiootilise aktiivsusega orgaanilist keemilist ühendit.

Enamik antibiootikume avaldab ainult bakteriostaatilist toimet, st. kasutatavates kontsentratsioonides pärsivad mikroobirakkude paljunemist, nõrgestavad nende elutegevust, kuid otseselt ei hävita neid. Seega on antibiootikumi efektiivsuse aluseks mitte ainult bakteriostaatiline toime, vaid ka organismi aktiivne kaitsereaktsioon - fagotsütoos. Kui puuduvad leukotsüüdid ja immuunsüsteem on tugevalt pärsitud, pole bakteriostaatiliste antibiootikumidega võimalik nakkustekitajat hävitada. Mõned antibiootikumid avaldavad kõrgemates kontsentratsioonides lisaks bakteriostaatilisele ka bakteritsiidset toimet, mis leiab terapeutilist rakendust (penitsilliinid, tsefalosporiinid, streptomütsiinid, gentamütsiin, polümüksiinid, kanamütsiin, paikselt kasutatuna ka neo- ja monomütsiin). Kui organismi kaitseljõud on nõrgestatud, tuleb püüda rakendada eelkõige bakteritsiidse toimega antibiootikume.

Antibiootikumid-makroliidid (erütromütsiin, oleandomütsiin), laia toimespektriga levomütsiin ja tetratsükliinid, novobiotsiin, linkomütsiin jt. on seevastu ainult bakteriostaatilise toimega ning kontsentratsiooni suurenemine veresplasmas ei kiirenda terapeutilist toimet, vaid suurendab ai-

nult toksilisust.

Toimemehhanismi järgi jaotatakse antibiootikumide:

a) mikroobiraku seina sünteesi inhibeerivateks ühenditeks (penitsilliinid, tsefalosporiinid, tsükloseriin, ristomütsiin, vankomütsiin, batsitratsiin);

b) mikroobiraku tsütoplasmamembraani omadusi muutvad ühendid, mis kahjustavad rakkude ainevahetust, mõjustades ainevahetuseks vajalike ainete ja ainevahetusproduktide läbivust membraanist (polümüksiinid, kolistiin, aminoglükosiidid, polüeenstruktuuriga seenevastased antibiootikumid: nüstatiin, amfoteritsiin, gramitsidiin, griseofulviin jt.);

c) mikroobiraku ribosoomivalgu sünteesi inhibeerivad antibiootikumid (levomütsetiin, tetratsükliinid, aminoglükosiidid, erütromütsiin, oleandomütsiin, gentamütsiin, klindemütsiin jt.);

d) nukleiinhapete sünteesi inhibeerivad antibiootikumid (aktinomütsiin-D, mitomütsiin, daunomütsiin, bleomütsiin, griseofulviin, mitmed sünteetilised viirusvastased ühendid: idoksuridiin, metisason, tsütarabiin jt., uroantiseptikumid nalidiksiinhape, oksoliinhape jt.).

Viimane rühm antibiootikumide - nukleiinhapete sünteesi inhibeerivad - on kõige toksilisemad kasutatavatest, kuna pärssivad ka makroorganismi rakkudes nukleiinhapete sünteesi. Selle tõttu kasutatakse neid vähe, põhiliselt kasvajakasvatuste vahenditena või lokaalselt (viirus- ja uroinfektsioonide korral) või molekulaarbioloogilises uurimistöös analüsimaks nukleiinhapete struktuuri ja sünteesi mehhanisme.

Antibiootikumide jaotus toimemehhanismi järgi ei kõnele veel täpselt nende toimespektrist, küll aga võimalikust toksilisusest, bakteritsiidsest või ainult bakteriostaatilisest toimest.

Toimespektri järgi võib antibiootikumid jagada järgmistesse rühmadesse:

a) põhiliselt grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid;

b) põhiliselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse, osaliselt ka happekindlatesse mikobakteritesse toimivad antibiootikumid;

- c) laia toimespektriga nii grampositiivsesse kui gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid;
- d) põhiliselt seentesse toimivad antibiootikumid;
- e) kasvajavastased antibiootikumid.

Sellest klassifikatsioonist jäävad välja viirusvastased antibiootikumid, kuna praktiliseks kasutuseks neid seni lihtsalt veel ei ole, samuti üksikud erinakkuste korral kasutatavad, põhiliselt sünteetilised ühendid.

Antibiootikume saadakse suurel määral biotehnoloogiliste menetlustega vastavatest seene- või mikroobikultuuridest. Ka nn. poolsünteetiliste antibiootikumide (enamik penitsilliine, tsefalosporiine, tetratsükliine jt.) tootmisel kasutatakse esimeses faasis keemilise põhistruktuuri loomiseks biotehnoloogilist protsessi. On ka puhtsünteetilisi antibiootikume ja sünteetilisi looduslikke ühendeid, millede keemiline süntees on odavam kui biotehnoloogiline tootmisprotsess (nt. levomütsetiin, tsükloseriin).

Antibiootikumide annuseid määratakse nii kaaluliselt kui ka toimeühikutes. Suure osa antibiootikumide 1 TÜ = 1 µg, seega 1 000 000 TÜ = 1,0 g. On erandeid, näiteks bensüülpenitsilliinnaatriumi 1 TÜ = 0,6 µg. Järjest rohkem on üle mindud kaaluühikutele.

2. MIKROOBIVASTASED ANTIBIOOTIKUMID

2.1. Peamiselt grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

2.1.1. Penitsilliinid

Penitsilliinide rühma kuulub praegu suur hulk aineid, millest osa on biosünteetilised, osa aga poolsünteetilised või sünteetilised, saadud 6-aminopenitsillaanhappe aminorühma vesiniku asendamisel mitmesuguste radikaalidega (tabel 1).

Looduslikke penitsilliine produtseerivad mitmed rohelise hallitusseene - penitsilliumi liigid (Penicillium notatum, Penicillium crustosum, Penicillium chrysogenum). Põhjalikumalt tegi Penicillium notatum'i antibioosi stafülo- ja streptokokkide suhtes kindlaks A. Fleming juba 1928. a. Esimesed

preparaadid osutusid ebapuhasteks, toksilisteks. Kasutamiskõlbliku bensüülpenitsilliini said 1940. a. A. Fleming, H.W. Florey ja E.B. Chain. Nõukogude Liidus sai kristallilise bensüülpenitsilliini Penicillium crustosum'i kultuurist Z. Jermoljeva 1942. a., 1943-44 rakendati seda praktikas. Penitsilliinid sisaldavad tiasolidiintsükli ja β -laktaamtuumi, mis koosneb dimetüülsüsteiinist ja atsetüülseriinist ning viimasega ühenduses oleva vabast aminorühmaga (tabel 1). Penitsilliumi liigid produtseerivad mitut penitsilliini:

1) bensüülpenitsilliin (ligi 90 % üldproduktioonist) on suhteliselt püsiv ja väga kõrge antibakteriaalse aktiivsusega;

2) pentenüülpenitsilliin, mis on nõrga bakteriostaatilise toimega ja vähepüsiv;

3) oksübensüülpenitsilliin, põhiliselt streptokokkidesse bakteriostaatiliselt toimiv ja vähepüsiv;

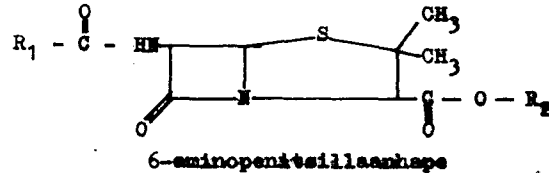
4) heptüülpenitsilliin, millel samuti kiire lammutumise tõttu organismis praktilist tähtsust ei ole. Viimase 15 - 20 a. jooksul on avastatud veel mõned looduslikud penitsilliinid, aga jäänud praktilise tähelepanuta. Miorütmteetiline on veel praktikas kasutatav happekindel fenoksumetüülpenitsilliin, mis saadakse Penicillium chrysogenum'i kultuurist, lisades sinna fenoksüüädikhapet.

Kõik penitsilliinid on orgaanilised happed ja moodustavad kergesti sooli leelismetallidega (Na, K) ja komplekse aluseliste orgaaniliste ühenditega (novokain, dibensüületüleendiamiin jt.). Viimased - novocillinum ja bicillinum-1 on depoopreparaadid (jn. 1).

Süntetiliste (poolsüntetiliste) penitsilliinide hulka kuuluvad ühendid, mis saadakse penitsilliumi kultuurist või süntetiliselt toodetava 6-aminopenitsillaanhappe vaba aminorühma vesiniku asendamisel mitmesuguste radikaalidega (tabel 1). Bioloogilise aktiivsuse määrab 6-aminopenitsillaanhappe struktuuri intaktsus. Kui selle β -laktaamtuumi lagundavad ensümaatiliselt mikroobide β -laktamaasid (penitsillinaasid), kaotab ühend antibakteriaalse toime. Olenevalt radikaalist muutuvad preparaatide mõned farmakokineetilised omadused (happekindlus, lõhustuvus penitsillinaaside poolt),

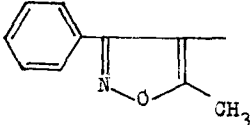
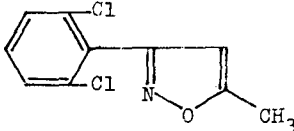
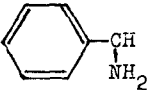
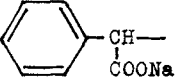
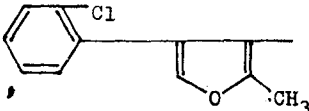
Tabel 1

Penitsilliinide keemiline struktuur ja preparaadid



R ₁	R ₂	Keemiline nimetus	Rahvusvaheline nimetus
	-Na -K	<u>Benzylpenicillinum-natrium</u> s. -kalium	<u>Benzylpenicillinum G</u>
	-H	<u>Phenoxymethylpenicillinum</u>	<u>Penicillinum-V</u>
	-H	<u>Phenoxyethylpenicillinum</u>	<u>Penethicillinum</u>
	-Na	<u>Dimethoxyphenylpenicillinum</u> <u>-natrium</u>	<u>Methicillinum-natrium</u>

T a b e l 1 (järg)

R ₁	R ₂	Keemiline nimetus	Rahvusvaheline nimetus
	-Na	<u>5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazoly-penicillinum</u>	<u>Oxacillinum-natrium</u>
	-Na	<u>5-Methyl-2,6-dichlorphenyl-4-isoxazolympenicillinum</u>	<u>Dicloxacillinum-natrium</u>
	-H -Na	<u>Alfa-aminobenzylpenicillinum</u>	<u>Ampicillinum,</u> <u>Ampicillinum-natrium</u>
	-Na	<u>Alfa-Karboxybenzylpenicillinum</u>	<u>Carbencillinum-dinatrium</u>
	-Na	<u>5-Methyl-3-O-chlorphenyl-4-isoxazolympenicillinum</u>	<u>Cloxacillinum-natrium</u>

mis määravad mõneti ka antibakteriaalse toimespektri.

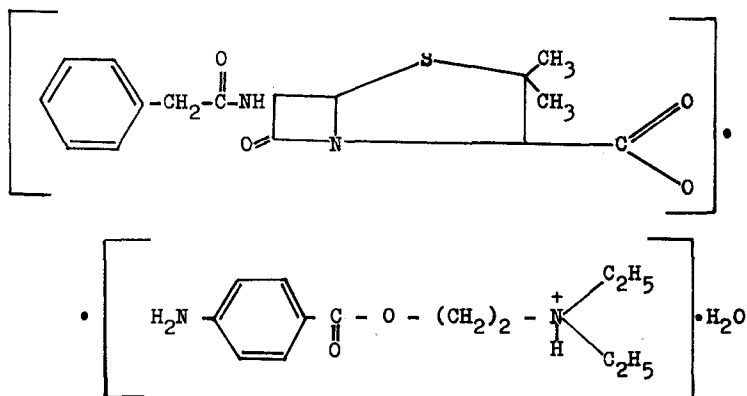
Tabelis on toodud tähtsamad praegu meil kasutusel olevad penitsilliinipreparaadid. Lisaks märgitud penitsilliinidele on viimasel ajal mõnes riigis rakendatud veel teisi sünteetilisi penitsilliine, põhiliselt laiema toimespektriga või depoopreparaate: megatsilliin (klemisool-bensüülpenitsilliin), tsüklatsilliin, epitsilliin jt. Kasutusel on ka kombineeritud penitsilliinipreparaadid.

B i t s i l l i i n - 3 (Bicillinum-3), mis koosneb võrdsetest osadest bensüülpenitsilliini naatriumi- (kaaliumi-) soolast, bensüülpenitsilliini novokaiinisoolast ja bensüülpenitsilliini N,N'-dibensüületüleendiamiinisoolast (bitsilliin-1). Ampullides on kokku kas 300 000, 600 000, 900 000 või 1 200 000 TÜ bensüülpenitsilliini. Suspensiooni lihasesse manustamise järel komplekssooladest vabaneva bensüülpenitsilliini toimiv kontsentratsioon püsib veres 10 - 14 päeva.

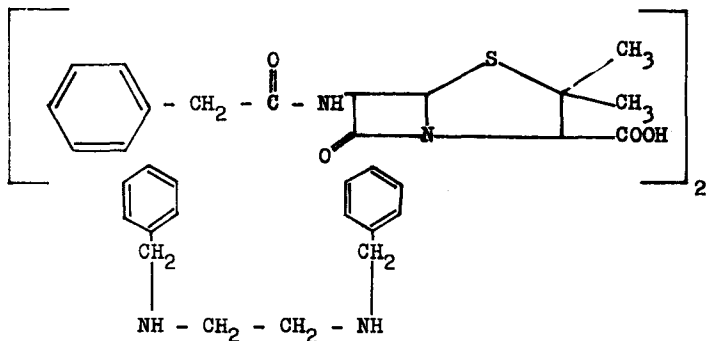
B i t s i l l i i n - 5 (Bicillinum-5), mis sisaldab ühe osa bensüülpenitsilliini novokaiinisoola (300 000 TÜ) ja 4 osa bensüülpenitsilliini N,N'-dibensüületüleendiamiinisoola (bitsilliin-1, 1 200 000 TÜ), seega ampullis kokku 1 500 000 TÜ bensüülpenitsilliini. Bitsilliin-1 toimeaine aeglase vabanemise tõttu püsib bensüülpenitsilliini terapeutiline kontsentratsioon organismis 3 - 4 nädalat.

Farmakokineetika. Lüofiliseeritult (kuivainena) ampullides säilivad penitsilliinid kaua, lahustatuna aga lagunevad kiiresti, kaotavad aktiivsuse 20 °C juures 12 - 24 tunniga. Selle tõttu valmistatakse lahused ex tempore. Suur osa penitsilliine on tundlikud kõrge temperatuuri, alkoholi, hapete, aluste, raskmetallide soolade, glütseriini, fenooli, formalini jne. suhtes ning nendega kokku puutudes lagunevad kergesti. Kõik oksüdeerivad ained lammutavad penitsilliine. Suhteliselt happekindlamad on fenoksümetüülpenitsilliin, fenoksüetüülpenitsilliin, oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsilliin ja ampitsilliini preparaadid ning selle tõttu kasutatavad ka enteralselt (nad ei lammutu mao happelises keskkonnas) (tabel 2).

Vastupidi viimastele on bensüülpenitsilliini soolad metitsilliin, karbenitsilliin ja naftsilliin kasutatavad ai-



Bensüülpenitsilliini novokainisool
Benzylpenicillinum-novocainum



Bitsilliin-1 e. bensüülpenitsilliini sool dibensüületüleen-
 diamiiniga.

Bicillinum-1 s. Benzathini Benzylpenicillinum

Joonis 1. Depopenitsilliinid

nult parenteraalselt - lihasesse või veeni. Happekindlate penitsilliinide naatriumisooli manustatakse samuti parenteraalselt. Depoopenitsilliinide suspensioone (novotsilliin, bitsilliin-1, -3, -5) võib manustada ainult lihasesse. Penitsilliinide peakse kudesid ärritava toime tõttu on injektsioonid valulikud, naha alla manustamine põhjustab nekroosi, kõrge kontsentratsiooniga lahuse veeni süstimine flebiiti. lihasesse süstimisel esineva valu vähendamiseks lahustatakse penitsilliine (ka paljusid teisi antibiootikume) novokaiinilahuses. Ekslik on arvamus, et novokaiinilahus pikendab penitsilliini püsimist organismis. Lahuses bensüülpenitsilliini naatriumi- või kaaliumisool novokaiiniga komplekssoola ei moodusta ja bensüülpenitsilliini imendumine ei aeglustu. Suspensioonina manustatud novotsilliin (bensüülpenitsilliini novokaiinisool) dissotsieerub aeglaselt ning aeglasema imendumise tõttu püsib kontsentratsioon veres kauem (10 - 14 t) terapeutilisel tasemel. Penitsilliinid imenduvad ka terve naha kaudu ja eriti limaskestadelt. Penitsilliinide lokaalsel limaskestadele ordineerimisel tuleb alati arvestada üldtoimega. Lihasest imenduvad bensüülpenitsilliini, metitsilliini, karbenitsilliini, ampitsilliini, oksatsilliini jt. naatriumi- (kaaliumi-) soolad kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 15 - 20 min jooksul, mille järel see kiiresti langeb. Happekindlate fenoksümetüülpenitsilliini, ampitsilliini, oksatsilliini jt. enteraalsel manustamisel imendub manustatud annusest ainult 30 - 50 %. Kui neid manustada söögiajal, väheneb imendumine veelgi. Selle tõttu tuleb penitsilliine suu kaudu manustada vähemalt 1 tund enne või 2 tundi peale sööki ja enteraalselt kasutatav annus peab olema 2-3 korda suurem lihasesse manustatud kogusest. Kui on vaja saavutada kõrget penitsilliinide kontsentratsiooni organismis, manustatakse neid tavaliselt tilk-infusioonina veeni (5 - 50 grammi või 10 - 75 miljonit toimeühikut bensüülpenitsilliini naatriumisoola). Suuremate penitsilliiniansuste korral tuleb alati manustada naatriumisooli, sest kaaliumisoolad on mürgised: 0,6 g (1 000 000 TÜ) bensüülpenitsilliinkaaliumi sisaldab 1,7 mEq kaaliumi, 0,6 g bensüülpenitsilliinnaatriumi - 2,8 mEq naatriumi.

T a b e l 2

Penitsilliinide võimalikud manustamisviisid ja resistentsus
penitsillinaasi suhtes

Preparaat	Happe- kind- lus	Penit- silli- naas- resis- tent- sus	Manustamine		
			per os	i/m	i/v
<u>Benzylpenicillinum-natrium</u>	-	-	-	+	+
- <u>-kalium</u>	-	-	-	+	+
- <u>-novocainum</u>	-	-	-	+	-
<u>Phenoxyethylpenicillinum</u>	+	-	+	-	-
<u>Phenoxyethylpenicillinum</u>	+	-	+	-	-
<u>Methicillinum-natrium</u>	-	+	-	+	+
<u>Oxacillinum-natrium</u>	+	+	+	+	+
<u>Cloxacillinum-natrium</u>	+	+	+	+	+
<u>Dicloxacillinum-natrium</u>	+	+	+	-	-
<u>Ampicillinum</u>	+	-	+	-	-
<u>Ampicillini trihydras</u>	+	-	+	-	-
<u>Ampicillinum-natrium</u>	+	-	-	+	+
<u>Ampioxum</u>	+	+	+	-	-
<u>Ampioxum-natrium</u>	+	-	-	+	+
<u>Carbenicillinum-dinatrium</u>	-	-	-	+	+
<u>Nafcillinum-natrium</u>	+	+	+	+	+
<u>Bicillinum -1, -3, -5</u>	-	-	-	+	-

Penitsilliinid seostuvad osaliselt vereplasma valkudega (tabel 3): bensüülpenitsilliin ja paljud teised 40 - 60 %, isoksasolüülpenitsilliinid (oksatsilliin, flukloksatsilliin, dikloksatsilliin) 80 - 95 %, mis vähendab plasmas sisalduva vaba penitsilliini toimivat kontsentratsiooni, pikendades mõnel määral aga toime aega. Et bakterioostaatiline (bakteritsiidne) toime kindlasti avalduks, tuleb raviskeem koostada selliselt, et vaba penitsilliini nivoo plasmas oleks 0,5 - 10 TÜ/ml e. 0,3 - 6 µg/ml. Bensüülpenitsilliini, metitsilliini või ampitsilliini sama annus annab 2 korda kõrgema vaba ühendi kontsentratsiooni vereplasmas kui oksa- või dikloksatsilliini võrdväärne doos, kuna viimased seostuvad suures osas plasmavalkudega. Vaatamata plasmavalkudega siduvuse astmele ei muutu oluliselt penitsilliinide jaotumine kudedesse ja eliminatsioonikiirus (tabel 3).

Verest jaotuvad penitsilliinid kiiresti kudedesse, ka lümfis intratsellulaarruumi, seroosvedelikesse ja liigesõõnde, kuid nad ei tungi oluliselt kesknärvisüsteemi. Penitsilliinide kontsentratsioon ajuvedelikus ja silmas on 10 - 1000 ja rohkem kordi madalam kui vereplasmas. Ajukelmepõletiku korral hematoentsefaalbarjääri läbitavus mõnevõrra suureneb, kuid piisavat terapeutilist kontsentratsiooni on ikkagi raske saavutada ka annustes 50 - 75 mln. TÜ ööpäeva veeni. Kuna penitsilliinid on tugevad krambimürgid (GAVH antagonistid), tuleb nende otsese manustamisega ajuvedelikku olla ettevaatlik. Ka platsentaarbarjääri läbivad penitsilliinid halvasti.

Penitsilliinide poolvaartusaeg plasmas ($t_{1/2}$) on kiire eliminatsiooni tõttu lühike, enamikul preparaatidel lihasesse manustamisel 20 - 60 min (tabel 3), veeni manustamisega poolle lühem. Penitsilliinide enteraalset manustamist või nende naatriumisoolade lihasesse süstimist järel langeb toimiv vaba ühendi kontsentratsioon plasmas kriitilise piirini (0,2 - 2 µg/ml) juba 3 - 4 tunni jooksul (tabel 3). Seetõttu näeb enamik skeeme ette penitsilliinide lihasesse manustamise iga 3 - 4 tunni järel, enteraalset manustamist iga 4 - 5 ja veeni iga 2 - 4 t järel 20min infusioon. Brandiks on karbenitsilliin ja dikloksatsilliin, mida võiks manustada 1 - 2 grammistes annustes iga 6 tunni järel. Üldiselt annab penit-

Penitsilliinide farmakokineetilised põhiomadused

Preparaat	An- nus (g)	Ma- nus- ta- mine	$t_{1/2}$ (min)	Südumi- ne plas- mavaiku- dega (%)	Kontsentratsioon vereseerumis $\mu\text{g/ml}$					
					1 tund	2 t	3 t	4 t	6 t	8-12 t
Bensüülpenitsilliin	0,6	<u>I.m.</u>	30-40	50-60	4-10	1-3	1,2	0,6	0,2	0,03
	0,6	<u>I.v.</u>	15-20	60	20-30	2-6	0,8	0,4	0,2	0,01
Fenoksümetüülpenit- silliin	1,0	<u>P.o.</u>	30-60	40-60	2	1-2	0,6	0,2	0,03	0
Fenoksüetüülpenit- silliin	1,0	<u>P.o.</u>	30-60	35-40	3	1-2	0,5	0,3	0,03	0
Metitsilliinnaatrium	1,0	<u>I.m.</u>	30	35-40	10-15	7-8	4-6	1-1,5	0,01-0,1	0
Oksatsilliin	1,0	<u>P.o.</u>	20-25	95-98	4-6	2,5	1,0	0,7	0,1	0
Oksatsilliinnaatrium	1,0	<u>I.m.</u>	20-30	90-95	6-8	3-4	1-2	0,5	0,2	0
Dikloksatsilliin	1,0	<u>P.o.</u>	25-30	80-90	26	28	10	8	1-2	0,1
Dikloksatsilliin- naatrium	1,0	<u>I.m.</u>	25-35	80-85	20	15	5-10	5	0,5-1	0,02
Ampitsilliin	1,0	<u>P.o.</u>	40-60	20-50	3-4	5-7	2,5	0,5-3	0,2	0,05
Ampitsilliinnaatrium	1,0	<u>I.m.</u>	30-40	20-40	9-10	7-8	3-5	1-3	0,5	0,03
Karbenitsilliin	1,0	<u>I.m.</u>	60-90	50	15-25	17-22	10-15	7-10	4	0,05
	1,0	<u>I.v.</u>	40	50	60	30	10	4	3	0,1
Novotsilliin	0,5	<u>I.m.</u>	50	50	1	1	0,6	0,6	0,5	0,3
Bitsilliin-1	1,0	<u>I.m.</u>		50	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
							(120 t	järele	0,03)	

silliinide annuse suurendamine 5 - 10 korda (0,3 grammilt 1,5 - 3 grammile) küll esialgse kõrge kontsentratsiooni 1 - 1,5 tunni jooksul, kuid pikendab minimaalse terapeutilise kontsentratsiooni piirväärtuse saabumist ainult 1 - 1,5 tunni võrra.

Kiire eliminatsioon on tingitud penitsilliinide tubulaarsekretsioonist neerudes, kusjuures sekretsiooni suurus korreleerub penitsilliinide plasmakontsentratsiooniga. Ainult 10 - 15 % penitsilliin viiakse välja glomerulaarfiltratsiooniga, ülejäänud 85 - 90 % aktiivse tubulaarsekretsiooni mehhanismiga. Täiskasvanud tervete neerudega inimesel elimineeritakse kuni 2 g (3 000 000 TÜ) penitsilliini tunnis. Kui ööpäevane bensüülpenitsilliini annus on 4 - 6 g (6 - 10 miljonit TÜ bensüülpenitsilliinnaatriumi), on püsikontsentratsioon uriinis 500-3000 µg/ml (0,5 - 3 mg/ml). Penitsilliinide tubulaarsekretsiooni on püütud pärssida probe-netsiidiga, ekmoliiniga jt. ühenditega, mis aga pole piisavalt ohutu neerude tubulaarsekretsiooni funktsioonile üldiselt. Näiteks ekmonovotsilliinil on prolongeeritud toime kahe mehhanismi tõttu: esiteks vabaneb bensüülpenitsilliin novotsilliinisuspensioonist aeglaselt, säilitades plasmakontsentratsioon kuni 12 tundi, ja teiseks, koosmanustatud ekmoliin aeglustab bensüülpenitsilliini sekretsiooni neerutuubulites. Depoopreparaatide (novotsilliini, bitsilliini, megatsilliini jt.) kasutamine tuleb arvesse siiski ainult krooniliste infektsioonide ravimisel või profülaktilise manustamisena.

Penitsilliin eritub ka süljega, rinnapiimaga (imikule kahjulik), osa ühendeid lammutub maksas (naftsilliin, ampitilliin).

Toimemehhanism. Kõigil penitsilliinidel on ühtne toimemehhanism. Nad pärssivad spetsiifiliselt mikroobiraku seina sünteesi. Erinevalt paljurakulistest organismidest on mikroobidel peale rakumembraani veel komplitseeritud ehitusega välissein, mis võimaldab mikroobil säilitada kuju ja sisekonna küllaltki kõrge osmootse rõhu. Grampositiivsetel mikroobidel on rakuseina ehituse täiuslikkuse tõttu sisekeskonna osmootne rõhk 3 - 5 korda kõrgem kui gramnegatiivsetel

mikroorganismidel. Rakuseina kahjustus näiteks lüsoosümaalsete ensüümide poolt, või selle moodustumise pärssimine põhjustab raku lüüsumise. Kui kahjustatud mikroobid paigutada hüpertoonilisse (nt. 20% sahharoosi-) lahusesse, tekivad neist sfäärilised proto- või sfäroblastid, mida kaitseb ainult õrn tsütoplasmamembraan. Tavalises või hüpotoonilises keskkonnas need rakud lõhkevad. Kirjeldatud mehhanism on ka penitsilliinide bakteritsiidse toime aluseks. Penitsilliinid pärssivad mikroobiraku seinaga ühe põhikomponendi peptidoglükaani (mukopeptiidi nureiini) sünteesi. Viimane koosneb polüsahhariididest ja täpselt risti paiknevast polüpeptiidahelast. Polüsahhariidid sisaldavad aminosuhkruid N-atsetüülglükoosamiini ja atsetüülmuraamhapet, viimane on omane ainult mikroobidele. Aminosuhkrutega seostuvad pentapeptiidahelad, ja rakuseina rigiidsus ("korsett") tagataksegi peptiidahelate täpse ristiasetusega pentaglütüsiinsidemete kaudu. Selles nn. transpeptidatsiooni protsessis osalevad vähemalt kaks ensüümi - endopeptidaas ja glükosidaas, mis ongi penitsilliinide ründepunktiks. Endopeptidaas on transferaas, se aktiivsusega, ja glükosidaas osaleb rakukesta polüsahhariidihela sünteesis. Penitsilliin pärssib juba väikestes kontsentratsioonides endopeptidaasi aktiivsuse, mukopeptiidkestas tekivad lõhed, penitsilliin tungib edasi raku. Kahjustatud mukopeptiid laguneb autolüütiliselt lüsoosümaalsete ensüümide toimel, moodustuvad seinata proto- või sfäroblastid, mis enam ei paljune. Kõrgem penitsilliinide kontsentratsioon pärssib ka glükosidaasi aktiivsuse ja mõlema ensüümi inhibitsiooni tagajärjel mikroobirakk lüüsub - avaldub penitsilliinide bakteritsiidne toime. Penitsilliinide peptidoglükaani sünteesi pärssiv toime on tugev, kui rakud on kiire kasvu ja paljunemise järgus ning rakuseina süntees intensiivne. Kui näiteks mikroobide paljunemine pärssida bakterioostaatiliste antibiootikumidega (tetratsükliinid, levomütsetiin jt.), siis penitsilliini toime lakkab või nõrgeneb järsult.

Ensüümide inhibeerimisel penitsilliinide poolt on konkurendiks aminohapped, eelkõige D-alaniin. Penitsilliinide (ka tsefalosporiinide) struktuur meenutab atsetüül-D-alanüül-D-

alaniini rühma. Peale alanini vähendavad penitsilliinide toimivust nukleinhapped, aminohapped tsüsteiin, glutatioon, millede abil ensüümid vabanevad penitsilliinist. Penitsilliini bakteriostaatilisest (-tsiidset) toimet ei vähenda vere või mäda lisand keskkonnas. Kuna grampositiivsetel mikroobidel on peptidoglükaani süntees intensiivne ja sein paks, alluvad eelkõige need penitsilliini kahjustavale toimele. Gramnegatiivsetel mikroorganismidel on peptidoglükaanisein õhuke, nad on vähem tundlikud osmootse rõhu muutuste suhtes ja seetõttu enamik gramnegatiivseid mikroorganisme ei allu penitsilliinide kahjustavale toimele.

Mikroobitüved, mis produtseerivad penitsilliini lammutatavaid β -laktamaase (penitsillinaase) ei allu samuti bensüülpenitsilliini toimele, samuti mikroorganismid, mis produtseerivad penitsilliiniga konkureerivaid aroomaatseid aminohappeid. Mikroobiraku penitsillinaasid lammutavad kiiresti bensüülpenitsilliini, fenoksümetüülpenitsilliini, fenoksüetüülpenitsilliini, ampitsilliini, karbenitsilliini, aga ei lammuta penitsillinaasiresistentsed metitsilliini, oksatsilliini, kloksatsilliini, naftsilliini (tabel 2). Seetõttu on viimased efektiivsemad penitsillinaasi produtseerivate stafülokokkide tüvede puhul, kui bensüülpenitsilliin on kaotanud toime.

Mõned bakterid (ka E. coli tüved) produtseerivad ensüümi amidaasi, mis hüdrolyüsib penitsilliini külghela aminorühma juures ja seega inaktiveerib penitsilliinid - need bakterid on samuti penitsilliiniresistentsed.

Penitsilliinid võivad indutseerida resistentsuse enda suhtes, kromosoomse penitsillinaasi või amidaasi sünteesi mikroobirakus ja see põhjustab ravimresistentsuse.

Penitsilliinide vähene toksilisus ongi seotud spetsiifilise, ainult mikroobiraku seinale omase peptidoglükaani sünteesi pärssimisega. Kuna makroorganismi rakud seina ei moodusta ja neis puudub mikroobides olev aminosuhkur atsetüülmuraamhape, ei toimi penitsilliinid toksiliselt makroorganismi rakkudesse.

Toimespekter. Penitsilliinide toimespekter on seotud eelkõige grampositiivsete mikroorganismidega (tabel 4). Ben-

T a b e l 4

Penitsilliinide antimikroobse toime spekter ja minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK) võrreldes tetratsükliinidega

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml					
	Bensüülpenitsilliin	Ampitsilliin	Karbenitsilliin	Oksatilliin	Ampioks	Tetratsükliinid
<u>Grampositiivsed:</u>						
<u>Staphylococcus aureus</u> (penitsillinaasi produtseriv)	25-160	25-100	25	0,3-6,2	0,05-0,1	0,25
<u>Staphylococcus aureus</u> (penitsillinaasi mitteprodutseriv)	0,006-0,3	0,05-0,1	0,5-2,5	0,1-3,0	0,05-0,5	0,25
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0,004-0,03	0,01-0,02	0,15-0,25	0,01-0,4	0,02	0,25
<u>Streptococcus viridans</u>	0,004-0,06	0,04-0,2	1,25	0,1-3,1	0,1-0,3	
<u>Streptococcus faecalis</u>	1,5-3,0	0,4-3,0	5-50	12,5-50	1,25	1,3-15,0
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	0,006-0,06	0,006-0,01	0,15-0,5	0,04-0,8	0,05	0,25
<u>Bacillus anthracis</u>	0,02-0,3					
<u>Clostridium tetani</u>	0,02-0,3	0,25-1,0				
<u>Clostridium septicum</u>	0,03	1,0-3,0				
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	0,02-0,3					
<u>Actinomyces israelii</u>	0,06-0,3					

T a b e l 4 (järg)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) $\mu\text{g/ml}$					
	Bensüülpe- nitsilliin	Ampitsil- liin	Karbenit- silliin	Oksat- silliin	Ampioks	Tetratsük- liinid
<u>Gramnegatiivsed:</u>						
<u>Neisseria meningitidis</u>	0,02-0,3	0,25	0,02	0,12-6,2	0,05	2,5
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	0,006-1,5	0,02	0,05	0,4-12,5	0,05	0,05
<u>Haemophilus influenzae</u>	0,3-3,0	0,1-0,5	0,5	25-100	0,5	0,5-1,5
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	100	5-30	100	50	10-50	1,25
<u>Proteus mirabilis</u>	25-100	5,0	2,5-5		1,2-2,5	25
<u>Proteus vulgaris</u>	25-100	6,0	5-12,5	25-75	5-25	5-50
<u>Salmonella spp.</u>	100	0,6	5	75-100	1,2-5,0	2,5
<u>Shigella spp.</u>	25-75	0,2-1,0	5	75-100	0,5-5,0	1,25-5,0
<u>Treponema pallidum</u>	0,1					
<u>Escherichia coli</u>	20	0,8-5,0	5-25	75	2,5-5,0	1,3-5,0

süülpenitsilliini ja fenoksümetüülpenitsilliini bakteriostaatiline (-tsiidne) aktiivsus on 5 - 10 ja rohkem korda tugevam kui uemate sünteetiliste penitsilliinide aktiivsus, seetõttu on ka viimaste minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK) mitu korda kõrgemad, raviskeemi annused suuremad. Grampositiivsetest mikroorganismidest on bensüülpenitsilliini suhtes tundlikud penitsillinaasi mitteprodutseerivad stafülokokkide tüved, eriti tundlikud on streptokokid (peale Streptococcus faecalis'e) (tabel 4). Samuti on penitsilliinide suhtes tundlikud gonokokid, meningokokid, spiroheedid. Bensüülpenitsilliin ei toimi soolekepikesse, klebsielladesse, brutselladesse, prooteuse, salmonella, Shigella jt. gramnegatiivsete mikroorganismide tüvedesse, samuti tuberkuloosi- ja leepatekitajatesse, riketsiatesse, viirustesse, algloomadesse. Seega on bensüülpenitsilliin, samuti fenoksümetüülpenitsilliin, fenoksümetüülpenitsilliin, oksatsilliin, karbenitsilliin näidustatud eelkõige angiini, sarlakite, kokilise sepsise, otiidi, kopsupõletiku, haavainfektsioonide, septilise kardiidi, osteomüeliidi, roosi, furunkuloosi jt. nahamädanike, flegmoonide, abstsesside, meningiidi, süüfilise, gonorröa, kuseteede infektsioonide, teetanuse, siberi katku, katku, difteeria, aktinomükoosi jt. haiguste korral. Enamiku mädatekitajate kokkide, sealhulgas penitsillinaasnegatiivsete stafülokokkide põhjustatud infektsioonide korral on penitsilliinid jäänud valikulisteks ravimiteks. Seda võimaldab nende kõrge efektiivsus, väga valikuline toimemehhanism ja -spekter ning eelkõige väike toksilisus.

Ampitsilliinil ja tema preparaatidel (ampitsilliinnaatriumil ja -trihüdraadil, ampioksil) on mõnevõrra laiem toimespekter - nad pärssivad lisaks eelnimetatud mikroorganismidele ka soolekepikese, salmonella, Shigella, mõnede prooteuse-, hemofiiliusetüvede ja teiste gramnegatiivsete mikroobide paljunemist, avaldavad ka bakteritsiidset toimet. Seetõttu nimetatakse ampitsilliini ja liitpreparaati ampioksi ka laia toimespektriga penitsilliinideks või laia toimespektriga antibiootikumideks. Bensüülpenitsilliinist mõnevõrra laiem toimespekter on karbenitsilliinil, kuid gramnegatiivse mikrofloora osas jääb ta kindlalt alla ampitsil-

T a b e l 5

Ampitsilliinipreparaatide kasutuskeemid erinevate tekitajate esilekutsutud haiguste korral

Haigus	Mikroorganism	NPK µg/ml	Ühe- kordne annus mg	Manustamine	Manustamise intervall tundides	Ravi kestus päeva- des
Süsteemsed infektsioonid	<u>Staphylococcus,</u> <u>Streptococcus,</u>	0,01-0,1	250	Enteraalselt	4	5
	<u>Pneumococcus,</u> <u>E. coli, Proteus,</u> <u>Salmonella</u>	0,1-2	500	Enteraalselt	4-6	5-10
Pneumoonia, krooni- line bronhiit	Grampositiivsed kokid, <u>H. Influenzae</u>	2-5	500	Lihasesse	4	5-10
		0,01-1,0	500	Lihasesse	6	5-10
Kuseteede infekt- sioonid	<u>E. coli, P. mirabilis</u> <u>Str. Faecalis</u>	1-10	500	Enteraalselt	6	5-7
Püelonefriit	<u>E. coli, Proteus</u>	1-10	500	Lihasesse	6	10-15
	<u>mirabilis, Str. S.</u> <u>Faecalis</u>	2-10	500	Enteraalselt	6	10-15
Sooleinfektsioonid	<u>Shigella, Salmonella,</u> <u>E. coli</u>	0,25-6	500	Enteraalselt	6	15
			1000-2000	Enteraalselt	6	15
Peritoniit, osteo- müeliit, sepsis, endokardiit	<u>E. coli, Salmonella,</u> <u>Proteus, Str. S. Fae-</u> <u>calis, Staphylococcus</u>	1-10	500	Lihasesse	4	7-40

liinile.

Laia toimespektri tõttu kasutatakse ampitsilliini edukalt mitmesuguste sooleinfektsioonide, peritoniitide, sapiteede ja kuseteede infektsioonide ravimisel (tabel 5). Ampitsilliini toimemehhanismi eripära pole lõplikult selgitatud. Arvatakse, et ta püüab peale mureini sünteesi ensüümide ka teisi ensüüme, mis osalevad gramnegatiivsete mikroorganismide transmembraanses ainevahetuses.

Toksilisus. Üldiselt on penitsilliinid vähe toksilised, enamiku preparaatide surmav annus on üle 10 g 1 kg kehakaalu kohta. Ülisuurtes annustes, eriti oliguuria korral, võivad nad põhjustada neerude tubulaaraparaadi kahjustust. Paikselts ärritava toime tõttu tekitavad suuremad annused tugevat valu-likkust ja nekrootilisi koldeid, samuti võib kõrge kontsentratsiooniga lahuse süstimine veeni põhjustada flebiiti. Enteraalsel manustamisel avaldavad suuremad annused maolimaskestasse ärritavat toimet, põhjustades nõrkustunnet, kõhulahtisust, iiveldust jne. Kesknärvisüsteemi poolt võivad suured penitsilliiniannused esile kutsuda krampe.

Kõige sagedamini esineb kõrvaltoimetest allergilisi nähte: sügelus, nõgestõbi, nahalööve, tursed, hingamisraskused, tahhükardia, seedetrakti limaskesta turse, seedehäired ja ka anafülaktiline šokk. Penitsilliinide kasutamisel esineb allergilisi nähte 10 - 15 %-l haigetest, sageli ei avaldu need kohe, vaid 2.-3. ravinädalal. Penitsilliinid annavad ristuva allergia omavahel ja tihti ka tsefalosporiinidega. Kui on ülitundlikkus penitsilliinide suhtes, tuleb üldiselt vältida ka tsefalosporiinide rakendamist ja vastupidi.

Bensüülpenitsilliinkaaliumi suuremate annuste manustamine põhjustab hüperkaleemia nähtudega mürgistust. Neerupuudulikkuse korral võivad nii K^+ kui ka Na^+ liig penitsilliinist põhjustada mürgistuspiilt, tursed, süvendada neerukahjustust.

Võimalikud on superinfektsioonid ja (eriti ampitsilliinist) düsbakterioosid.

T a b e l 6

Tsefalosporiinide manustamine ja annused

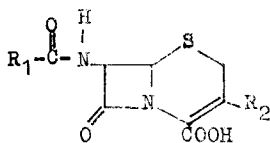
Rahvusvaheline nimetus	Tähtsamad sünonüümid	Happe- kind- lus	Manustamise teed	Ööpäevane annus grammides	Manustamise intervall tundides
<u>Cephaloridinum</u>	<u>Ceporinum</u> , <u>Ceflorinum</u> , <u>Keflodinum</u>	-	Lihasesse, veeni, paikselt	4 - 6 (20 - 100 mg/kg)	3-6
<u>Cephalothinum-natrium</u>	<u>Heflinum</u> , <u>Cepoveninum</u>	-	Lihasesse, veeni, paikselt	4 - 10 (80 - 180 mg/kg)	3-4
24 <u>Cephalexinum</u>	<u>Ceporexum</u> , <u>Cefaxinum</u> <u>Kefexinum</u> , <u>Kefloxum</u> , <u>Qracefum</u>	+	Suu kaudu	2 - 4 (20 - 80 mg/kg)	4-6
<u>Cephoxithinum (-natrium)</u>	<u>Cephradinum</u> , <u>Mephoxinum</u>	+	Suu kaudu, lihasesse, veeni	2 - 6 (20 - 100 mg/kg)	6-8
<u>Cephazolinum (-natrium)</u>	<u>Cefamezinum</u> , <u>Kefzolum</u> , <u>Zolicef</u> , <u>Kefazol</u>	-	Lihasesse, veeni	2 - 6 (25 - 100 mg/kg)	6-8
<u>Cephanonum</u>		-	Lihasesse, veeni	2 - 4 (20 - 80 mg/kg)	8-12
<u>Cephamandolum</u>					
<u>Cephotaximum</u>					

2.1.2. Tsefalosporiinid

Tsefalosporiinid isoleeriti juba 1945-46 (G. Brotzu, 1948) Sardiinia rannikul avastatud seenest Cephalosporium acremonium. Struktuurilt meenutasid looduslikud tsefalosporiinid penitsilliine, kuid ei allunud penitsillinaasi lagundavale toimele. Nende antibiootikumide struktuuri aluseks olev 7-aminotsefalosporaanhape (jn. 2) sisaldab nagu 6-aminopenitsillaanhapegi β -laktaamtuumat, kuid tsefalosporiinidel on viimane ühendatud dihidrotiasiinitsükliga (mitte tiasolidiinsükliga nagu penitsilliinidel). Ka 7-aminotsefalosporaanhape β -laktaamring allub β -laktamaaside (mitte aga spetsiifilise penitsillinaasi) lammutavale toimele. Tsefalosporiinide toimespekter on penitsilliinidele lähedane, veidi laiem penitsillinaase produtseerivate grampositiivsete kokkide ja ka gramnegatiivsete mikroorganismide osas.

Esimesena isoleeriti Cephalosporium acremonium ist praktiliseks rakenduseks kõlbulik tsefalosporiin C, siis tsefalosporiin N, ülejäänud praktikas rakendatud tsefalosporiinid on kõik sünteetilised, saadud biosünteetilise 7-aminotsefalosporaanhape vesiniku asendamisel (kahes positsioonis) mitmesuguste radikaalidega (jn. 2). Praegu looduslikke tsefalosporiine enam ei kasutata, sünteetilised on tunduvalt efektiivsemad ja omavad farmakokineetilisi eeliseid looduslike ees, kuid on ka tunduvalt kallimad.

Põhilised tsefalosporiinide preparaadid on toodud tabelis 6. Tsefaloridiini, tsefalotiini ja tsefaleksiini kutsutakse esimese põlvkonna tsefalosporiinideks. Neid iseloomustab kiire eliminatsioon, lähedane toimespekter ja lagunemine mikroobide β -laktamaaside (tsefalosporinaaside) toimel. Tsefalosporiinid penitsillinaaside lagundavale toimele ei allu või lagunevad aeglaselt. Nimetatud kolmest ühendist tsefaleksiin on happekindel ja enteraalset hästi kasutatav. Teise põlvkonna preparaadid on tsefoksitiin, tsefasoliin, tsefanoon. Nendest esimene (tsefoksitiin) on kasutatav enteraalset ja resistentne tsefalosporinaaside lammutava toime suhtes. Tsefasoliin ja tsefanoon on resistentsetes grampositiivsete mikroobide tsefalosporinaaside suhtes, kuid alluvad gram-



Antibiootikum nimetus	R ₁	R ₂
<u>Cephalothinum</u>		
<u>Cephaloridinum</u>		
<u>Cephazolinum</u>		
<u>Cephemandolum</u>		
<u>Cephoxitinum</u>		
<u>Cephotaxinum</u>		
<u>Cephalexinum</u>		

Joonis 2. Sünteetilised tsefalosporiinid

negatiivsete mikroorganismide tsefalosporinaaside lagundavale toimele. Teise põlvkonna preparaate iseloomustab suhteliselt aeglasem eliminatsioon, mis on tingitud nende ulatuslikumast sidumisest vereplasmas albumiinidega (tabel 7).

Farmakokineetika. Tsefalosporiinid on happed, moodustavad sooli leelismetallidega, neid kasutatakse eelistatult injektsiooniks (nt. tsefalotiinnaatrium, tsefasoliinnaatrium). Injektsioonilahused valmistatakse ex tempore, seisumisel lahused tumenevad preparaatide lagunemise tõttu. Enteraalselt kasutatakse neid kapslites. Suur osa tsefalosporiine pole happekindlad ega enteraalselt kasutatavad (v.a. tsefaleksiin ja tsefoksitiin).

Lihasesse manustamine on valulik, kuid olulisi nekroose ei tekita. Lihastest imenduvad preparaadid täielikult, andes maksimaalse vaba ühendi kontsentratsiooni vereplasmas esimese kahe tunni jooksul. Alates teisest tunnist langeb kontsentratsioon kiiresti ümberjaotumise tõttu kudedesse ja kiire eliminatsiooni tõttu neerude kaudu (tabel 8). Esimese põlvkonna preparaatide vereplasma kontsentratsiooni poolväärtusaeg on 0,6 - 1,5 tundi, teise põlvkonna preparaatidel 1,5 - 3 tundi, seega penitsilliinidest tunduvalt pikem. Tsefaloridiin, tsefalotiin, tsefaleksiin ja tsefoksitiin elimineeruvad põhiliselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni teel ja preparaatide kontsentratsioon uriinis võib ulatuda 0,5 - 10 mg/ml (kindel bakteritsiidne kontsentratsioon uroinfektsioonide korral). 20 - 30 % preparaatidest (tsefalotiin) ka desatsetüülub organismis. Teise põlvkonna preparaatide eliminatsioon toimub samuti suures osas muutumatult, küll aga põhiliselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Neerupuudulikkuse korral aeglustub tsefalosporiinide eliminatsioon järsult ja kasutatavaid annuseid tuleb mitmekordselt vähendada. Vastsündinutel ja vanemaealistel on tsefalosporiinide eliminatsioon aeglustunud, eriti tubulaarsekretsiooni protsess.

Ajuvedelikku tungivad tsefalosporiinid halvasti, 2 - 20 % vereplasma vaba ühendi kontsentratsioonist (tabel 7), nabaveenis on kontsentratsioon 40 - 60 % ema vereplasma kontsentratsioonist.

Tabel 7

Tsefalosporiinide farmakokineetilised omadused

Preparaat	Manustamine	Sidumine plasma- valkude- ga (%)	Plasma $t_{1/2}$ (tundides)	Resistent- sus β -lak- tamaaside suhtes	Eliminatsi- ooni põhi- tee	Konts. ajuvede- likus (% plasmanivoost)
Tsefaloridiin	Parenteraalne	10 - 24	1 - 1,5	-	Tubulaar- sekretsioon	3-10
Tsefalotiin	Parenteraalne	60 - 65	0,6	-	- " -	2-15
Tsefaleksiin	Enteraalne	50 - 60	0,6 - 1	-	- " -	3-10
Tsefoksitiin	Enteraalne, parenteraalne	50 - 60	1,5 - 2	+	- " -	5-8
Tsefasoliin	Parenteraalne	90 - 95	1,5	±	Glomerulaar- filtratsioon	6-12
Tsefanoon	Parenteraalne	85 - 90	2 - 3	±	- " -	12-24

Tabel 8

Tsefalosporiinide (vaba ühendi) kontsentratsioon ($\mu\text{g/ml}$)
vereplasmas

Preparaat	Annus grammides ja		Kontsentratsioon ($\mu\text{g/ml}$)				tundi peale manustamist	
	manustusviis		1 t	2 t	4 t	6 t	8 t	12 t
Tsefaloridiin	0,5	I. m.	19	11	3	1,1	0,5	0
	1,0	I. m.	33	22	9	3	1,4	0
	1,0	I. v.	23	16	5	2	1,0	0,3
Tsefalotiin	0,5	I. m.	7,3	3	0,3	0	6	0
	1,0	I. m.	18	8	1,3	0,2	0	0
	1,0	I. v.	6	1,5	0	0	0	0
	2,0	I. v.	40	20	5	0	0	0
Tsefaleksiin	0,5	P. o.	15	10	3	0,6	0	0
	1,0	P. o.	30	20	7	1	0	0
	2,0	P. o.	45	40	15	5	0,5	0
Tsefasoliin	0,5	I. m.	25	20	12	6	3	1
	1,0	I. m.	75	50	30	12	8	3
	0,5	I. v.	6	4	1	0,1	0	0
	1,0	I. v.	40	50	20	10	6	1
Tsefanoon	1,0	I. m.	55	56	31	22	14	5,3
	0,5	I. v.	26	20	10	7	4,6	0
	1,0	I. v.	64	38	23	14	8	0,3

Toimemehhanism. Tsefalosporiinid pärssivad mikroobiraku seinas sünteesi penitsilliinidele sarnase mehhanismiga: nad häirivad rakuseina komponendi peptidoglükaani sünteesi. Peptidoglükaani sünteesi pärssitakse selle protsessi kolmandas (viimasel) astmes transpeptidaasi inhibeerimise tõttu. Di-peptiid D-alanüül-D-alaniin ei liideta peptidoglükaani, mikroobi rakuseina struktuur ja läbilaskvus muutuvad. Väiksemad tsefalosporiinide annused avaldavad bakterioostaatilist toimet, suured (500-1500 korda kõrgemad kontsentratsioonid) kutsuvad esile mikroobikesta lüüsumise ja bakteritsiidse efekti. Sama mehhanismi kaudu pärssitakse ka gramnegatiivsete mikroorganismide kasv, kuigi siin on vaja kõrgemaid tsefalosporiinide kontsentratsioone.

Toimespekter. Tsefalosporiinide minimaalsed bakterioostaatilised kontsentratsioonid (MPK) on tunduvalt kõrgemad bensülpenitsilliini bakterioostaatilise nivoost. Nende bakteritsiidne toimemehhanism on aga lähedane ja selle tõttu ka toimespekter. Tsefalosporiinid avaldavad bakterioostaatilist toimet ka penitsillinaasi produtseerivatesse stafülo- ja streptokokkidesse (tabel 9). Põhiline tsefalosporiinide toimespekter on seotud grampositiivsete patogeensete mikroorganismidega: stafülo-, strepto-, pneumokokid, gaasgangreeni-, siberi katku, difteerialekitajad jt. Gramnegatiivses osas on tsefalosporiinid efektiivsed gonorröa-, meningiidi-, süüfilisetelekitajate suhtes. Kõrgetes kontsentratsioonides pärssivad ka soolekepike, klebsiella-enterobakteri ja mõnede prooteusetüvede kasvu. Kuna viimased on tihti uroinfektsioonide tekitajad, siis kasutatakse tsefalosporiine edukalt kuseteede infektsioonide ravis. Tubulaarsekretsiooni tõttu annavad tsefalosporiinid uriinis väga kõrge kontsentratsiooni (500-10000 $\mu\text{g/ml}$). Tsefalosporiinid ei toimi pseudomona-sesse, indoolpositiivsetesse prooteusetüvedesse, viirustesse, algloomadesse, happekindlatesse bakteritesse, seentesse.

Tsefalosporiinide toimespekter on sarnaselt ampitsilliini omaga laiem ka seedetrakti infektsioonide tekitajate suhtes (tabel 9). Soolekepikeste ja mõnede teiste gramnegatiivsete mikroobide resistentsus tsefalosporiinide suhtes areneb kiiresti.

Tsefalosporiinide antimikroobse toimespekter ja minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK)			
	Tsefaloradiin	Tsefalotiin	Tsefasoliin	Tseliexiin
<u>Staphylococcus aureus</u> (bensüülpenitsilliini suhtes resistentsed tüved, penitsillinaasi produtseerivad)	0,1-50	0,1-1,0	0,3-1,0	1,6-6,2
<u>Staphylococcus aureus</u> (bensüülpenitsilliini suhtes tundlikud, penitsillinaasi mitteprodutseerivad)	0,01-0,1	0,05-0,1	0,05-0,5	0,8-3,1
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0,001-0,05	0,002-0,05	0,05-0,8	0,4-3,1
<u>Streptococcus viridans</u>	0,12-1,0	0,1-0,6	1,0-5,0	0,5-5,0
<u>Streptococcus faecalis</u>	6-50	5-25	10-50	50
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	0,02-0,04	0,02-0,04	0,2-0,4	0,8-3,1
<u>Bacillus anthracis</u>	0,1-1,0	0,1-1,0	0,2-2,0	1,0-3,1
<u>Clostridium spp.</u>	0,1-1,0	0,1-0,5	0,5-2,0	0,6-5,0
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	0,5-1,0	0,5-1,0	1,0-2,0	1,25
<u>Neisseria meningitidis</u>	0,8-5,0	0,8-5,0	0,25-1,0	0,8-1,6
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	0,1-0,4	0,1-0,5	1,0-2,0	3,1-12,5
<u>Haemophilus influenzae</u>	3,0-12,5	0,1-10	5-10	1-3,1
<u>Klebsiella spp.</u>	5-25	5-25	2-25	3,1-12,5
<u>Proteus spp.</u>	100	100	100	100
<u>Salmonella spp.</u>	2-10	0,8-5,0	10	6,2-12,5

T a b e l 9 (järg)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK)			
	<u>µg/ml</u>			
	Tsefaloridiin	Tsefalotiin	Tsefasoliin	Tsefleksiin
<u>Shigella</u> spp.	1- 10	1- 10	10	3,1-12,5
<u>Escherichia coli</u>	50	50	25	1-3,1

Tsefalosporiinide bakteriostaatiline toime on optimaalne leelises keskkonnas (pH 7,5 - 8,5), nõrgalt happelises keskkonnas (pH 6,0 - 6,5) nõrgeneb toime 4 - 5 korda. Viimast asjaolu tuleb eriti arvestada uroinfektsioonide ravimisel - uriin tuleb püüda leelistada.

Toksilisus. Ligi 5 %-l tsefalosporiine saavatest haigetest arenevad allergianähud: palavik, eosinofiilia, urtikaaria, nahalööbed, anafülaktiline šokk. Kuigi otseselt ristuvat allergiat penitsilliinide ja tsefalosporiinide vahel pole, on paljud penitsilliinitundlikud haiged allergilised ka tsefalosporiinide suhtes. Ka varem penitsilliini saanud haigete seas on allergiliste reaktsioonide sagedus tsefalosporiinidele kõrgem.

Harva on tsefalosporiinidest põhjustatud neerukahjustust. Kahjustuste sagedus suureneb, kui tsefalosporiine kombineerida aminoglükosiididega, eriti gentamütsiiniga. On kirjeldatud nii tubulaarset nekroosi kui ka interstitsiaalset nefriiti.

Tugeva paikse ärritava toime tõttu võivad tekkida flebiidid, tromboosid, steriilsed abstsessid, valulikud infiltraadid lihastes.

On täheldatud ka ajutist seerumi transeaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist, mõningaid närvisüsteemi kahjustusi (nüstagn, entsefalopaatia, hallutsinatsioonid).

2.1.3. Antibiootikumid-makroliidid

Selle rühma antibiootikumide molekulis on mitmesuguste suhkrutega seotud makrotsükliiline laktoonring (jn. 3). Siia kuuluvad erütromütsiin, oleandomütsiin, spiramütsiin, kitamütsiin ja rosamütsiin jt. Meil kasutatakse erütromütsiini ja oleandomütsiini. Toimespekter on neil põhiliselt seotud grampositiivsete kokkidega, difteeria-, siberi katku jt. tekitajatega, samuti gramnegatiivsete gono- ja meningokokkidega, riketsiatega ning mükoplasmadega. Kõik selle rühma preparaadid põhjustavad omavahel ristuva resistentsuse. Põhiliselt kuuluvad nad penitsilliinide asenduspreparaatide hulka,

kui viimaste suhtes on allergia või mikroorganismide resistentsus.

Erütromütsiin

Erütromütsiini (Erythrocinum, Erythromycini phosphas) produtsseerivad kiirikseened Streptomyces erythreus. On keemiliselt omanduselt alus, moodustab hapetega sooli, leelises keskkonnas (pH 8,0) küllaltki püsiv, happelises keskkonnas (pH 6,0) laguneb kergesti. Mao happelise keskkonna eest kaitsmiseks manustatakse kaetud tablettides või kapslites, põhiliselt imendub sooles. Erütromütsiini soolad orgaaniliste hapetega (erütromütsiinestolaat, -propionaat, -stearaat) on vastupidavamad mao happesusele ja imenduvad täielikumalt. Täiskasvanule 0,25 - 0,5g annuse manustamisel püsib minimaalne terapeutiline kontsentratsioon vereseerumis 4 - 6 tundi (tabel 10). Et saada püsivamat kontsentratsiooni kuni 0,5 - 2 µg/ml, tuleb preparaati manustada iga 4 tunni järel. Lihasesse (suure valulikkuse tõttu) ei manustata. Verest jaotub kudedesse suhteliselt ühtlaselt, ainult hematotensefaalbarjääri praktiliselt ei läbi (liikvoris ainult 0,04 - 0,08 µg/ml). Kuna preparaat seotakse maksas, 20 - 30 % annusest eritub sapiga soolde, neerude kaudu elimineeritakse 12 - 15%. Maksakahjustuste korral preparaadi eliminatsioon aeglustub oluliselt ja annuseid tuleb vähendada.

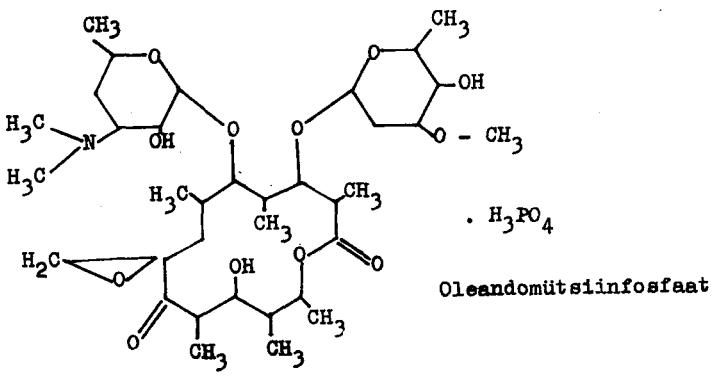
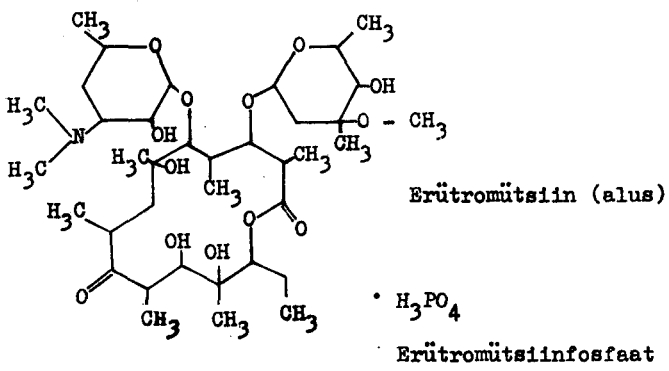
Erütromütsiini toimemehhanism on seotud valgu sünteesi inhibeerimisega ribosoomi 50 S alaühikul, samas ta konkureerib levomütsetiiniga ja selle tõttu nende kombineerimisel toime nõrgeneb. Toimega ribosoomi 50 S valgu alaühiku tasemel pärsitakse polümeriseeritud homopeptiidide süntees. Väikemolekulaarsete peptiidide süntees ei häiru. Grampositiivsed mikroorganismid seovad erütromütsiini 100 korda rohkem kui gramnegatiivsed.

Kuna erütromütsiini antimikroobne toimespekter kattub oluliselt penitsilliinide spektriga (tabel 11), siis kasutusnäidustused on neil sarnased: mitmesuguse etioloogiaga bronhiidid ja pneumooniad, sarlakid, sepsis, tonsilliidid, mädased otiidid, difteeria, gonorröa jt. Efektiivsus on suu-

T a b e l 10

Antibiootikumide-makroliidide kontsentratsioonid vereseerumis eri aegadel pärast manustamist

Preparaat	Manustus- viis	Annus grammides	Kontsentratsioon seerumis $\mu\text{g/ml}$				
			1-2 t	3-4 t	5-7 t	8-10 t	11-12 t
<u>Erythromycinum</u>	P.o.	0,25	0,1-2	0,2-2	0,4-2	0,1	-
		0,5	0,4-4	0,2-3	0,6-1,6	0,4-1,3	Jäljed
<u>Erythromycini phosphas</u>	I.v.	0,25	1-4	0,1-1	Jäljed	0	0
<u>Oleandomycini phosphas</u>	P.o.	0,25	0,4-1,8	0,4-1,3	0,3-0,6	0,1-0,4	0
		0,5	0,8-2	1,3-1,6	0,6-1	0,2-0,6	0,1
	I.v.	0,25	0,5-3	0,8	0,1	0,01	0
		0,5	2-5	1,2-3	0,3-0,4	0	0



Joonis 3. Antibiootikumid-makroliidid

Antibiootikumide-makroliidide toimespekter ja minimaalsed
pärssivad kontsentratsioonid (MPK)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsent- ratsioon (MPK) / μ g/ml	
	Eritromütsiin	Oleandomütsiin
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,01-1,0	0,2-3,0
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0,001-0,1	0,1
<u>Streptococcus viridans</u>	0,003-3,0	0,2-2,0
<u>Streptococcus faecalis</u>	0,1-5,0	0,3-5,0
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	0,003-0,4	0,1-3,0
<u>Bacillus anthracis</u>		0,5-2,0
<u>Clostridia spp.</u>	0,2-1,0	
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	0,004-3,0	0,5-2,0
<u>Erysipelothrix rhusiopathiae</u>	0,2-0,5	0,2-0,5
<u>Neisseria meningitidis</u>	0,2-3,0	0,5-1,0
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	0,04-0,5	1,0-5,0
<u>Haemophilus influenzae</u>	0,1-20	1,0-10
<u>Brucella spp.</u>	0,3-1,0	>25
<u>Pseudomonas spp.</u>	>10	>50
<u>Escherichia coli</u>	>100	>100
<u>Klebsiella spp.</u>	>100	>50
<u>Salmonella spp.</u>	>100	>100
<u>Shigella spp.</u>	>100	>100

rem ägedate infektsioonide korral. Kreoniliste infektsioonide korral põhjustab erütromütsiin tihti kiire mikroorganismi resistentsuse: erütromütsiin tõrjutakse nukleiinhapete poolt konkureerivalt ribosoomi 50 S alaühikult välja, valgusüntees jätkub.

Kõrvalnähtudest on põhilised seedetrakti ärritusnähud, osaliselt düsbakterioosist (iiveldus, valud, oksendamine). Tuleb ette allergilisi nahapähte. Kuna preparaat seotakse maksas, on karta maksakahjustuse süvenemist.

Erütromütsiini kasutatakse ka salvina paiksete nakkuste korral. On ka erütromütsiini ja oksütetratsükliini kombinatsioonipreparaat erütsükliin (Erycyclinum) kapslites enteraalseks manustamiseks.

Oleandomütsiin

Oleandomütsiin (Oleandomycini phosphas) isoleeriti 1954. a. kiirikseenest Streptomyces antibioticus, on alus ja meditsiinis kasutatakse põhiliselt fosfaadina. Happed kindel, enteraalset hästi kasutatav. Seedetraktist imendub suurem osa annusest, 50 - 60 % seotakse ajutiselt vereplasma albumiinidega. Suu kaudu manustatuna püsivad terapeutilised kontsentratsioonid vereseerumis 4 - 6 tundi, mis määrab manustamise sageduse (tabel 10, 12). Vajalikuks terapeutiliseks kontsentratsiooniks on 3 - 5 $\mu\text{g/ml}$. Veeni manustades saavutatakse lühiajaliselt ka 30 - 60 $\mu\text{g/ml}$, millel aga eeliseid ei ole, sest oleandomütsiin (kõik makroliidid) on ainult bakterioostaatilise toimega.

Oleandomütsiin inhibeerib valgu sünteesi samuti ribosoom 50 S alaühiku tasemel ja seega ei ole inimesele oluliselt toksiline.

Oleandomütsiin on penitsilliinide asenduspreparaat, toimespekter viimastele lähedane (tabel 11), kuigi toimivad kontsentratsioonid on bensüülpenitsilliini omadest tunduvalt suuremad. Kuna intramuskulaarsed injektsioonid on väga valulikud, siis põhiline parenteraalne kasutus on aeglane suures lahjenduses veeni manustamine (50 ml 0,2% lahust 5 min jooksul).

T a b e l 12

Antibiootikumid-makroliidid, farmakokineetika ja kasutamisskeemid

Preparaat	Sünonüümid	$t_{1/2}$ tundi- des	Manusta- misviis	Ööpäevane annus grammides	Üksik- annuste inter- vallid tundides	Elimi- natsioo- niorgan
<u>Erythromycinum</u>	<u>Ermycin, Erycin,</u> <u>Erythran, Lubomycin</u>	1,5	P.o.	1,0-2,0	4-6	Maks (neerud)
<u>Erythromycini</u> phosphas		1,5	I.v.	0,5-1,0 (20 mg/kg)	4-8	Maks (neerud)
<u>Oleandomycini</u> phosphas	<u>Amimycin, Cyclemycin</u> <u>Romycin, Metrimycin</u>	2-3	P.o. ($\frac{1}{2}$ h., $\frac{1}{2}$ v.)	1,0-2,0 (20-30 mg/kg)	4-6	Maks (neerud)
<u>Erycyclinum</u> (erütro- mütsiini ja oksütet- ratsükliini kapslis võrdselt 0,125)		2-3 (8)	P.o.	1,0-2,0	4-6	Maks
<u>Oletetrinum</u> (oleando- mütsiini ja tetra- tsükliini tabletid vahekorras 1 : 2)		3-9	P.o.	1,0-2,0	4-6	Maks

Oleandomütsiini kasutatakse penitsilliinide asendajana, kui viimaste suhtes on ülitundlikkus, või penitsilliinresistentsete mikroobide põhjustatud haiguste raviks (kopsupõletikud, bronhiidid, mädased pleuriidid, otiidid, tonsilliidid, farüngiidid, larüngiidid, kuseteede infektsioonid, nahamädanikud, haavamädanikud). Harva rakendatakse suurtes annustes mõnede algloomade, leptospiirade või riketsiate esilekutsutud nakkuste vastu. Kasutatakse ka oleandomütsiini ja tetratsükliini kombineeritud preparaate - oletetriini ja tetraoleaani.

Allergilised nähud kõrvaltoimetest esinevad harva, sagedamini seedetrakti ärritusnähud. On kirjeldatud üksikjuhtudel ka vere patoloogiat, maksakahjustusi.

2.1.4. Mitmesuguse keemilise struktuuriga antibiootikumid

Viimase 25 a. jooksul on mikroorganismidest isoleeritud ja ravipraktikasse juurutatud mitmesugustesse keemilistesse rühmadesse kuuluvaid antibiootikume, mida ühendab põhiliselt ühine toimespekter patogeensete grampositiivsete mikroorganismide suhtes. Toimemehhanismilt on nad bakteriostaatilised.

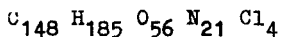
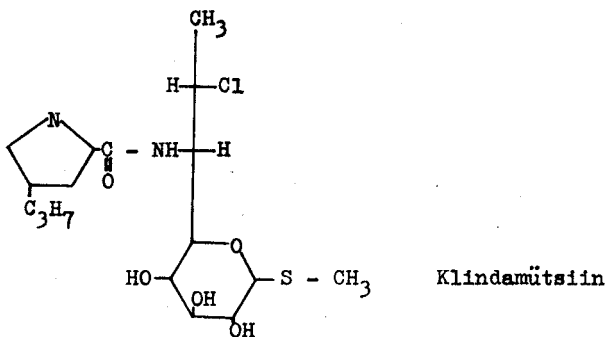
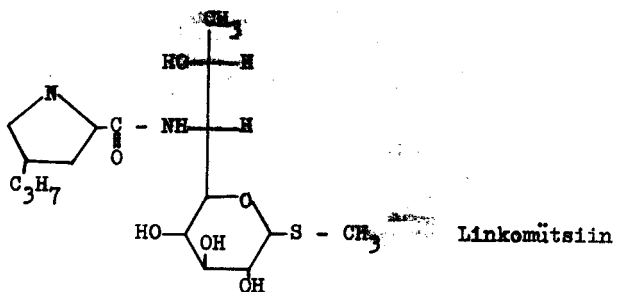
Linkomütsiin

Linkomütsiin (Lincomycini hydrochloridum) isoleeriti 1962. a. kiirikseene Streptomyces lincolnensis, keemiliselt struktuurilt kuulub antibiootikumide-püranosiidide rühma. Linkomütsiin on alus, preparaadina kasutatakse linkomütsiinhüdrokloriidi (jn. 4).

Farmakokineetika. Linkomütsiin imendub nii suu kaudu kui lihasesse manustamisel. Enteraalsest annusest imendub 25 - 40 %. Imendumise suurendamiseks tuleb preparaat manustada 2 tundi enne sööki. Tavalise raviskeemi korral peavad suukaudsed annused olema 2 korda suuremad lihasesse või veeni manustatavatest. Optimaalne terapeutiline kontsentratsioon (1 - 3 µg/ml) püsib kuni 8 tundi ja kauem (tabel 13). Linkomütsiin tungib verest hästi kudedesse. 30 - 70 % seos-
tub pöörduvalt plasma albumiinidega. Seroossetesse (pleura-

Mitmesuguste, põhiliselt grampositiivsete mikroorganismide vastaste antibiootikumide farmakokineetilised parameetrid

Antibiootikum	Sünonüümid	Manus- tamine	Annus (g)	Kontsentratsioon vereseerumis $\mu\text{g/ml}$					$t_{1/2}$
				2 t	4 t	6 t	8 t	12 t	
<u>Lincomycini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Gillimycin,</u>	P.o.	0,5	2-3,5	2-3,5	1,7-2,5	1,3-2	0,3-1	5
	<u>Lincocin,</u>		1,0	3-10	2,2-4	1-3	1-2,5	0,3-1,8	
	<u>Lincolnensin,</u>	I.m.	0,2	3,8	3	2,5	2	0,5	
	<u>Mycivin</u>		0,6	8-12	5-10	5	3,5-8	3-6	
		I.v.	0,3	12	6	4	2	1,3-2	
			0,6	12-16	6	3,7-6	2-4	1-2	
<u>Clindamycinum</u>	<u>Cleocin,</u>	P.o.	0,25	2-3	1-2	0,8-1,5	0,5-1	0,1-0,3	4
	<u>Sobelin,</u>		0,5	5-6	3,5	1,5	1	0,5-1	
	<u>Dalacin C</u>								
<u>Ristomycini</u> <u>sulfas</u>	<u>Ristocetin,</u>	I.v.	0,5	15-20	5-20	2-5	2-5	2,5	3-5
	<u>Spontin</u>		1,0	15-40	30	20	10-20	2	
<u>Vancomycini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Vancocin,</u>	I.v.	0,5	6-10	3-5	2-4	1	0,5-1,8	2-4
			1,0	25-40	10	5-10	5	3	



Vankomitsiin

Joonis 4. Valikuliselt grampositiivsetesse mikroorganismidesse toimivad (stafülokokivastased) antibiootikumid

peritoneumi-) vedelikesse ja ajuvedelikku tungib rakuldavalt, 20 - 40 % vereplasma kontsentratsioonist. Kontsentratsioon lootes ulatub 60 - 70 %-ni, rinnapiimas 90 - 100 %-ni kontsentratsioonist ema veres. Elimineerub aeglaselt, 24 t jooksul 30 % uriiniga. Linkomütsiini veeni manustamisel ulatub kontsentratsioon uriinis 30-80 $\mu\text{g/ml}$, enteralsel kasutamisel on madalam. Toime optimum kuseteede infektsioonide puhul saavutatakse uriini leelistumisega (pH 8,0). Enteralselt tarvitatakse tavaliselt iga 6 tunni järel, lihasesse ja veeni iga 8 - 12 tunni järel (tabel 13).

Toimemehhanism. Linkomütsiin pärssib mikroobiraku valgu sünteesi, inhibeerides peptiidsidemete teket, seostudes ise ribosoomivalgu 50 S alaühikuga - seega takistab transport-RNA-ga seotud aminohapete translatsioonilist ribosoomis. Kestval manustamisel leitakse kuni 20 % resistentseid stafülokoktitüvesid. Toime on ainult bakterioostaatiline ja vereplasmas piisab terapeutiliseks efektiks 1,5 - 3 $\mu\text{g/ml}$ vaba linkomütsiini sisaldusest.

Toimespekter ja kasutamine. Linkomütsiin pärssib stafülo- ja streptokokkide paljunemist (peale ~~Streptococcus faecalis~~ 'e). Gramnegatiivsetesse mikroobidesse, samuti siberi katku, difteerialekitajasse ja teistesse ei toimi (tabel 14). Põhiliselt kasutatakse penitsilliin- ja makroliidresistentsete stafülokokk- ja streptokokknakkuste korral: sepsis, septiline endokardiit, pneumoonia, kopsuabstsess, pleuraempüem, mandane meningiit, mastiit, osteomüeliit jt.

Toksilisus. Enteralsel kasutamisel põhjustab linkomütsiin seedehäireid, iiveldust, kõhulahtisust, düsbakterioosist tingituna võib tekkida pseudomembranoosne koliit. Harva tekib leukopeenia, trombotsütopeenia, võib suureneda vere bilirubiinisisaldus. Allergilistest reaktsioonidest nõgestõbi, eksfoliativne dermatiit, angioneurootiline turse, anafülaktiline šokk. Kiirel veeni manustamisel võib tekitada vereringe- ja hingamishäireid. Tuleb vältida kasutamist raseduse korral, raskete neeru- ja maksakahjustustega haigetel.

T a b e l 14

Mitmesuguste, põhiliselt grampositiivse mikrofloora vastaste antibiootikumide (linkomütsiin, klindamütsiin, ristomütsiin, vankomütsiin) toimespekter

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml			
	Linkomüt-siin	Klindamüt-siin	Ristomüt-siin	Vanko-mütsiin
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,4-12,5	0,06-0,2	1-6,2	0,2-3,0
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0,04-0,2	0,01-0,1	0,1-2,0	0,2-3,0
<u>Streptococcus viridans</u>	0,06-0,5	0,005-0,1		0,3-12,5
<u>Streptococcus faecalis</u>	16,5->100	12,5->100	0,1-10,0	0,4-6,4
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	0,06-0,5	0,005-0,03	0,1-3,0	
<u>Bacillus anthracis</u>	0,25-8	0,1-10		1,6-6,2
<u>Clostridia spp.</u>	2->10	1-4	0,5-1,6	0,2-5,0
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	1->10	1->10	0,5-3,1	0,2-1,6
<u>Actinomyces israelii</u>			0,8-1,0	0,8-1,0
<u>Neisseria meningitidis</u>	32	0,5-10,0	25-100	
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	25	0,5-2,0	25-50	
<u>Haemophilus influenzae</u>	6,25->25	0,5-5,0		
<u>Klebsiella spp.</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Proteus spp.</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Salmonella spp.</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Shigella spp.</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Pseudomonas spp.</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Escherichia coli</u>	>100	>100	>100	>100
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	1-6,2	>50	>50	>50

Klindamütsiin

Keemiliselt on klindamütsiin (Clindamycinum) 7-kloor-desoksülinkomütsiin. Kasutatakse enteralselt. Toimemehhanism ja toimespekter on linkomütsiini omale sarnased (tabel 14). Põhiliselt avaldab bakterioostaatilist toimet, kuid üksiku juhtudel võib grampositiivsete kokkide korral, kontsentratsioonides 2 - 4 $\mu\text{g/ml}$, avaldada bakteritsiidset toimet ka in vivo. Erinevalt linkomütsiinist ja makroliididest toimib klindamütsiin pärssivalt Bacteroides fragilis'e tüvesse ja teistesse spore mitteroostavatesse anaeroobsetesse bakteritesse, mis annab talle eelise anaeroobse infektsiooni korral. Klindamütsiininfosfaati (Clindamycini phosphas) kasutatakse ka veeni ja lihasesse süstimiseks. Klindamütsiin on penitsilliinirea antibiootikumide reservpreparaat.

Kõrvalnähud eelkõige seedetrakti poolt: iiveldus, valud maopiirkonnas. Põhjustab ka pseudomembranooset koliiti, düsbakterioosi, tugevat kõhulahtisust. Annab allergilisi reaktsioone.

Ristomütsiin

Ristomütsiin (Ristomycini sulfas) isoleeriti 1963. a. kiirikseene Proactinomyces frutiferi, var. ristomycini jt. Keemiliselt kuulub kõrgmolekulaarsete antibiootikumide hulka: struktuuris on süsivesikuid, fenoolühendeid, aminohappeid. Koosneb kahest bioloogiliselt aktiivsest komponendist - ristomütsiinist (ristotsetiinist) A ja B. Meditsiinipraktikas kasutatakse ristomütsiinsulfaati.

Farmakokineetika. Seedetraktist ristomütsiin ei imendu, manustatakse ainult veeni. Veres ja kudedes püsib kaua, $t_{1/2}$ on kuni 5 tundi, terapeutiline kontsentratsioon (1 - 5 $\mu\text{g/ml}$) püsib plasmas kuni 12 tundi (tabel 13). Suur osa (70 - 80 %) eritub neerude kaudu. Hematoentsefaalbarjääri ei läbi. Ööpäevane annus 1 - 1,5 miljonit toimeühikut, lastele 20 000 - 30 000 TÜ/kg, mis jaotatakse kahele manustamiskorrale. Manustatakse suures lahjenduses isotoonilises NaCl-lahuses: 1 000 000 TÜ ml-a. Naha alla sattudes on väga tugeva ärritava

(ka nekrotiseeriva) toimega.

Toimemehhanismilt pärssib mikroobiseina moodustumist lõppfaasis, mis detailselt pole veel selgitatud.

Põhilisteks kasutusnäidustusteks on grampositiivsete entero-, strepto- ja stafülokokkide põhjustatud infektsioonid, mis teistele antibiootikumidele ei allu: sepsis, endokardiit, kopsupõletik ja -abstsess, mädane pleuriit, osteomüeliit, stafülokokiline meningiit ja ajuabstsess. Gramnegatiivse mikrofloora suhtes praktilise tähtsusega (tabel 14). Ravi kestab 1 - 3 nädalat, tavaliselt veel 2 - 4 päeva pärast infektsioonisümptomite kadumist.

Toksilisus. Kestval ja korduval veeni manustamisel põhjustab flebiiti, tromboflebiiti, veeniseinte tihenemist. Nahaaluses koes põhjustab valulikke infiltraate. 5 - 12 %-l ravituist tekib leukopeenia isegi kuni agranulotsütoosini, aneemia, toksiline trombotsütopeenia, eosinofiilia. Preparaadi rakendamisel tuleb korduvalt kontrollida vere vormelemente (lastel üle 2 päeva). On kirjeldatud ka oto- ja nefrotoksilisi tüsistusi, allergilisi reaktsioone.

Vankomütsiin

Vankomütsiin (Vancomycini hydrochloridum) isoleeriti kiirikseene Streptomyces orientalis 1965. a. Keemiliselt keeruka struktuuriga kõrgmolekulaarne ühend, mis sisaldab süsivesikuid, fenoole, atüüpilisi aminohappeid jne.

Seedetraktis laguneb, vankomütsiinhüdrokloriid manustatakse ainult veeni. Intramuskulaarsed injektsioonid on väga valulikud, tekivad püsiinfiltraadid.

Farmakokineetika. Veeni manustamisel säilib terapeutiline kontsentratsioon (1 - 5 µg/ml) 8 - 12 tundi. Sõltuvalt annusest manustatakse 2 - 3 korda päevas, s.t. iga 12 või 8 tunni järel. Suur osa (90 %) eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel. Oliguuria korral tuleb annust oluliselt vähendada. Kontsentratsioon uriinis ulatub 100 - 300 µg/ml, mida mõnikord rakendatakse uroinfektsioonide raviks.

Toimemehhanismilt on vankomütsiin bakteritsiidne antibiootikum, kahjustab mikroobiraku seina. Mikroobid lüüsuvad

põhiliselt paljunemise momendil. Seega vähendavad bakterio-
staatilised preparaadid oluliselt vankomütsiini efektiivsust.

Toimespektrilt kuulub nn. puhaste grampositiivsete mikroorganismide vastaste antibiootikumide hulka. Peale kokkide hävitab ka siberi katku, difteeriategitajaid, aktinomütsete, klostriidiume. Resistentsus areneb aeglaselt, seni on vähe täheldatud. Kuulub reservantibiootikumide hulka ja kasutatakse ainult ohtlike stafülokokiliste infektsioonide korral, mis teistele antibiootikumidele (penitsilliinid, tsefalosporiinid, makroliidid) ei allu. Brandina leiab kasutust ka enterokokkinfektsiooni korral.

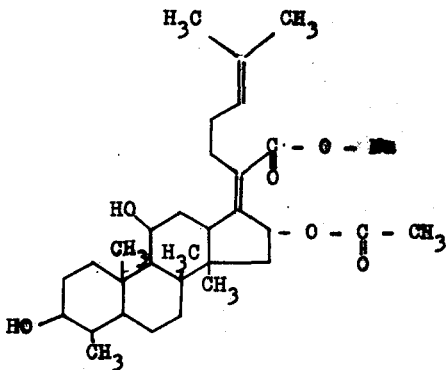
Ööpäevane annus täiskasvanule on 2 - 3 g, lastele 40 mg/kg, mis jaotatakse 2 - 3 (4) annuseks. Veeni viiakse suures lahjenduses (0,2 - 0,4 % lahuseana).

Toksilisus. Veeni manustamise tõttu võivad tekkida tromboflebiidid, veeniseina tihenemised. Preparaadi kumulatsioonisel avaldub oto- ja nefrotoksilisus. Allergilisi nähte esineb 4 - 5 %-l haigetest, anafülaktiline šokk harva.

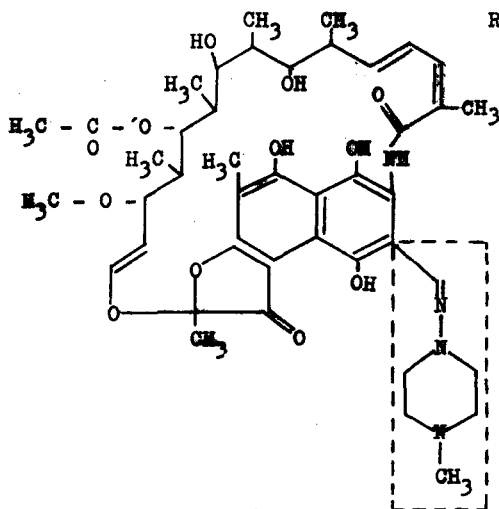
Fusidiinnaatrium (Fusidinum-natrium)

Fusidiinhapet produtseerib seen Fusidium coccinorum ja selle naatrium- ning teisi sooli kasutatakse antibiootilises ravis. Isoleeriti 1962. a. Väikemolekulaarne ühend (molekulmass 516,7), põhistruktuur sarnaneb fenantreeniumale (jn.5).

Farmakokineetika. Fusidiin imendub seedetraktist aeglaselt, mis põhjustab kontsentratsiooni kõikumise veres. Terapeutiline nivoo püsib 12 - 24 tundi (2 - 8 µg/ml). Enteraalsel manustamisel püsib kontsentratsiooni maksimum 2 - 4 tundi (tabel 15), sagedasel manustamisel preparaat kumuleerub. Kui ordineerida 0,5 g 2 korda päevas, kumulatsiooni ei teki, küll aga 1grammist annuste korral. Viimasel juhul suureneb kontsentratsioon veres 60 - 100 µg/ml, mis on lähedane toksilisele. Kudedesse ning seroosvedelikesse, lümfisüsteemi tungib hästi, ajju halvasti. Tungib ka lootesse ja rinnapiima. Fusidiin lammutub maksas, metaboliidid ja osa muutmata preparaati eritub sapiga soolde. Neerude kaudu väljutatakse ainult 0,1 % annusest, mis annab uriinis kontsentratsiooni



Fusidinnatrium



Rifamitsiin SV

Rifampitsiin

Joonis 5. Fusidiin ja rifamitsiinid

ainult 0,3 - 0,8 g/ml. 10 - 15 % väljutatakse muutumatult roojaga. Veeni manustatakse harva.

Toimemehhanism. Fusidiin pärssib mikroobiraku välgu sünteesi, inhibeerides peptiidide sünteesi tekke ja seega transport-RNH-poolse aminohapete ülekande ribosoomidele. DNH ja RNH süntees pärssub sekundaarselt. Fusidiinil on väljendunud sünergism makroliididega. Toime on bakteriostaatiline.

Fusidiin on aktiivne põhiliselt grampositiivsete mikroorganismide suhtes. Oluliseks erinevuseks eelkäsitletud antibiootikumidest on suur aktiivsus mikobakterite suhtes. Kõigi eiste gramnegatiivsete mikroorganismide suhtes on fusidiin toimeteta. Fusidiini kasutus on antistafülokokiline, põhiliselt penitsilliiniresistentsete tüvede korral.

Fusidiini kasutatakse ka paiksetl mädanike, haavade, infitseerunud põletuste ravis, kusjuures ta resorbeerub läbi naha ja haavade kiiresti, andes samuti toimiva kontsentratsiooni vereplasmas. Paiksetl ärritavat toimet ei ole.

Toksilisus. Fusidiin pole eriti mürgine. Enteraalsel kasutamisel tekivad ebaturded ja häired põhiliselt seedeelundite poolt (rõhatised, raskustunne epigastriumis, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Allergilised nähud avalduvad harva.

Kuigi fusidiin lammutatakse pea täielikult maksas, pole seni maksakahjustusi kirjeldatud.

Rifamütsiinid

Rifamütsiinid (A, B, C, D, E, F jne.) isoleeriti kiirikseenest Streptomyces mediterranei 1957. a. Biotehnoloogia täiustamisel õnnestus saada väärtuslikke antibiootikume rifamütsiini SV, rifamiidi ja rifatsiini. 1965. a. saadi rifamütsiini SV molekuli modifitseerides poolsünteetiline rifampitsiin (jn. 5). Rifamütsiinid on happed; kasutatakse ka nende naatriumisooli.

R i f a m ü t s i i n S V (Rifamycinum SV) on vees halvasti lahustuv ja seetõttu kasutatakse rifamütsiinnaatriumi lahustatuna 10 - 15% polüvinüülpürrolidoonilahuses. Rifamiidi lahustatakse vees. Rifamütsiini ja rifamiidi manus-

T a b e l 15

Fusidiini ja rifamütsiinide põhilised farmakokineetilised parameetrid

Preparaat	Sünonüümid	Manus- tamine	An- nus (g)	Kontsentratsioon vereseerumis $\mu\text{g/ml}$					$t_{1/2}$
				2 t	4 t	8 t	12 t	24 t	
<u>Fusidinum-natrium</u>	<u>Fucidin,</u>	P. o. ~ ~	0,25	2	6	4	1	0	4-5
	<u>Remycin,</u>		0,5	28	31	11	8	2	
	<u>Sodium fusidicum</u>		1,0	10	15-40	20	10	6	
<u>Rifamycinum SV</u>	<u>Rifocin</u>	I. m. ~ ~	0,25	1,5-2	0,1-0,6	0,05-0,2	0	0	2
			0,5	2-3	1,4-2,5	0,1-0,6	0	0	
<u>Rifamidum</u>		I. m. ~ ~	0,25	0,6-1,4	0,4-0,5	0	0	0	2
			0,5	1,9-3,5	0,8-1,8	0,3-0,5	0	0	
<u>Rifampicinum</u>	<u>Benemycin,</u>	P. o. ~ ~	0,15	1,9	1,2	0,4	0	0	4
	<u>Rifadin,</u>		0,3	5,7	3,5	1,6	0,4	0	
	<u>Rifampin,</u>		0,45	7,9	6,8	5,4	2,1	0,1	
	<u>Rifaldin</u>		0,9	28	23	15	8	1,6	

T a b e l 16

Fusidiini ja rifamitsiinide antimikroobse toime spekter ja minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) /µg/ml		
	Fusidiin	Rifamitsiin	Rifampitsiin
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,04-0,1	0,005-0,1	0,001-0,1
<u>Streptococcus pyogenes</u>	4-16	0,005-0,1	0,001-0,1
<u>Streptococcus faecalis</u>	3,2-25	0,1-5,0	0,01-10
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	5-25	0,01-1,0	0,01-0,1
<u>Bacillus anthracis</u>		0,05-0,25	0,1-1,0
<u>Clostridia spp.</u>	0,02-0,5	0,05-1,0	0,002-0,1
<u>Neisseria meningitidis</u>	0,6-1,0		0,001-1,0
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	0,4-1,5		0,001-0,1
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	0,004-0,05	1-10	1-5
<u>Haemophilus influenzae</u>			0,02-1,0
<u>Bacteroides spp.</u>			1-5
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>			10
<u>Salmonella spp.</u>	>100	>100	5->20
<u>Shigella spp.</u>	>100	>100	5->20
<u>Proteus spp.</u>	>100	>100	1-20
<u>Escherichia coli</u>	>100		1-20
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	0,5-1,6	0,02-5,0	0,005-5,0
<u>Mycobacterium leprae</u>			0,1-0,3
<u>Chlamydia psittaci</u>			0,002-0,2
<u>Chlamydia trachomatis</u>			0,01-5,0

tatakse ainult lihasesse, seedetraktist imenduvad halvasti.

Lihasesse manustatuna annab rifamütsiin kõrgeima vereplasmakontsentratsiooni 1 - 3 tunni jooksul, poolväärtusaeg on 2 tundi (tabel 15). Annuses 0,5 g püsib vajalik terapeutiline kontsentratsioon (0,2 - 0,6 $\mu\text{g/ml}$) kuni 8 tundi, see tõttu tuleb ööpäevane ülddoos 1 - 2 grammi jagada 3 üksikannuseks. Veeni manustatuna kaob terapeutiline kontsentratsioon 3 - 4 tunni jooksul. Ajju ei tungi.

Suur osa rifamütsiini elimineeritakse maksa kaudu - sapiga satub soolde 60 - 90 % rifamütsiini üldkogusest, mis annab sapis kontsentratsiooni 500 - 1000 $\mu\text{g/ml}$. Maksakahjustuste korral on preparaadi eliminatsioon aeglustunud ja verekontsentratsioonid tunduvalt kõrgemad. Rifamütsiinid pärssivad mikroorganismides DNA-sõltuva RNA-polümeraasi, mis põhjustab RNH sünteesi inhibeerimise. Toime avaldub ainult mikroorganismide ja mitte inimese kudede RNH sünteesi. Toime on bakteriostaatiline, kuid paljunemisfaasis mikroorganismidele ka bakteritsiidne.

Põhiliselt kasutatakse rifamütsiini stafülokokkinfektsioonide ja tuberkuloosi raviks (tabel 16). Rifamütsiin ei ole eriti efektiivne streptokokknakkuse korral. Kuulub reservantibiootikumide, penitsilliini asendajate hulka stafülokokkinfektsiooni korral (abstsessid, sepsis, osteomüeliit, koletsüstiit, kolangiit, endokardiit jne.).

Toksilisus väike, põhiliselt tuleb karta allergilisi reaktsioone ja maksakahjustuste süvenemist. Veeni manustatuna võib põhjustada tromboflebiiti.

R i f a m p i t s i i n (Rifampicinum) on eelmisest tunduvalt aktiivsem nii grampositiivsete kokkide ja bakterite suhtes kui ka tuberkuloosi, leepira, psitakoosi ja trahoomitekitajate elutegevuse pärssimisel (tabel 16). Toime mehhanismilt pärssib RNH sünteesi mikroobides, mitte makroorganismi kudedes.

Farmakokineetiliselt on rifampitsiin organismis eelmisest püsivam (tabel 15), kasutatakse enteralselt, põhiliselt tuberkuloosi raviks.

Gramitsidiin S

Gramitsidiin (Gramicidinum, Gramidinum, Gramoderm) isoleeriti 1942. a. Bacillus bersis'est. Keemiliselt kuulub antibiootikumide - türotritsiinide hulka, molekulmass 1100. Vees lahustumatu, meditsiinis kasutatakse 2% ampullitud piirituslahust.

Avaldab stafülo- ja streptokokkidesse, gono- ja meningokokkidesse bakterioostaatilist ning bakteritsiidset toimet. Toimivad kontsentratsioonid on 5 - 30 $\mu\text{g/ml}$. Kasutatakse ainult lokaalselt. Valmistatakse ka linimente ja pastasid nahale määrimiseks ja tablette suulimaskestapõletiku vastu. Limaskestadele ei soovitata üldiselt aplitseerida, kuna imendudes avaldab tugevat toksilist toimet. Põhikasutus on naha pindmised kokilised mädainfektsioonid. Nahale asetatud mähiseid vahetatakse kord päevas.

Klorofüllipt

Klorofüllipt on taimset päritolu, eukalüpti (Eucalyptus globulus Labill.) lehtedest saadud klorofüll a ja b segu, helesrohelist värvi pulber. Kuulub paiksel kasutatavate antibiootikumide hulka. Meditsiinis kasutatakse klorofüllipti 1% piirituslahust ja 2% õlilahust. Avaldab bakterioostaatilist ja bakteritsiidset toimet põhiliselt grampositiivsetesse mikroorganismidesse. Kasutatakse eelkõige stafülokokilise infektsiooni vastu lokaalselt: põletus, peritoniit, pleuriit, flegmoon, farüngolarüngotrahhheiit, günekoloogilised kokilised infektsioonid. Samuti leiab klorofüllipt rakendust stafülokokikandluse likvideerimisel, ka seedetrakti vabastamiseks stafülokokkidest, manustatuna nii suu kaudu kui klüsmidena. Preparaat annab sageli allergilisi reaktsioone.

2.2. Peamiselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

Gramnegatiivse mikrofloora kasvu pärssivad valikuliselt antibiootikumid polümüksiinid. Suhteliselt aktiivsed gramnegatiivse mikrofloora pärssijad on ka antibiootikumid aminoglükosiidid. Kuna viimased suurtes kontsentratsioonides pärssivad ka grampositiivsete kokkide kasvu, nimetatakse neid tihti laia toimespektriga antibiootikumideks. See pole aga päris õige, kuna tõelistest laia toimespektriga antibiootikumidest levomütsetiinist ja tetratsükliinist on nad tunduvalt kitsama antimikroobse spektriga.

2.2.1. Polümüksiinid

Polümüksiinid (Polymyxini M sulfas, Polymyxini B sulfas) kuuluvad struktuurilt peptiidsete ühendite hulka - nad koosnevad peptiidsidemetega seotud aminohapete jääkidest. Valikudest erinevad nad tsüklilise struktuuri, heterotsükliite sisalduse, väikese molekulmassi (umbes 1200) ja ka haruldaste D-aminohapete, N-metüülaminohapete, β -aminohapete sisalduse poolest. Polümüksiine produtseerib eoseid e. spore moodustav mullas elunev batsill - Bacillus polymyxa. Looduslikult produtseeritakse polümüksiine A, B, C, D, E jne. (Polümüksiin E isoleeriti 1947. a.), mis erinevad põhiliselt füsikokeemiliste ja farmakokineetiliste omaduste ja toksilisuse poolest, aga toimespektrilt ebaoluliselt. Praktikas kasutatakse polümüksiini B, polümüksiini M ja polümüksiini E (kolistiini), põhiliselt sulfaatidena või metaansulfonaadina.

Farmakokineetika. Preparaadid on lahuses pH 2,0 - 6,0 juures püsivad, leeliseses keskkonnas (pH 8,0 - 9,0) ainult mõne tunni. Polümüksiine kasutatakse suu kaudu ja lihasesse, veeri manustatakse harva, äärmisel vajadusel, sest põhjustavad sageli allergilisi reaktsioone. Enteraalsel manustamisel taotletakse lokaalset toimet seedetrakti patogeensesse mikrofloorasse, kuna täiskasvanuil imenduvad halvasti, imikutel ja väikelastel paremini. Lihasesse manustamisel imenduvad kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon on 1 - 3 tunni jook-

sul ja see langeb kriitilise väärtuseni 6 - 7 tunni jooksul (tabel 17). Seetõttu on õige manustada iga 6 - 8 tunni järel (3 - 4 korda ööpäevas). Veeni manustatuna langeb polümüksiinide kontsentratsioon kiiresti, 4 tunni pärast säilib 0,5 - 1 µg/ml, seega tuleb manustada iga 4 - 5 tunni järel või püsiinfusioonina.

Polümüksiinid erituvad neerude kaudu, andes uriinis 20 - 30 korda kõrgema kontsentratsiooni kui vereseerumis. Seega on polümüksiinid edukalt rakendatavad ka gramnegatiivse mikrofloora tekitatud uroinfektsioonide korral. Toime optimum uriinis on pH 6,2 - 7,5 juures. Neerupuudulikkuse korral polümüksiinid kumuleeruvad ja võivad anda raskeid nefro- ja neurotoksilisi nähte. Seetõttu on oluline teada ravitavate haigete neerufunktsiooni.

Läbi hematoentsefaalbarjääri ja seroosõõnte vedelikesse tungivad halvasti ega anna süsteemsel manustamisel vajalikku kontsentratsiooni. Vereplasma valkudega oluliselt ei seostu.

Toimemehhanism. Polümüksiinid mõjustavad mikroobiraku tsütoplasmamembraani omadusi. Nad adsorbeeruvad membraani fosfolipiididele, vähendavad membraani läbitavust raku ainevahetusproduktidele ja suuremates kontsentratsioonides toimivad bakteritsiidset. Kahevalentsed katioonid (Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++}) vähendavad oluliselt polümüksiinide aktiivsust.

Mõned Escherichia coli (5 - 10 %) ja Pseudomonas aeruginosa (10 - 20 %) tüved on polümüksiinide suhtes primaarselt resistentsed.

Toimespekter. Polümüksiinid toimivad valikuliselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse (tabel 18). Väikestes kontsentratsioonides toimivad bakteriostaatiliselt, suurtes bakteritsiidset, kusjuures pärssiv toime avaldub nii paljumeis- kui ka staatilises faasis. Kuna nad rakkudesse tungivad halvasti, avaldavad toimet ainult rakuvälisesse mikroobidesse. Seetõttu nad kõhutüüfuse ja brutselloosi korral kliinilist toimet ei avalda, kuigi in vitro on pärssiv efekt väga tugev. Polümüksiine kasutatakse gramnegatiivsest mikrofloorast (soolekepike, pseudomonas, enterobakter, klebsiella, sigella jt.) tingitud nakkuste vastu, kaasa arvatud

T a b e l 17

Polümüksiinide farmakokineetilised omadused

	Sünonüümid	$t_{1/2}$	An- nus mg	Kontsentratsioon seerumis pärast lihasesse manustamist $\mu\text{g/ml}$					
				1 t	2 t	3 t	4 t	6 t	8 t
<u>Polymyxini M sulfas</u> 1 mg = 8000 TÜ	<u>Polymyxin</u>	3,5-4 t	60	1,8	1-2	1,5	1	0,6	0,3
<u>Polymyxini B sulfas</u>	<u>Aerosporin</u> <u>Bacillosporin</u> <u>Polmix</u>	3,5-4 t	60	1,6	1,2	1	1	0,6	0,2
<u>Polymyxini B methan- monosulfonas</u>	<u>Colistin</u> <u>Colymyxin</u> <u>Colomycin</u> <u>Belcomycin</u>	2,5-3 t		Kasutatakse põhiliselt paikset, ente- raalselt (NSV Liidus ei toodeta)					

T a b e l 18

Polümüksiinide toimespekter (minimaalne pärssiv
kontsentratsioon - MPK $\mu\text{g/ml}$) seerumis

Mikroorganism	Polümüksiinide MPK ($\mu\text{g/ml}$)
<u>Escherichia coli</u>	0,1-3
<u>Enterobacter aerogenes</u>	0,4-4
<u>Haemophilus influenzae</u>	0,1-0,5
<u>Proteus spp.</u>	100
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	0,1-1
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	0,2-3
<u>Yersinia spp.</u>	0,1-0,5
<u>Salmonella typhi</u>	0,3-2
<u>Salmonella spp.</u>	0,1-2
<u>Shigella spp.</u>	0,1-3
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	20- >100
<u>Neisseria meningitidis</u>	5-10

sepsis ja abstsessid. Rakendatakse ka lokaalselt kehaõntesse.

Proteused, grampositiivsed ja -negatiivsed kokid, klostriidid, difteeria- ja tuberkuloositekitaja on polümüksiinide suhtes resistentsed.

Toksilisus. Suu kaudu kasutamisel kõrvaltoimeid praktiliselt ei ole, kui mitte arvestada mao ärritusnähte (iiveldus, isu langus jne.). Polümüksiinidel on nefrotoksiline ja neurotoksiline toime, mis avaldub suuremate annuste kestvaval rakendamisel. Nefrotoksilisus väljendub albuminuurias, hematuurias, silindrite esinemises, jääklammastiku sisalduse suurenemises. Tavaliselt ravi lõpetades nähud taanduvad. Ohtlikumad neerukahjustused võivad tekkida väikelastel ja haigetel juba varemesineva neerukahjustuse foonil. Neerukahjustuste korral on polümüksiinid üldjuhul vastunäidustatud. Neurotoksilisus väljendub paresteesiates, keele, suu ja silmade sügelemises, pearingluses, peavalus, uimasuses, perifeerses neuropaatias, ataksias, ka nägemishäiretes jne. Sellepärast on ohtlik manustada suuri polümüksiinide koguseid endolumbaalselt, intraperitoneaalselt või veeni. Polümüksiinid annavad ka allergilisi nähte, anafülakasiat väga harva.

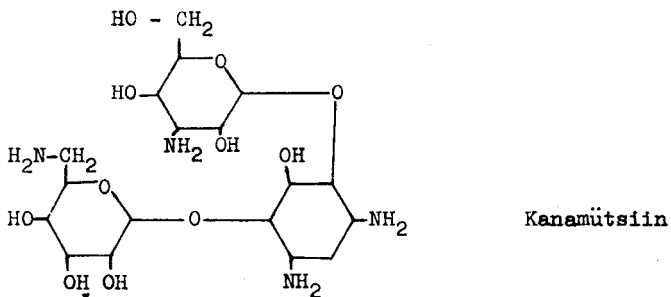
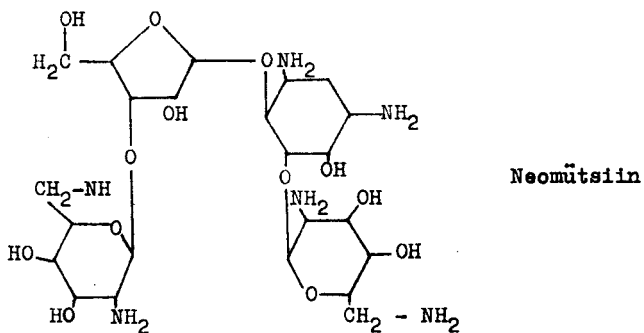
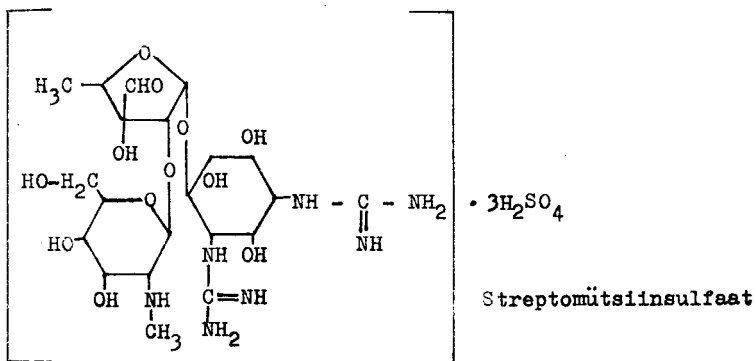
2.2.2. Aminoglükosiidid

Aminoglükosiidide rühma kuuluvad streptomütsiinid, kanamütsiin, neomütsiin, monomütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin, sisomütsiin, amikatsiin.

Aminoglükosiide produtseerivad paljud kiirikseente ja batsillide tüved. Ka bioloogiline toime, bakteriostaatiline (-tsiidse) toime mehhanism, toimespekter ja kõrvaltoimed on neil kõigil lähedased.

Streptomütsiinid ja kanamütsiin

Streptomütsiini isoleeris S. Waksman 1943. a., meditsiinis rakendati 1944-46. See oli bensüülpenitsilliini rakendamise kõrval suurim saavutus, eriti streptomütsiini tuberkuloosivastase toime tõttu ja efektiivsuse tõttu enamiku



Joonis 6. Antibiootikumid-aminoglükosiidid

gramnegatiivsete patogeensete mikroobide suhtes, millesse penitsilliin ei toiminud. Neomütsiin (1949), kanamütsiin (1955), monomütsiin (1959), gentamütsiin (1962) jt. laiendasadid oluliselt aminoglükosiidide toimespektrit ja kasutusalasid.

Keemiliselt ehituselt kuuluvad aminoglükosiidid glükosüülrühmadega aminotsükliitoolide hulka (tsükloheksaani vesinikud on asendatud hüdroksüül-, amino- või guanidiinradikaalidega) (jn. 6).

Farmakokineetika. Aminoglükosiidid on alused, moodustavad sooli hapete anioonidega, on hästi vees ja halvasti lipiidides lahustuvad. Halva lipiidlahustuvuse tõttu läbivad bioloogilisi membraane aeglaselt ja peaaegu ei imendu seedetraktist, ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Mitmed aminoglükosiidid (streptomütsiinid, kanamütsiin, amikatsiin) on valikulised tuberkuloosivastased antibiootikumid.

Streptomütsiini- ja kanamütsiinipreparaate kasutatakse ainult parenteraalselt, põhiliselt lihasesse (tabel 19) ja lokaalselt (õntesse, infektsioonikoldesse, endolumbaalselt). Streptomütsiinisooli veeni üldiselt ei manustata, kui, siis tilkinfusioonina. Seedetraktis seotakse ja inaktiveeritakse, ei imendu oluliselt ja seetõttu suu kaudu ei kasutata. Ajuvedelikus on streptomütsiini kontsentratsioon 2 - 3 % vereseerumi kontsentratsioonist. Seroossetesse õntesse tungib hästi, samuti läbib vabalt platsenta. Enamikus kudedes on kontsentratsioon 25 - 40 % ühendi vereseerumi niivoost. Kõrge on sisaldus neerudes, maksas, põrnas, sapis, kopsus. Eliminatsioon toimub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel. Neerukahjustuste korral kumuleerub streptomütsiin kiiresti $t^{1/2}$ pikeneb kuni 100 tunnini (normaalselt 2 - 2,5 t). Streptomütsiini ühekordse annusega (0,5 - 1,0 g e. 500 000-1 000 000 TÜ) saavutatakse vereseerumis toimiv kontsentratsioon 8 - 24 tunniks (tabel 19, 20).

Toimemehhanism. Aminoglükosiidid on toimemehhanismilt valgu sünteesi inhibiitorid ribosoomides. Kõige enam on uuritud streptomütsiini toimemehhanismi. Antibiootikum ühineb mikroobiraku ribosoomivalgu 30 S alaühikuga, takistades transport-RNH ja ribosoomivalgu ühinemist (aminohapete üle-

T a b e l 19

Streptomütsiini- ja kanamütsiini preparaadid ning manustamine

Preparaat	Manustamine	$t_{1/2}$	Manustamise intervall tundides	Täiskasvanu ööpäevane annus (g)
<u>Streptomycini sulfas</u>	Lihasesse, lokaalselt, õõntesse, kolletesse	2-3 t	12-24	1,0-2,0
<u>Streptosulmycini sulfas</u>	Lihasesse	3 t	12-24	1,0-2,0
<u>Streptomycini et calci chloridum</u>	Endolumbaalselt		24	0,1-0,15
<u>Dihydrostreptomycini sulfas</u>	Lihasesse	2,5-3 t	12-24	1,0-2,0
<u>Dihydrostreptomycini pantothenas</u>	Lihasesse	3 t	12-24	0,5-1,0
<u>Streptosalusidum</u> (kombinatsioon)	Lihasesse		24	1,0-2,0
<u>Kanamycini sulfas</u>	Lihasesse	2-2,5 t	12	1,0

T a b e l 20

Streptomütsiinsulfaadi, kanamütsiinsulfaadi ja amikatsiini kontsentratsioon inimese vereseerumis 1 - 12 tundi pärast lihasesse manustamist

Preparaat, i.m.	Annus (g)	Antibiootikumi kontsentratsioon ($\mu\text{g}/\text{ml}$) inimese vereseerumis				
		1-2 t	3-4 t	5-7 t	8-10 t	11-12 t
Strepto- mütsiin	0,25	8-12	3-6	0-4	-	-
	0,5	20-30	9-15	5-8	3-5	2-3
	1,0	30-40	15-27	5-22	7-18	5-10
	1,5	35-60	18-35	8-22	6-16	5-10
Kanamüt- siin	0,25	10-12	8-10	3-4	1-2	0,2-0,4
	0,5	15-20	12-16	4-8	3-5	1-2
	1,0	30-35	20-25	10-15	5-8	1-2
Amikat- siin	0,25	9-12	5-7	2-3	0,3-2	-
	0,5	18-20	9-14	2-5	2-3	0,5-1

kannet), mis põhjustab defekti informatsioon-RNH koodis ja ebaõigete aminohapete lülitumise peptiidahelasse. Seega toob geneetilise koodi moonutus translatsioonistaadiumis kaasa matriitsi koodonitele võõra aminohappe lülitumise sünteesitavasse polüpeptiidi. Tüüpiline on siin fenüülalaniini asendamine isoleutsiiniga või seriiniga, tekib defektne valk. Antibiootikumi transport mikroobirakku teostub üle ühinemise membraanistruktuuriga, anioonidega komplekside moodustumise kaudu. On otsene seos bakteriraku anioonisisalduse ja mikroobi tundlikkuse vahel aminoglükosiidide suhtes. Kaltsiumi, magneesiumi ja naatriumi katioonid nõrgendavad toimet. Streptomütsiini toimel muutub tsütoplasmaembraani läbitavus ja aminoglükosiidid soodustavad K-ioonide, aminohapete ja nukleotiidide difusiooni mikroobirakust ümbritsevasse keskkonda, mis põhjustab raku lüüsumise. Arvatakse, et nukleotiidide difusiooniprotsess on põhjustatud RNA sünteesi blokaadist ja selle suurenenud lagunemisest. Esimesena vabanevad rakust sünteesitud nukleotiidid, seejärel RNH laguproduktid, aminohapped ja katioonid. Tsütoplasmaatilise membraani permeaabeluse häire tõttu tungib mikroobirakku suurem kogus antibiootikumi, mis täiendavalt ühineb aminohapetega ja teiste anioonsete retseptoritega. Rakumembraani häire tõttu kutsuvad aminoglükosiidide suuremad kontsentratsioonid esile raku lüüsumise. Seega kuuluvad aminoglükosiidid bakteritsiidsete antibiootikumide hulka. Väiksemates kontsentratsioonides on nad ribosoomivalgu sünteesi inhibeerumise tõttu kindlalt bakterioostaatiliselt toimivad. Aminoglükosiidide rakumembraani kahjustav toime ja penitsilliinide ning tsefalosporiinide rakukesta kahjustav toime potentseerivad kliiniliselt teineteist ja seetõttu on penitsilliinide ja aminoglükosiidide kombinatsioon segainfektsioonide korral üks efektiivsemaid.

Kõigil aminoglükosiididel on sarnane toimemehhanism. See, et nad ei anna olulist ristuvat resistentsust, näitab, et primaarse antibiootikum-retseptor-reaktsiooni molekulaarmehhanism on antibiootikumide struktuuriliste erinevuste tõttu samuti erinev. Streptomütsiiniresistentsed stafülokokitüved ja gramnegatiivsed mikroobid on tavaliselt tundlikud teiste aminoglükosiidide suhtes. Kanamütsiiniresistentsed tü-

ved on enamasti resistentsed ka monomütsiini suhtes ja vastupidi, kuid tundlikud neomütsiini suhtes. Esimese põlvkonna aminoglükosiidide (streptomütsiin, kanamütsiin, neo- ja monomütsiin) suhtes resistentseteks kujunenud mikroorganismid on tundlikud gentamütsiini, tobra- ja sisomütsiini suhtes. Gentamütsiiniresistentsed mikroobid on aga tavaliselt resistentsed ka strepto-, kana-, neo- ja monomütsiini suhtes. Streptomütsiiniresistentsed tuberkuloosibakterid on tavaliselt tundlikud kanamütsiini suhtes.

Toimespekter. Aminoglükosiidide toimespekter on toodud tabelis 21. Peale tuberkuloosi kasutatakse neid mitmete grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroobide põhjustatud nakkuste korral.

Kanamütsiinmonosulfaati kasutatakse enteralselt düsenteeria, bakteriaalse enterokoliidi, salmonellooside ja teiste gramnegatiivsete mikroobide põhjustatud infektsioonide korral. Samuti kasutatakse kanamütsiini suuri annuseid enteralselt (1 g iga 4 t järel) seedetrakti mikrofloora pärssimiseks operatsioonide eel. Kanamütsiin sulfaadi parenteraalse kasutamise näidustused on samad mis streptomütsiinil. Kanamütsiini suhtes on tuberkuloositekitajad vähem resistentsed kui streptomütsiini suhtes. Kanamütsiini ja amikatsiini farmakokineetilised parameetrid ja seetõttu ka kasutusskeemid on lähedased (tabel 19, 20).

Toksilisus. Streptomütsiinid ja kanamütsiin avaldavad nefro-, neuro-, kardio- ja hematotoksilist toimet. Üks ohtlikumaid on ototoksiline toime - kuulmisnärvi ja sisekõrva kahjustus, mis võib kujuneda pöördumatuks. Neerukahjustuste korral on vastunäidustatud või annused mitu korda väiksemad tavalistest. Võivad põhjustada ka vereloome häireid ja närvilihas-ülekande pidurdust, südame kontraktiilsuse langust.

Neomütsiin ja monomütsiin

Neomütsiin sulfaat (Neomycini sulfas). Antibiootikumikompleksi neomütsiin A, B, C, D, E, F produtsseerivad kiirikseened Streptomyces fradiae. Põhikomponendiks (üle 90 %) neomütsiinikompleksis on neomütsiin B, mis on ka

T a b e l 21

Aninoglükosiidide minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid mitmesuguste patogeensete mikroobi-
le suhtes (MPK $\mu\text{g/ml}$)

	Strepto- mitsiin	Neomütsiin	Monomütsiin	Gentamit- siin	Tobramit- siin	Sisomüt- siin
<u>Staphylococcus aureus</u>	5-10	0,4-10	0,8-10	0,1-16	0,05-1,6	0,01-0,5
<u>Streptococcus pyogenes</u>	10-25	2,5-100	2-20	0,5-25	3-20	0,3-0,6
" <u>viridans</u>	5-10	5-100	10- 100	6,2-12,5	12,5 -25	5-25
" <u>faecalis</u>	10-50	10-100		1-100	3-25	1-12,5
" <u>pneumoniae</u>	10-50	25-100	10-50	3-25	3-25	0,06-0,3
<u>Bacillus anthracis</u>	1-5	0,5-10				
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>	5-20	0,5-10	0,4	2-5		
<u>Actinomyces israeli</u>		10-200	1-10			
<u>Clostridium spp.</u>	100	10-100	100	100	100	100
<u>Listeria monogytogenes</u>	2-10	0,1-10				
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	5-10	5-10	2-10	1-6,2		
" <u>meningitides</u>	2-10	1-50	2-50	3-25		
<u>Esherichia coli</u>	1-5	1-10	2-15	1,6-10	0,3-2,5	0,5-4
<u>Enterobacter aerogenes</u>	25-50	0,5-30	5	0,6-50	0,3-5	0,1-50
<u>Brucella spp.</u>	2-5	3-50	3-5			
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	10-50	3- 100	25-100	1- 16	1-25	0,3- 25
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	3-10	0,5-50	1-5	0,2-2	1-5	0,5-1
<u>Salmonella spp.</u>	2-10	0,5-10	2,5-10	0,5-6	1-10	0,5-2

T a b e l 21 (järg)

	Strepto- mutsiin	Neomütsiin	Monomütsiin	Gentamüt- siin	Tobramüt- siin	Sisomüt- siin
<u>Shigella spp,</u>	0,5-5	0,2-10	2-10	1-5	0,5-2,5	0,5-5
<u>Haemofilus influenzae</u>	1-10	1-10		1,5-2,2	0,5-3	0,5-2
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	1-10		0,2	2-3		

tugevaima antimikroobse aktiivsusega. Neomütsiinsulfaadilahus on pH 2,0 - 9,0 juures väga püsiv. 1 mg preparaati võrdub 640 - 680 toimeühikuga. Suu kaudu kasutamisel annab neomütsiin kõrge kontsentratsiooni seedetraktis (väljaheites kuni 10 mg/g), kuna imendub halvasti. Vereplasmas kontsentratsiooni üle 1 µg/ml kohta selle manustamisviisiga ei saavuta. Lihasesse manustamisel imendub täielikult ja annab veres kõrge kontsentratsiooni, mis olenevalt annusest säilib 8 - 12 tundi.

Kuna neomütsiin on väga toksiline neerudele ja eriti sisekõrvale, teda injektsioonidena praktiliselt ei kasutata. Põhiline kasutus on lokaalne: enteraalne, salvidena ja lahustena nahale, limaskestadele, kaasa arvatud kõrva-ninakurguhaiguste, silmahaiguste, günekoloogiliste haiguste raviks. Samuti manustatakse lahusena paikset seroossetesse õõntesse, liigestesse, ka aerosoolina hingamisteedesse jne. Serooskelmetele manustamisel peab arvestama kiire imendumisega ja üle 0,25g annused võivad anda raskeid toksilisi reaktsioone. Neomütsiin on küllaltki laia toimespektriga antibiootikum (tabel 21), pärssides nii gramnegatiivsete kui grampositiivsete bakterite paljunemist. Märkimist väärib gramnegatiivse mikrofloora vastane toime (kolibakter, düsenteeriategitajad, salmonellad, prooteused).

M o n o m ü t s i i n (Monomycinum) kuulub samuti aminoglükosiidide hulka, produtseeritakse kiirikseene Streptomyces circulatus var. monomycini poolt. Reaktsioonilt alus, vees hästi lahustuv, hügrokoopne. Happelises keskkonnas laguneb kiiresti, vastupidav leelistele.

Manustatakse enteraalset, lihasesse, veeni ja paikset ka kehaõõntesse. Suu kaudu manustamisel annab kõrge kontsentratsiooni seedetraktis, kuid imendub halvasti. Annustes 4 - 6 g enteraalset annab veres kontsentratsiooni kuni 2 - 3 µg/ml. Uriiniga elimineerub ainult 0,2 - 1 % suu kaudu manustatud annusest. Lihasesse ja serooskelmetele manustatuna imendub kiiresti ja annab veres piisavalt kõrge terapeutilise nivoo (5 - 10 µg/ml), mis säilib, sõltuvalt annusest, 4 - 8 tundi. Suure toksilisuse tõttu manustatakse lihasesse ja veeni ainult juhtudel, kus teised vähemtoksil-

sed antibiootikumid on toimeta. Neerupuudulikkuse korral kumuleerub kiiresti nagu kõik aminoglükosiidid. Kui $t^{1/2}$ normaalse neerufunktsiooni korral on 2 - 2,5 t, siis anuuria korral pikeneb see 20 - 30 korda. Tervete neerude korral saavutatakse lihasesse manustamisel kontsentratsiooni uriinis 200-300 $\mu\text{g/ml}$.

Monomütsiin on efektiivne stafülokokkide, kolibakteri, düsenteeriaktekitajate, brutselloositekitajate, klebsiella, enterobakterite jt. poolt põhjustatud nakkuste puhul (tabel 21). Ei toimi streptokokkidesse, pseudomonastesse, (klostriididesse). Põhiliselt kasutatakse kolienteriitide, toksilise düspapsia, düsenteeria, salmonelloosi, üksikutel juhtudel ka sepsise ja kuseteede infektsioonide korral (kui neerufunktsioon pole häiritud).

Toksilisus. Neomütsiin ja monomütsiin on aminoglükosiididest kõige toksilisemad. Nende kõrge oto- ja nefrotoksilisus piirab kasutamist. Eriti ohtlikud on nad neerukahjustuste (oliguuria) korral. Kuulmise nõrgenemine esineb 10 - 15 %-l ravitavatest haigetest. Seedetrakti ärritusnähte ja allergiat esineb harva. Ravikuurid ei tohi olla pikad ja kahe kuuri vahet peaks olema vähemalt 2 - 4 nädalat. Ototoksilise toime tõttu on neomütsiini ja monomütsiini keelatud kombineerida teiste aminoglükosiididega. Küll on segainfektsiooni korral otstarbekas neid kombineerida mõne penitsilliini või tsefalosporiiniga. Rasedatel ja väikelastel ei tohi neo- ja monomütsiini üldse kasutada.

Gentamütsiin, tobramütsiin, sisomütsiin

Need aminoglükosiidsed antibiootikumid kuuluvad teise põlvkonna preparaatide hulka, ja selle tõttu pole mikroobide resistentsus nende suhtes veel laialdane. Gentamütsiin võeti kasutusele 1961-62, tobramütsiin 1967-69, sisomütsiin 1970. a. Nimetatud preparaatide toimivad kontsentratsioonid (tabel 21) ja vastavalt ka annused on 10 - 20 korda madalamad kui esimese põlvkonna aminoglükosiididel. Kui streptomütsiini ja kanamütsiini ühekordsed annused on 0,5 - 1,0 grammi, siis genta- ja sisomütsiini 20 - 100 mg. Tä-

leb aga kohe märkida, et kõrvuti suurema antibakteriaalse efektiivsusega on genta-, tobra- ja sisomütsiinil ka suurem toksilisus. Kõrvaltoimed on praktiliselt samad mis esimese põlvkonna aminoglükosiididel. Reastades aminoglükosiidid toksilisuse vähenemise suunas, saame rea: sisomütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin, neomütsiin, monomütsiin, streptomütsiin ja kanamütsiin. Viimased kaks - streptomütsiin ja kanamütsiin kui suhteliselt vähemtoksilised - on laialdaselt kasutusel tuberkuloosi ravis. Toksilisemaid ühendeid tuberkuloosse infektsiooni korral kasutada on ohtlik.

G e n t a m ü t s i i n s u l f a a t (Gentamütsiini sulfas) on seene Micromonospora purpurea segu echinospora produtseeritav aminoglükosiidse struktuuriga antibiootikum. Bioloogiliselt eksisteerib vähemalt 16 gentamütsiini, millest põhilised on 5 (A, B, C₁, C₂ ja D). Gentamütsiinsulfaat on C₁ ja C₂ segu. Gentamütsiin on lahuses suhteliselt püsiv pH väärtustes 2,0 - 9,0 ja seega enteralselt hästi kasutatav. Seedetraktist aga ei imendu. Ka annustes 1,2 - 1,5 g elimineerub neerude kaudu ainult 0,1 - 0,3 %. Lihasest imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas avaldub 0,1 - 1,5 t jooksul ja langeb kriitilise piirini 6 - 8 t jooksul. Tavalised annused lihasesse on 0,5 - 2 mg/kg. Veeni manustatud gentamütsiini kontsentratsioon langeb samuti 6 - 8 t jooksul kriitilise piirini - 0,5 - 1 µg/ml (tabel 22). Optimaalne kasutusskeem täiskasvanule on 40 - 80mg iga 6 - 8 tunni järel lihasesse või veeni. Väikelastel ja neerupuudulikkusega haigetel on eliminatsioon oluliselt aeglasem. Gentamütsiin elimineerub parenteraalsel kasutamisel neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooniga. Kesknärvisüsteemi tungib halvasti.

Gentamütsiini toimespekter on lai (tabel 21), suhteliselt tundlikumad on stafülokokid, kolibakter, klebsiella, enterobakter, Proteus vulgaris ja morgenii. Nimetatud mikroobide korral pärsib kontsentratsioon 4 µg/ml enamiku tüvede kasvu. Gentamütsiiniresistentsed on suur osa streptokokke, enterokokke, ka tuberkuloositekitaja kasvu pärssimiseks on vaja suuri kontsentratsioone, mis in vivo pole rakendatavad. Gentamütsiini kasutatakse kuseteede infektsioo-

T a b e l 22

Gentamütsiini, tobramütsiini ja sisomütsiini
kontsentratsioon täiskasvanud inimese vereseerumis

Preparaat, manustamise viis	Annus mg	Antibiootikumi kontsentratsioon inimese vereseerumis $\mu\text{g/ml}$					
		1 t	2 t	4 t	6 t	8 t	12 t
Gentamütsiin:							
lihasesse	40	4,6	2,3	1,2	0,3-1	0,2-0,5	-
	80	6,8	4,5	2-3	1,5	0,6-1	-
veeni	200	12	10	4	2-3	1-2	-
	80	7-8	4-5	1-3	0,5	0,1	-
	40	1-2	1,3	0,6	0,25		
Tobramütsiin:							
lihasesse	50	2	1,6	0,6	0,3	0,2	
	100	4,2	2,8	1,4	0,75	0,3	0,05
	200	9	8	4	1,3	0,9	0,3
veeni	100	6	3-4	2	1,1	0,5	-
Sisomütsiin:							
lihasesse	75	4	3	1	0,5	0,2	-
	150	7	5,5	2,5	1,3	0,7	0,2
veeni	75	6	3,5	2,1	1,2	0,5	-

nide (püelonefriit, tsüstiit, uretriit), pneumoonia, pleuriidi, peritoniidi, empüeemi, kopsuabstseessi, sepsise, nahainfektsioonide, harvem meningiidi ravis. Nende infektsioonide korral tuleb gentamütsiini pidada reservantibiootikumiks.

T o b r a m ü t s i i n (Tobramycinum) on kiirikseene Streptomyces tenebrarius'e kultuurist isoleeritud üks komponente. Tugev alus, praktikas kasutatakse sulfaadina. Toimemehhanismilt tüüpiline aminoglükosiid, farmakokineetiliselt, toimespektrilt ja kasutusnäidustustelt lähedane gentamütsiinile (tabelid 21, 22).

S i s o m ü t s i i n s u l f a a t (Sisomycini sulfas) on seene Micromonospora inyoensis'e produkt, struktuurilt lähedane gentamütsiin C₁-le. Farmakokineetilised parameetrid samad mis gentamütsiinil, samuti toimespektri põhiosa (tabel 22). Sisomütsiini toimivad kontsentratsioonid (MPK) on viimastest väiksemad stafülo- ja streptokokkide, enterobakterite, klebsiella ja mõnede prooteusetüvede juures, kuid samal ajal on sisomütsiin ka genta- ja tobramütsiinist toksilisem.

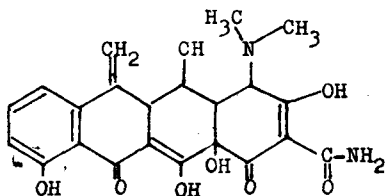
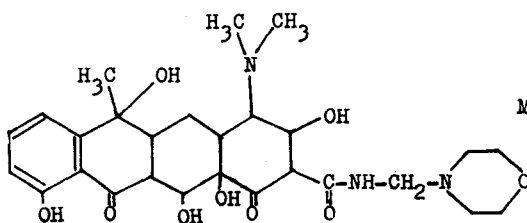
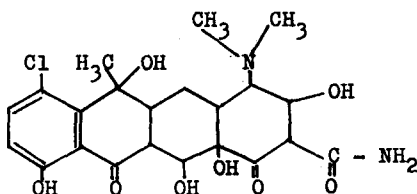
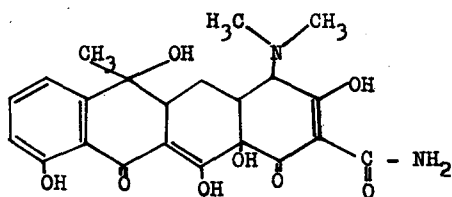
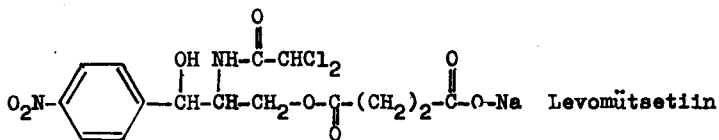
Toksilisus. Gentamütsiini, tobramütsiini ja sisomütsiini toksilisus on tüüpiline aminoglükosiididele. Üks ohtlikumaid toimeid on tugev ototoksilisus. Kuulmisnärvi ja sisekõrva kahjustus tekib kergelt, **antenataalselt**, vastündinutel, väikelastel ja neerupuudulikkusega haigeil, kellel preparaadid kumuleeruvad. Nefrotoksilisus väljendub **proteinuurias**, asoteemias, ka oliguurias. Nähud on ohtlikud ja kohustavad preparaadi tarvitamist katkestama. Tuleb ette ka maksaensüümide aktiivsuse muutusi. Üksikjuhtudel on kirjeldatud ka südame erutusjuhte häireid ja neuromuskulaarset blokaadi (kuraaretaoline toime). Neuromuskulaarse blokaadi kõrvaldamiseks kasutatakse proseriini, kaltsiumkloriidi.

2.3. Laia toimespektriga antibiootikumid

Laia toimespektriga antibiootikumide rühma kuuluvad ühendid, mis pärsivad mikroobi valgusünteesi selle põhilülis - aminohapete ülekannet t-RNH-lt ribosoomidele. Selle tõttu ei tee nad mikroobirakku tungides vahet eri liikidel või tüvedel, vaid pärsivad väga paljude patogeensete ja mittepatoogeensete mikroorganismide kasvu. Lisaks ribosoomivalgu sünteesi inhibeerimisele pärsivad nad järgmises staadiumis nukleinhapete sünteesi. Neid antibiootikume ühendavad järgmised omadused: esiteks, kõik toimivad ainult bakteriostaatiliselt, ka suurtes kontsentratsioonides, in vivo, ei avalda bakteritsiidset toimet. Teiseks, tulenevalt universaalsest laia toimespektrist on nad, võrreldes beetalaktamsete ja aminoglükosiidsete antibiootikumidega suhteliselt toksilisemad ka peremeesorganismi kiiresti paljunevate kudede suhtes, eelkõige vereloomele. Kolmandaks, laia toimespektri tõttu põhjustavad need antibiootikumid ka düsbakterioosi palju sagedamini kui valikuliselt gramnegatiivsetesse või grampositiivsetesse mikroorganismidesse toimivad ühendid. Sellesse rühma kuuluvad levomitsetiin ja tetratsükliinid. Kuigi paljudes käsiraamatutes nimetatakse laia toimespektriga antibiootikumideks ka ampicilliini, tsefalosporiini ja mitmeid aminoglükosiide, pole see päriselt õige. Viimastel on toimespekter siiski konkreetse mikrofloora osas valikuline, toksilisus väiksem ja düsbakteriootilised kõrvaltoimed harvemad.

2.3.1. Levomitsetiin

Levomitsetiin (Levomyocetinum, Levomyocetini stearas, levomyocetini succinas solubile) isoleeriti 1947. a. kiirikseene Streptomyces venezuelae kultuurist ja on esimene laia toimespektriga antibiootikum. Lihtsa struktuuri tõttu (lähedane fenüülalaniinile) on ta kergesti sünteesitav. Käesoleval ajal kasutatakse ainult sünteetilisi levomitsetiini-sooli ja -derivaate (jn. 7). Levomitsetiin on alus, vee halvasti lahustuv, injektioonideks kasutatakse levomitse-



Joonis 7. Levomitsetiin ja tetratsükliinid

tiini naatriumsuktsinaati (levomycetiini succinas solubile). Nii nagu levomütsetiin alusena, nii ka tema stearaat ja palmitaat on ainult enteraalseks või paikseks kasutamiseks.

Farmakokineetika. Levomütsetiin on happekindel, enteraalset hästi kasutatav. Leelises keskkonnas (pH 8,5 - 10,0) laguneb kiiresti, kaotab aktiivsuse. Suu kaudu imendub kuni 90 %, maksimaalne kontsentratsioon veres saavutatakse 2-4 t möödumisel, ja annustes 15-20 mg/kg püsib toimiv kontsentratsioon kuni 8 tundi. Seega on tavaline kasutamisskeem 0,5 - 1,0 g iga 6 - 8 tunni järel enteraalset, või sama annus levomütsetiinnaatriumsuktsinaati lihasesse (veeni) iga 6 - 8 tunni järel. Levomütsetiinpreparaatide plasmakontsentratsioon poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 3 - 3,5 t. Organismis jaotub ebaühtlaselt, palju koguneb maksa, neerudesse, ülejäänud kudedesse võrdset. Levomütsetiin tungib hästi läbi hematoentsefaalbarjääri, andes ajuveedelikus 30 - 50 % taseme vereserumi kontsentratsioonist, ja seetõttu on levomütsetiin hästi rakendatav meningiidi või entsefaliidi korral. Ka seroossetesse ja liigesõntesse ning rinnapiima tungib kuni 50 % plasmakontsentratsioonist. Terapeutiliseks kontsentratsiooniks on plasmas vaja säilitada vähemalt 3 - 5 (10) $\mu\text{g/ml}$, mis pärssib enamiku tundlike mikroobiliikide kasvu. Parenteraalselt (lihasesse, veeni) kasutatakse levomütsetiinnaatriumsuktsinaati ainult juhtudel, kui enteraalne kasutus osutub võimatuks seedetrakti kahjustuste, teadvuseta seisundi jne. tõttu. Kasutatakse ka rektaalselt manustamist. Levomütsetiin suurel osal inaktiveerub maksas, glükoronüültransferaasi abil metaboliidid elimineeruvad neerude kaudu. Muutumatuult eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel ainult 7-10 % annusest. Seega neeru- ja eriti maksakahjustuste korral on võimalik preparaadi kumuleerumine, mille vältimiseks tuleb manustada väiksemaid annuseid 12-24 t intervallidega. Kui levomütsetiini kontsentratsioon üledoseerimisel neeru- või maksakahjustuse tõttu tõuseb ja püsib plasmas 20-150 $\mu\text{g/ml}$, areneb kiiresti vereloome kahjustus. Manustades suu kaudu annuses 30 mg/kg (täiskasvanule 1,5 - 2,0 g korraga) elimineerub roojaga ainult 1-2 %, andes seal kontsentratsiooni 0,3 - 2 $\mu\text{g/g}$.

Toimemehhanism. Levomütsetiin inhibeerib valgu sünteesi mikroobirakkudes (ka rakuvälistes süsteemides) ribosomaalse 50 S alühiku tasemel. Ta inhibeerib peptidüülitransferaasi ja seega aminohapete ülekande aminoatsüül-transport-RNH-lt ribosoomidele. Ribosoomivalgu süntees pärstakse nii paljunevates kui ka soikeseisundis mikroobides. Toime on ainult bakteriostaatiline. Vaatamata ribosoomivalgu sünteesi pärssimisele jätkub nukleiinhapete süntees, moodustuv DNH on inaktiivne, RNH aga moonutunud struktuuriga ja seetõttu ebastabiilne, lakkab mikroobide paljunemine.

Toimespekter. Levomütsetiin pärssib nii grampositiivsete kui gramnegatiivsete mikroobide paljunemist (tabel 23). Lisaks mädatekitavatele kokkidele pärssib levomütsetiin ka riketsiata, hemofiiluste, spiroheetide, klamiidide, kolibakteri, enterobakterite, klebsiellade, prooteuste elutegevust. Tavaliselt on siiski ampitsilliini, tetratsükliinide, aminoglükosiidide suhtes resistentsed mikroobitüved resistentsed ka levomütsetiini suhtes. Puhangute korral (tüüfus, düsenteeria) areneb võrdlemisi kiiresti ka salmonellade ja šigellade resistentsus. Resistentsuse tekke põhjuseks on mikroobide poolt produtseeritav ensüüm atsetüülitransferaas, mis inaktiveerib antibiootikumid. Valikuliselt on levomütsetiini suhtes tundlikud paljud anaeroobsed mikroorganismid: peptokokid, peptostreptokokid, bakteroidid, fusobakterid jt., samuti trahhoomi-, psitakoosi, veneerilise lümfogranuloosi tekitajad ja klamüüdiad. Levomütsetiini kombinatsioonides bakteritsiidsete antibiootikumidega (penitsilliinid, tsefalosporiinid, aminoglükosiidid) nõrgestab viimaste toimet. Seega pole otstarbekas levomütsetiini kombineerida, vaid kasutada ainult monoterapiana. Levomütsetiini kasutatakse tüüfuse, paratüüfuse, düsenteeria, brutselloosi, tulareemia, läkakoha, kopsupõletiku, tähtilise tüüfuse, gonorröa, meningiidi, osteomüeliidi, sepsitsemia, abstsesside, trahhoomi, psitakoosi jt. haiguste ravis. Kokkide infektsiooni korral on ta reservantibiootikum. Levomütsetiini manustatakse suu kaudu 50 - 60 min enne sööki, täiskasvanule optimaalselt 0,5 g 4 korda ööpäevas. Üle 3 grammi ööpäevas ja 20 - 25 g ravikuuri kohta ei tohi manustada kiire vereloomekahjustuse, düsbakterioosi ja teis-

T a b e l 23

Laija toimespektriga antibiootikumide (levomütsetiini ja tetratsükliinide) antimikroobse toime spekter

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK)			
	Levomütsetiin	Tetratsükliin	Metatsükliin	Minotsükliin
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,5-5,0	0,1-1,6	0,4-1	0,2-1,6
<u>Streptococcus pyogenes</u>	0,5-2,0(->15)	0,05->10	0,1->5	0,1-1
<u>Streptococcus viridans</u>	0,5-5,0(->15)	0,1->10	0,2->10	0,1-25
<u>Streptococcus faecalis</u>	0,5-5(->30)	0,1->100	3,1->100	1,6->100
<u>Streptococcus pneumoniae</u>	0,25-5(->10)	0,05-3,1	0,05-0,1	0,04-0,1
<u>Bacillus anthracis</u>	1-20	0,1-5	0,1-5	0,2-5
<u>Clostridium spp.</u>	5->20	0,2-5	0,2-5	0,3-5
<u>Corynebacterium diphtheriae</u>		0,5-15	0,5-15	0,5-15
<u>Actinomyces spp.</u>	0,5->10	0,3-10	0,2-5	0,2-5
<u>Peptococcus spp.</u>	0,1-8,0	1-25	1-25	1-25
<u>Neisseria meningitidis</u>	0,5-5,0	0,1-5	0,1-5	0,1-5
<u>Neisseria gonorrhoeae</u>	0,01-3,0	0,4-6,2	0,1-3,1	0,2-3,1
<u>Haemophilus influenzae</u>	0,2-5(>10)	0,3-12,5	0,8-3,1	1,6-6,2
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	2,5-10(>25)	1->100	>100	>100
<u>Proteus spp.</u>		10->100	10->100	10->100
<u>Enterobacter aerogenes</u>	2,5-5(>25)	2->100	6,2->100	6,2-12,5
<u>Salmonella spp.</u>	0,5-5(>20)	0,5-10	0,5-10	0,5-5

T a b e l 23 (järg)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK)			
	µg/ml			
	Levomütsetiin	Tetratsükliin	Metatsükliin	Minotsükliin
<u>Shigella spp.</u>	2,5-10(>30)	1-10	1-10	1-10
<u>Brucella abortus</u>	0,1-10	0,1-2	0,5-2	1-5
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	10->250	>100	>100	>100
<u>Escherichia coli</u>	0,5-1(>50)	0,5->50	3,1->50	3,1->50
<u>Mycoplasma pneumoniae</u>		0,2	0,4	0,6
<u>Bacteroides spp.</u>	0,5-16,0			
<u>Rickettsia spp.</u>	2-5	1-10	1-10	1-10
<u>Vibrio cholerae</u>	>25	0,1-1	0,2-8	0,2-10
<u>Listeria monocytogenes</u>		0,3-1,5	0,3-1,5	0,3-1,5

te kõrvaltoimete tõttu. Sama skeem kehtib ka lihasesse ja veeni manustamise korral.

Toksilisus. Seedetrakti limaskestast ärritava toime tõttu esineb liveldust, oksendamist, kõhulahtisust (osaliselt ka düsbakterioosi tõttu), võib tekkida ka anorektaalne sündroom, koliit, proktiit, sügelemine. Üks ohtlikumaid kõrvaltoimeid on vereloome kahjustus: leukopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombopeenia. See on tingitud vaigu sünteesi inhibeerumisest kiiresti paljunevates rakkudes, eelkõige levomütsetiini konkurentsist aminohappe L-fenüülalaniiniga. Levomütsetiinravi korral suureneb glükokollid, proliini, histidiini, fenüülalaniini eliminatsioon uriiniga, anti vaatsündinuil ja väikelastel. Kõrgetes kontsentratsioonides püsib levomütsetiin ka hemoglobiini sünteesi ja raudringkäiku organismis. Aplastiline aneemia ja aleukia võivad lõppeda surmaga. Eriti ohtlik on levomütsetiini kasutada koos teiste hematotoksiliste ravimitega (sulfaniilamiidid, arseeniühendid, aminoglükosiidid, tsütostaatikumid, fenotiasiinid jne.). Kuna levomütsetiin tungib vabalt ka lootesse, on ta ohtlik raseduse korral nii võimaliku teratogeense kui fetotoksilise toime tõttu. Närvisüsteemi häired tekivad levomütsetiini kasutamisel ka lastel ja täiskasvanutel: teadvuse häired, hallutsinatsioonid, mälu nõrgenemine, nägemisnärvide neuriit jne. Hemato- ja neurotoksilises toimes omavad tähtsust kindlasti ka levomütsetiini lagunemisel tekkivad nitrogruppi kandvad ühendid (toksiline toime sarnaselt nitrofenoolidega). Levomütsetiinravi korral võivad tekkida ka südame-vereringesüsteemi häired, hüpotoonia, akuutne kollaps, tsüanoos, ekstrasüstolid.

2.3.2. Tetratsükliinid

Tetratsükliinide rühma kuulub rida looduslikke ja sünteetilisi, struktuurilt lähedasi antibiootikume. Neid ühendab mitu tunnust: 1) struktuuri aluseks on ühine küllastatud tetratsükkel, 2) toimemehhanism ja -spekter on kõigil sarnaselt lai, haarates suure osa grampositiivseid ja -negatiivseid mikroobe, 3) nad annavad täielikult ristuva resistents-

suse ja ristuva allergia, 4) neil on sarnased toksilised kõrvaltoimed. Erinevused tetratsükliinide vahel on füsikokeemilistes ja farmakokineetilistes omadustes ning sellest tulevalt antibakteriaalses ja toksilises kontsentratsioonis, manustamisviisis, kasutusskeemis. Esimene preparaat, kloor-tetratsükliin (jn. 7), isooleeriti juba 1945. a. Streptomyces aureofaciens'i kultuuri vedelikust, kliiniline kasutamine algas 1948-49. Oksütetratsükliin saadi 1949. a. Streptomyces rimosus'e kultuurist, tetratsükliin 1952. a. sünteetiliselt kloor-tetratsükliini dehalogeniseerides. Tetratsükliini produtseerivad samuti Streptomyces aureofaciens'i tüved, kust seda saab biosünteetiliselt koos kloor-tetratsükliiniga. Lisaks looduslikele antibiootikumidele on sünteesitud mitmeid karboksamid- ja aminometüültetratsükliine (rolitetratsükliin, metatsükliin, morfotsükliin), samuti 6-desoksütetratsükliine (minotsükliin, doksütsükliin). Viimaseid nimetatakse ka teise põlvkonna preparaatideks - nad elimineeruvad aeglaselt, andes väikestes annustes organismis püsiva kontsentratsiooni (kuni 24 tundi). Struktuuri muudatused pole aga oluliselt mõjutanud toksilisust, sest toimivad kontsentratsioonid (vaba ühendi hulk vereplasmas) on kõigil ühendel lähedased (tabel 23). Tetratsükliinidel on amfoteersed omadused, nad moodustavad sooli nii orgaaniliste ja anorgaaniliste hapetega kui ka leelistega ja leelismetallidega, samuti moodustavad nad kergesti lahustumatuid komplekse, kahe- ja rohkemavalentsete metallide katioonid (Fe, Ca, Mg, Al, Cu, Zn jt.) seovad tetratsükliinid seedetraktis inaktiivseks kompleksiks. Seega tuleb ravi korral vältida kaltsiumi- ja rauarikast toitu (piim, liha), samuti katioone sisaldavaid ainettsiide jne. pH väärtuste muutuste suhtes (pH 2,0 - 8,5) on tetratsükliinid vastupidavad ja happeskindluse tõttu enteraalset hästi kasutatavad.

Farmakokineetika. Sagedasim on suu kaudu manustamine, kuid tetratsükliine kasutatakse ka paikselt haavadele, õõntesse, lihasesse, veeni. Et säilitada vajalikku terapeutilist vaba ühendi nivood vereplasmas (1,5 - 3,5 µg/ml), on tetratsükliini ja oksütetratsükliini vaja täiskasvanule manustada 0,5 g iga 6 tunni järel. Seega on looduslike tetratsük-

T a b e l 24

Tetratsükliinide preparaadid ja põhilised farmakokineetilised parameetrid

Preparaat	Sünonüümid	Manus- tamis- viis	Annus	$t_{1/2}$	Kontsentratsioon vereseerumis ($\mu\text{g/ml}$)					
					2 t	4 t	6 t	8 t	12 t	24 t
<u>Tetracyclinum</u>	<u>Deschlorbiomycin,</u> <u>Achromycin,</u> <u>Tetracyn</u>	p.o.	0,25	6-7	1	1,5	1	0,5	0,3	-
			0,5		2,5	3	2	1,5	1,5	-
			1,0	3,5	3,5	3,5	3	1-2	-	
<u>Tetracyclini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Ambremycin,</u> <u>Polfamycin</u>	i.m.	0,25	6-7	3,5	3	2	2	1	0,5
		i.v.	0,25		5	4	4	2	1-2	0,2
<u>Oxytetracyc-</u> <u>lini dihydras</u>	<u>Oxytetracyclin,</u> <u>Terhocin,</u> <u>Oxytetracyna</u>	p.o.	0,25	6-7	1,5	1,5	1,5-2	1	0,5	-
			0,5		3	2-3	2-3	2	1	-
<u>Oxytetracyclini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Geomycin</u>	Kasutatakse lokaalselt salvina ja aerosoolina								
		i.v.	0,1	6-7	2	1-2	1,5	0,5-1	0,3	-
<u>Chlortetracyc-</u> <u>lini hydro-</u> <u>chloridum</u>	<u>Biomycin,</u> <u>Aureomycin,</u> <u>Xanthomycin</u>	p.o.	0,5	6-9	2-3	3	2	1-2	1-1,5	0,2
<u>Morphocyclinum</u>		i.v.	0,15	7-9	3	2-3	2	1-2	1,5	0,2-0,6
<u>Methacyclini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Randomycin,</u> <u>Duramicin,</u> <u>Adremycin</u>	p.o.	0,3	14-16	2	1,5	1,5	1	0,5-1	0,3
		i.v.	0,15		3-4	3	2-3	2	1-2	0,5
<u>Doxycyclini</u> <u>hydrochloridum</u>	<u>Vibramycin,</u> <u>Micromicin</u>	p.o.	0,2	17-20	2-4	1,5-2	1,5-2	2	1,5	0,5-1
<u>Minocyclini</u> <u>hydrochloridum</u>		p.o.	0,2	18-20	3	3,5	2-4	2-4	2-2,5	1-1,5

liinide optimaalne ööpäevane annus 2 g. Selle ületamine toimet ei tugevda, küll aga toksilisust. Nimelt toimivad tetratsükliinid ainult bakteriostaatilisel. Enteraalsel manustamisel jääb osa tetratsükliin (30 - 50 %) imendumata ja erituvad roojaga, kus on küllalt kõrge kontsentratsioon. Suu kaudu tuleb tetratsükliin manustada 0,5 - 1 tund enne sööki. Söögi ajal ja järel manustades imendumine järsult väheneb, kuna suureneb preparaadi sidumine toidus olevate katioonidega. Parenteraalsel manustamisel saab preparaatide toimivaid kontsentratsioone täpsemini reguleerida. Veeni ja lihasesse manustamisel püsib tetratsükliin- ja oksütetratsükliinhüdrokloriidi terapeutiline tase kuni 8 tundi, suuremates annustes manustamisel kuni 12 tundi (tabel 24). Optimaalne on parenteraalselt ordineerida 0,1 - 0,25 g iga 8 tunni järel. Tuleb arvestada tetratsükliinide imendumisega ka lokaalsel manustamisel haavadesse, limaskestadele või seroossetesse kohtadesse, mistõttu ühekordne annus paiksel manustamisel ei tohiks ületada 0,25 g. Ajuvedelikus annavad tetratsükliinid ainult 5-10 % vereplasma kontsentratsioonist, meningiidi korral barjääri läbitavus suureneb. Kontsentratsioon seroosvedelikes on 25 - 75 % plasmanivoost, astsidi- ja sünoviaalses vedelikus ulatub tase 100 %-ni. Loolesse tungib tetratsükliin vahalt - kontsentratsioon nahaaluses on 25 - 50 % ema plasmanivoost, rinnapiimas kuni 100 % sisaldusest plasmas. Tetratsükliinid kogunevad luudesse, hammastesse (seeb Ca^{++}), põrna, kopsu, maksa, neerudesse, ka sapis annavad kõrge kontsentratsiooni. Glomerulaarfiltratsiooni teel eritub uriiniga muutumatult 25 - 70 % parenteraalselt ja 10 - 25 % enteraalselt manustatud tetratsükliinidest. Neeru- ja maksa kahjustuste korral aeglustub tetratsükliinide eliminatsioon 5 - 20 korda. Sünteetilised tetratsükliinid morfotsükliin, metatsükliin, doksütsilliin ja minotsükliin erinevad looduslikest tetratsükliinidest selle poolest, et imenduvad seedetraktist täielikumalt ja kiiremini (85 - 95 %), püsivad kauem organismis (tabel 24). Maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse 2 - 5 tunni kestel. Morfo- ja metatsükliin annavad bakteriostaatilise tase vähemalt 12 tunniks, doksü- ja minotsükliin kuni 24 tunniks. Vastavalt sellele manustatakse

neid 1 - 2 korda päevas ja annused on tunduvalt väiksemad: ühekordsed 0,1 - 0,2 g, ööpäevane 0,2 - 0,6 g. Kontsentratsioon urinis on 4 - 22 $\mu\text{g/ml}$. Vereplasma albumiinidega seotub 22 - 25 % veres ringlevast tetratsükliinist ja oksütetratsükliinist, 24 - 45 % meta- ja minotsükliinist.

Toimemehhanism. Tetratsükliinid pärssivad ribosoomivalgu sünteesi, pärssivad aminohapete lülitumist peptiidahelasse. Tetratsükliinid seostuvad spetsiifiliselt ribosoomi 30 S alaühikuga ja ensüümid, mis katalüüsivad aminoatsüül-transport-RNA seostumist ribosomaalsete aktseptoritega, pärssitakse. See on toimemehhanism levomütsetiini omale lähedane ja kõige tugevamini avalduv paljunevatesse bakteritesse. Ühendus ribosoomi 30 S alaühiku retseptoriga on ajutine, reversibel. Bakteritsiidset toimet tetratsükliinidel in vivo ei ole. Tetratsükliinide toimemehhanismi püütakse osaliselt seletada ka nende aktseptorite toimega kahevalentsetesse katioonidesse (raud, magneesium, mangaan) ja helaatide moodustamisega. Selle tõttu need katioonid eemaldatakse ensüümidest, mis kaotavad aktiivsuse. Põhiline on siiski ribosoomivalgu sünteesi inhibeerimine ja rakkude kasvu ja paljunemise pärssimine. Suuremates kontsentratsioonides avaldavad nad sama mehhanismi kaudu toksilist toimet ka makroorganismi rakkudesse - lakuvad mitoosid vereloomeorganais, seedetrakti limaskestas, loote kudedes.

Toimespekter. Tetratsükliinid tungivad vabalt mikroorganismidesse, ribosoomivalgu sünteesi inhibeerimise tõttu on neil lai toimespekter (tabel 23). Olulisi erinevusi toimespektris erinevate preparaatide vahel pole, sest nad annavad ristuva resistentsuse. Tetratsükliinid pärssivad suure osa patogeensete grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroobide elutegevust kontsentratsioonides 0,5 - 5 $\mu\text{g/ml}$ (tabel 23), aga samuti trahhoomi-, veneerilise lümfogranuloomi, psitaakoositekitajate paljunemist, kuigi suuremates kontsentratsioonides ja kestvamate kuuride korral. Mikroorganismide tetratsükliiniresistentsus areneb aeglaselt. Praeguseks on siiski kuni 70 % Staphylococcus aureus'e tüvedest nende suhtes resistentsed. Teiste mikroorganismide resistentsus ei ole üle 50 % uuritud tüvedest. Tetratsükliin tuleb arvata re-

serv- või asendusantibiootikumide hulka. Otseseid näidustusi on neil vähe: tulareemia, koolera, trahhoom, lümfogranuloom, läkakõha, psitakoos. Penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide asendajana kasutatakse tetratsükliine angiini, otiidi, bronhiidi, mädase pleuriidi, peritoniidi, kopsupõletiku, meningiidi, alaägeda septilise endokardiidi, koletsüstiidi, bakteriaalse düsenteeria, kõhutüüfuse, brutselloosi, siberi katku, kuseteede infektsioonide, gonorröa jt. haiguste korral (tabel 23). Profülaktiliselt on näidustatud kooleraendeemia või -epideemia korral, kirurgias peritoniitide vältimiseks (lokaalselt). Tetratsükliine kasutatakse ka lokaalselt. Alla 7 - 8-a. lastele pole tetratsükliine nende suure toksilisuse tõttu soovitatav rakendada. Tetratsükliine kasutatakse ka kombinatsioonis oleandomütsiiniga. Oletetriin sisaldab tetratsükliini ja oleandomütsiinfosfaati suhtes 2 : 1, Oleomorfotsükliin sisaldab oleandomütsiini ja morfotsükliini (alustena) suhtes 1 : 1,5. Nii oleandomütsiin kui ka tetratsükliinid on valgu sünteesi inhibiitorid ja ainult bakteriostaatilise toimega. Oleomorfotsükliini kasutatakse parenteraalselt. Kombineeritud preparaadil on tugevam toime grampositiivse mikrofloora osas, sellist kombinatsiooni kasutatakse segainfektsiooniga mädapõletike korral.

Toksilisus. Kui tetratsükliine tarvitatakse lühiaegselt, mõõdukates annustes, mitte ületades nõutud terapeutilisi kontsentratsioone, siis on nad suhteliselt vähe toksilised. Kestvam kasutamine kutsub esile ohtlikke kõrvaltoimeid, mis tulenevad tetratsükliinide valgusünteesi inhibeerivast toime mehhanismist.

Tetratsükliinid põhjustavad maksa suurenemist, bilirubineemiat. Maksakahjustuse oht suureneb järsult suurte annuste kasutamisel ja neerupuudulikkuse foonil. Võib areneda maksa rasväärasustus. Seedetrakti poolt avaldub ärritusnähte, limaskestakahjustusi (stomatiit, põletustunne suus, neelupõletik, kõhulahtisus, iiveldus). Düsbakterioosi ja antimotoolilise toime tõttu põhjustavad tetratsükliinid alates ravi 4. - 7. päevast tihti genitorektaalse sündroomi (koliit, proktiit, vulvovaginiit, verine-limane väljaheide,

sügelus). Kuna tetratsükliinid seovad kaltsiumi, ladestuvad nad luudes, hammastes, küüntes jt. kudedes. Tetratsükliinid kahjustavad loote luustikku ja vereloomet, raseduse ajal ei tohi üldse manustada. Samuti võivad nad kahjustada rinnapiima kaudu imikut. Hammastiku kahjustuse tõttu pole tetratsükliine soovitatav enne jäävhammaste kinninemist kasutada.

Laija toimespektri tõttu kutsub tetratsükliin esile rikalikult düsbakterioosi nähte, superinfektsioone: kandidoos, stafülokokkoos, seedetraktis võivad hakata vohama ka proteused ja pseudomonasid, mida tetratsükliin ei pärsi. Seedetrakti mikrofloora kiire muutus areneb olenemata preparaadi manustamisviisist: kandidoos võib tekkida nii suukaudsel kui ka parenteraalsel manustamisel.

Allergilisi nähte esineb tetratsükliinide kasutamisel erinevatel andmetel 0,2 - 5 %-l ravitutest. Tekivad ekseemid, dermatiidid, hüperergilised limaskestapõletikud, naha sügelemine, villiline põletik jne. Anafülaktiline šokk esineb väga harva, kuid esimesel parenteraalsel manustamisel peab selleks valmis olema.

3. PATOGEENSETE SEENTE VASTASED ANTIBIOOTIKUMID

Praegu on tuntud mitukümmend patogeenset seeneliiki, mis võivad inimesel parasiteerides põhjustada seenhaigusi e. mükooose. Seennakkusi võib tinglikult jagada kolme rühma:

1) kandidamükooosid, mille korral kasutatakse põhiliselt nüstatiini, levoriini, amfoteritsiini (tabel 25);

2) dermatomükooosid, mille korral kasutatakse antibiootikumi griseofulviini ja paljusid sünteetilisi aineid (amikasool, nitrofungiin, dekamiin, mükonasool jt.);

3) süsteemsed mükooosid (koktsiidiodomükooosid, histoplasmooosid, blastomükooosid, krüptokokkoosid jt.), mille puhul valikantibiootikumiks on amfoteritsiin B.

Enamik seenevastaseid antibiootikume kuulub keemiliselt amfoteersete polüeenide rühma, mille molekulmass on 900 - 1200. Polüeenid seostuvad mikroorganismi (seene) membraaniga, eelkõige sterooltuumadega, mille tagajärjel muutub membraani permeaablus, rakk kaotab ainevahetuseks vajalikke aineid. Preparaadid avaldavad nii fungistaatilist kui fungitsiidset toimet. Kõigi ühendite toimemehhanism pole veel lõplikult selgitatud.

N ü s t a t i i n (Nystatinum). Polüeense struktuuriga nüstatiini (molekulmass 950) produtseerib Streptomyces noursei. Meditsiinis on teda rakendatud alates 1954. a. Väliskeskonna faktorite (valgus, t°, niiskus, pH muutus) suhtes tundlik, lahused ja suspensioonid vähepüsivad.

Enteraalsel manustamisel praktiliselt ei imendu, elimineerub muutumatult väljaheidetega, avaldab lokaalset toimet seedekulglas.

Nüstatiin pärsib paljude patogeensete ja saprofüütsete seente elutegevust (tabel 26), avaldab ka amöbitsiidset toimet ja on leišmanioosi vastu kasutatav. Põhiline meditsiiniline kasutus on seotud kandida liikide poolt esile kutsutud limaskestade, naha ja üldiste kandidooside korral. Kasutatakse enteriaalselt ja lokaalselt. Resistentsus areneb aeglaselt. Annab ristuva resistentsuse teiste polüeenidega (amfoteritsiin, trihhomütsiin). Kuna seedetraktist ei imendu, on toksilisus väike.

T a b e l 25

Scenevastased antibiootikumid

Preparaat	Manustamine	Annus ... ööpäevas	Põhiline kasu- tamine	
<u>Nystatinum</u>	1 mg = 4000 TŮ 1,0 g = 4000000 TŮ	P.o., lokaalselt salvi- na	1500000- -4000000 TŮ	Kandidamükooos, kandidasepsis
<u>Laevorinum</u>	1 mg = 25000 TŮ 0,04 g = 1000000 TŮ	P.o., lokaalselt salvi- na	1500000- -2000000 TŮ	Kandidamükooos
<u>Laevorinum-natrium</u>		P.o., inhalatsiooniks	400000- -1000000 TŮ	Kandidamükooos
<u>Amphotericinum B</u>	1 mg = 750 TŮ	I.v., inhalatsiooniks, lokaalselt salvina	250-1000 TŮ/kg üle 1-2 päeva	Blastomükooos, krüptokokooos, histoplasmoos, kandidasepsis
<u>Amphoglucaminum</u>		P.o.	400000- -1000000 TŮ	Näidustused samad
<u>Mycoseptinum</u>	1 mg = 1000 TŮ 1,0 g = 1000000 TŮ	P.o., lokaalselt salvi- na	500000 TŮ	Näidustused samad
<u>Griseofulvinum</u>		P.o.	0,5-1,0 g	Dermatomükooosid

L e v o r i i n (Levorinum, Levorinum-natrium). Levoriini produtseerib Streptomyces levoris Kress. Kuulub samuti polüpeenide hulka. Kasutatakse enteraalset ja lokaalselt. Levoriinnaatrium on vees lahustuv ja kasutatakse aerosoolina inhalatsiooniks. Kõrgemates kontsentratsioonides avaldab fungitsiidset toimet. Seedetraktist oluliselt ei imendu, kuid suuremates annustes võib siiski põhjustada maksa toksilisi kahjustusi. Selle tõttu on levoriin vastunäidustatud maksa-haiguste, ägedate seedetraktipõletike, haavandõve ja raseduse korral.

Põhiline levoriini kasutamine on seotud seedetrakti, suguelundite ja naha kandidoosidega. Enteraalselt manustatakse iga 6 tunni järel, üldannus ööpäevas täiskasvanule kuni 2 000 000 TÛ (80 mg). Levorinsalv sisaldab 1 g-s 500 000 TÛ antibiootikumi. Inhalatsiooniks kasutatakse ühekordse annusena 100 000-200 000 TÛ levoriinnaatriumi lahust 5 ml vees.

A m f o t e r i t s i i n B (Amphotericinum B). Antibiootikumi produtseerib Streptomyces nodosus, kasutusel alates 1955.-56. a. Kuna preparaati on vees halvasti lahustuv, siis parenteraalseks manustamiseks kasutatakse amfoteritsiin B kompleksis desoksükoolhappe naatriumisoolaga, mis lahustub vees.

Enteraalsel kasutamisel imendub halvasti, veres ei anna piisavat kontsentratsiooni. Kuna amfoteritsiini kasutatakse süsteemsete mükooside ravis, ei ole enteraalset kasutusel tähtsust. Manustatakse tilkinfusioonina veeni, kasutatakse ka paikset ja inhalatsioonina. Amfoteritsiin püsib organismis kaua ja seetõttu kasutatakse 2 - 3 korda nädalas (infusioonide intervallid 1 - 3 päeva). Esimese 24 tunni jooksul elimineerub ainult 5 % preparaati üldhulgast. Olenevalt haige vanusest ja mükoosi tüübist kasutatakse eriskeeme. Kuid üldjuhul ei tohi ühekordne annus ületada 1000 TÛ/kg.

Amfoteritsiini kasutatakse blastomükoosi, krüptokokkoosi, histoplasmoosi, kandidasepsise jt. üldnakkuste korral, juhul kui teised fungistaatilised vahendid ei osutu efektiivseks.

Amfoteritsiin on tugevalt nefrotoksiline, hepatotoksiline, põhjustab aneemiat, valusid, hemorraagilisi gastroen-

Nüstatiini, griseofulviini ja amfoteritsiin B seenparasitidevastane toimespekter (MPK, $\mu\text{g/ml}$)

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) $\mu\text{g/ml}$		
	Nüstatiin	Amfoterit- siin B	Griseofulviin
<u>Aspergillus fumigatus</u>	6,25	0,3-1	
<u>Blastomyces dermatidis</u>	1,6	0,2-1	
<u>Candida albicans</u>	1-3	0,5-2	10
<u>Candida crusei</u>	6,2	1-2	10
<u>Candida paracrusei</u>		1	
<u>Candida stellatoidea</u>	3,1		
<u>Coccidioides immitis</u>	1,5-6,2		10
<u>Cryptococcus spp.</u>	0,5-4	0,03-2	10
<u>Epidermophyton floccosum</u>	1-10	0,9	0,3-0,6
<u>Geotrichum lactis</u>	6,2-15		
<u>Histoplasma capsulatum</u>	1,6-4	0,05-1	10
<u>Microsporium spp.</u>	2-20	2	0,3-0,5
<u>Penicillium notatum</u>	3,1		
<u>Rhizopus nigricans</u>	3,1		
<u>Saccharomyces cerevisiae</u>	3,1		
<u>Schizosaccharomyces ostosporus</u>	3,1		
<u>Sporotrichum schenekii</u>	13	0,1-0,5	
<u>Trichophyton mentagraphy- tes</u>	6,25	15	0,2-0,3
<u>Trichophyton spp.</u>	3- > 10	5-40	

terite, elektrolüütide ainevahetuse muutusi, hüpertermiat jne. Võib kasutada ainult statsionaaris pideva arstliku kontrolli all.

A m f o g l ü k a m i i n (Amphoglucaminum) on kombinatsioonpreparaat, mis sisaldab amfoteritsiin-N-metüülglükaminaati koos N-metüülglükamiiniga. Hügrokoopne, vees hästi lahustuv, kergesti inaktiveeruv temperatuuri ja valguse toimel. Kasutatakse enteralselt 2 korda päevas samadel näidustustel kui amfoteritsiini, kuid rohkem seedetrakti kandidamükoosi korral. Enteraalsel kasutamisel võimalikud neeru- ja maksakahjustused, seedehäired. Jäähälmastiku suurenemisel ja uriini muutuste korral ravi lõpetada.

M ü k o h e p t i i n (Mycuheptinum). Mükoheptiini produtseerib kiirikseen Streptovorticillium mycohepticum. Struktuurilt polüeen, molekulmassiga 921. Näidustused samad mis amfoglükamiinil. Kasutatakse enteralselt 0,25 g 2 korda päevas. Ravikuur 10 - 14 päeva, siis tuleb teha vahe. Põhjustab maksa- ja neerukahjustusi, allergilisi nähte, vere muutusi. Neerukahjustuste korral vastunäidustatud.

G r i s e o f u l v i i n (Griseofulvinum). Griseofulviin isoleeriti juba 1938. a. hallitusseenest Penicillium griseofulvum (nigricans), hiljem ka teistest Penicillium'i tüvedest. Esimesed 20 a. kasutati taimede seennakkuste vastu ja alles 1958. a. meditsiinis, eelkõige dermatomükoosi raviks. Griseofulviin toimib ainult fungistaatilisel. Kriitiline efektiivne on trihhofüütonite, epidermofüütonite, mikrospoorade poolt põhjustatud nakkuste korral, kus pärssivad kontsentratsioonid on 0,2-0,5 µg/ml. Teiste seennakkuste - kandidooside, krüptokokkooside, histoplasmoosi, aktinomükooside jne. korral toimetu.

Kasutatakse enteralselt dermatomükooside korral. Ööpäevane annus (1,0) on otstarbekas jagada neljaks ja manustada iga 6 tunni järel. Annuse suurendamine (2 - 3 g ööpäevas) ei suurenda oluliselt preparaadi kontsentratsiooni vereplasmas ja efektiivsust, kuna puudub fungitsiidne toime.

Üledoseerimisel tekivad närvisüsteemi häired, leukopeenia, allergilised nähud, tüsistused seedetrakti poolt.

3.1. Mitmesugused naha seenhaiguste korral kasutatavad preparaadid

Naha seenhaigustest e. dermatomükosidest on levinuimad trihhofüütia, mikrospooria, dermatofüütia (epidermofüütia ja rubrofüütia), nahakandidoos jt. Nende seennakkuste korral kasutatakse paikset ka mitmeid desinfitseerivaid ning anti-septilisi vahendeid: joodilahust, sulfursalitsüülsalvi, väärlisalvi, salitsüülhapet, undetsiinhapet, aniliinvärve, salitsüül- ja boorpiiritust.

Spetsiifiliste naha seenhaiguste vastaste paikset kasutatavate ravimite hulka kuuluvad amikasool, klotrimasool, dekamiin, mükonasool, oktitsüül, esulaan, klooratssetofoss.

A m ü k a s o o l (Amycazolium), 2-dimetüülamino-6-dietüülaminoetoksübenstiasooli dihidrokloriid. Vees lahustuv valge pulber, kasutatakse paikset 2 - 5% puistepulbrina või salvina. Efektiivne praktiliselt kõigi naha seenhaiguste korral.

K l o t r i m a s o o l (Clotrimazolium), difenüül-(2-kloorfenüül)-1-imiidasolüülmetaan. Kasutatakse 1% lahusena, kreemina või ka intravaginaalsete tablettidena (0,1) kõigi dermatomükosidide korral.

D e k a m i i n (Decaminum), 1,10-dekametüleeni-bis-(4-aminoketalaadiinkloriid). Vees ja alkeholis halvasti lahustuv valge pulber. Kasutatakse naha ja limaskestade kandidoosi korral 0,5 - 1% salvina või suuõõne nakkuse puhul 0,15 mg sisaldava karamellina.

M ü k o n a s o o l (Myconazolium), 1-[2,4-dikloor-β-(2,4-dikloorbensüüloksü)fenetüül]-imiidasool. Kasutatakse salvina, mis sisaldab ka glükokortikosteroidi (mükosoloon-salv) dermatomükosidide korral.

O k t i t s ü ü l (Octicylum), 2-oktüültsüklopropankarboonhape. Viskosne, värvitu vedelik, veega mittesegunev. Kasutatakse 1% piirituslahusena või salvina enamiku dermatomükosidide korral.

E s u l a a n (Aesulanum), tiosulfanüülhappe etüüleeter. Vees mittelahustuv valge pulber, kasutatakse 1% salvina.

K l o o r a t s e t o f o s s (Chloracethophosum), -
atseetoksü-β, β, β-trikloroetüülfosfoonhappe dimetüüleeter.
Kasutatakse 5% ja 7% salvina kõigi dermatomükoside vastu.

4. VIIRUSVASTASED AINED

Viirused on obligatoorselt rakusisesed parasiidid, mis paljunevad ainult peremeesorganismi rakkudes, kasutades selleks ära raku DNA või RNA sünteesi mehhanismi. Neid võib jaotada inimese, loomade, bakterite, algloomade, seente ja taimede viirusteks. Meditsiinis omavad tähtsust viirused, mis tsirkuleerivad inimeste vahel, paljunevad valikuliselt inimese kudedes, või loomade viirused, mis inimesel võivad põhjustada zoonoosi (suu- ja sõrataudi, vesikulaarse stomatiidi viirused, mõned arboviirused).

Väiksemaid viirusi on enteroviirused, suu- ja sõrataudi viirus (15 - 20 nm), suuremaid rõugeviirused diameetriga kuni 400 nm. Oluliseks viiruste omaduseks on see, et neil on struktuuris ainult üks nukleinhape (RNA või DNA), mille alusel neid aldataksegi teistest mikroorganismidest. Näiteks mükoplasmasid, riketsiaid, trahhoomi-, lümfogranulomaatoosi-, ornitootekitajaid jt. väikesti mikroorganisme eristab viirustest just see, et nad sisaldavad struktuuris nii RNA kui DNA. Praegu klassifitseeritakse viimaseid klamüüdiidide rühma, mitte suurte viiruste hulka.

Peale nukleinhappe sisaldavad viirused valku, kõrgemalt organiseeritud viirused aga ka lipiide, süsivesikuid ja aminosuhkruid. Mõnede viiruste väliskestal on ensüüme, mis soodustavad nende tungimist raku. Viiruse (virioni) nukleinhappe molekul on ümbritsetud valgumolekulidest koosnevatest kapsomeeridest.

Kuigi viiruste bioloogia on paljuski selgitatud, puuduvad käesoleva ajani efektiivsed otsese toimega viirust hävitavad kemoterapeutikumid, mis oleksid meditsiinipraktikas ohutult kasutatavad. Viiruspetsiifilise nukleinhappe sünteesi inhibeerimine keemiliste ühenditega põhjustab ka peremeesorganismi kudede nukleinhapete sünteesi pärssimise.

Viiruse paljunemises (viirusnakkuste tekkes) võib eristada järgmisi staadiume.

1. Viiruse (virioni) adsorptsioon rakupinnale, mis toimub virioni ja rakupinna retseptorite omavahelise reaktsiooni

nina. Poliomüeliidi-, herpese- ja arboviiruste puhul on raku retseptori struktuuris lipoproteiidid. Viirus on koespetsiifiline (epiteliotroopsed, adenotroopsed, neurotroopsed jt. viirused) ja adsorbeerub isegi ühe koe ainult teatud tüüpi rakkudele.

2. Viiruse penetratsioon raku läbi rakumembraani, tavaliselt pinotsütoosi teel. Rakk, haarates ümbritsevat keskkonnast toitaineid, soodustab pinotsütoosi.

3. Organisatsioonifaas. Raku sisemusse tunginud virion teeb läbi mitmesuguseid biokeemilisi muutusi: tema nukleinhape vabaneb valgulisest kestast - kapsiidist ja vastavalt oma geneetilisele koodile lülitab raku valgusvahetuse ümber viirusspetsiifiliste nukleinhappe ja valgumolekulide sünteesiks. Edasi toimub viirusspetsiifiliste nukleinhappe, valkude, lipiidide, aminosuhkrute sünteesiks vajalike ensüümide moodustumine ja induksioon. Briti oluline on siin viirusspetsiifiliste polümeraaside e. replikaaside induksioon. Peremeesraku ainevahetus häirub ja tavaliselt rakud hukuvad.

4. Maturatsiooni- e. küpsemisfaas, mis seisneb uute virionide rakusiseses sünteesis.

5. Liberatsiooni- e. vabanemisfaas, kus virionid väljuvad rakust ja tungivad uutesse sama koe rakkudesse. Viiruste paljunemise tsükli kiirus sõltub suurel määral vasta-va koe raku tavalisest nukleinhapete ja valgu sünteesi kiirusest. Seega on kiirete mitoosidega kudedes (limaskestas epiteel, näärmerakud) viiruste paljunemine kiire ja haiguste lõimetusperiood lühike. Neurotroopsete viirusnakkuste (marutõbi, entsefaliit, poliomüeliit) lõimetusperiood on aga pikk, kuna nukleinhapete süntees neuronites on aeglane.

Praeguse viirusvastase kemoterapia arengutaseme juures on teatud juhtudel võimalik ravimitega pärssida adsorptsiooni- ja penetratsioonifaasi. Organisatsiooni- ja maturatsioonifaasi pärssivad ained on toksilised peremeesorganismi rakkudele ja neid on võimalik kasutada ainult lokaalselt (näiteks herpese korral). On leitud mõnede viiruste vastaseid preparaate halogeniseeritud nukleotiidide ja lämmastikaluste seast. Need, lülitades viiruse nukleinhappes-

se, põhjustavad defekti ja virionide moodustumine lakkab. Aga ka neil ühenditel on tugev üldtoksiline toime.

Antibakteriaalsetel antibiootikumidel ei ole mingit viirusinfektsioonidevastast toimet. Suur osa antibiootikume pärseb immuunreaktiivsust ja on seetõttu viirusinfektsioonide korral kahjulikud.

Põhilised viirusvastased kemoterapeutikumid on toodud tabelis 27, joonisel 8.

4.1. Aminoadamantaani derivaadid (midantaan, remantadiin)

M i d a n t a a n (Midantanum, Amentadinum), rakendati gripi profülaktikas 1965.-66.a., hiljem hakati kasutama ka parkinsonismivastase vahendina (vt.).

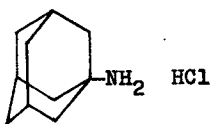
Midantaan imendub seedetraktist hästi, pärseb viiruse adsorptsiooni ja penetratsiooni epiteelrakku, hõivates retseptori. Omab ka dopaminomimeetilist toimet, suurendab dopamiiniretseptorite tundlikkust mediastorite suhtes. Kasutatakse gripi A₂ epideemia korral profülaktiliselt kontaktsete isikute juures. Profülaktiline annus on 0,05 g kaks korda päevas enteralselt. Vähendab grippi haigestumist mitmekordselt.

R e m a n t a d i i n (Remantadinum, Rimantadinum) on samuti aminoadamantaani derivaat, avaldab amentadiinist laiemaspektrilist gripivastast toimet. On profülaktiliselt kasutatav gripiviirus A₁ ja A₂ ning B epideemia korral. On andmeid, et haiguse tekkides lühendab remantadiin ka gripiviirus A₂ poolt põhjustatud haiguse kulgu, kiirendab paranemist.

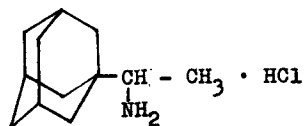
Nii amentadiin kui remantadiin võivad dopaminomimeetilise toime tõttu põhjustada unetust, kärsitust.

4.2. Nukleosiidid (idoksuridiin, tsütarabiin)

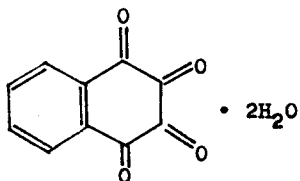
I d o k s u r i d i i n i (Idoxuridinum) võib käsitleda kui jodeeritud nukleosiidi (pürimidiini analoogi). On sünteesitud ka teisi halogeniseeritud nukleosiide. nagu 2-diksu-5-fluoruridiin. Nad häirivad tümidini sünteesi ja



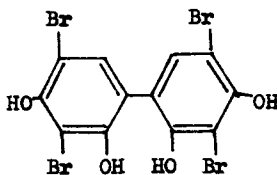
Amantadiinvesinikkloriid



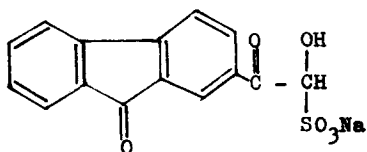
Rimantadiinvesinikkloriid



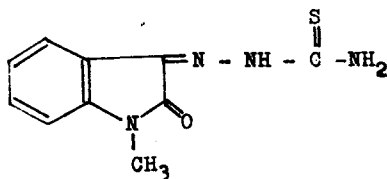
Okseliin



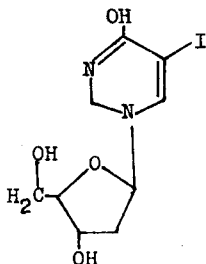
Tebrofeen



Floremaal



Metisason



Idoksuridiin

Joonis 8. Viirusvastased kemoterapeutikumid

T a b e l 27

Viirusinfektsiooni korral kasutatavad kemoterapeutikumid

Preparaat	Manustamine	Annus ööpäevas	Näidustused
<u>Aminoadamantaani derivaadid:</u>			
<u>Amantadini hydrochloridum</u>	P.ö.	0,05 - 0,1 g	Viirus A ₂ gripi profülaktikaks
<u>Rimantadini hydrochloridum</u>	P.ö.	0,05 - 0,1 g (profülaktikaks 0,2 - 0,3)	Viirus A ₁ , A ₂ B gripi profülaktikaks, ka raviks
<u>Nukleosiidid:</u>			
<u>Idoxuridinum</u>	Lokaalselt	0,1% lahus	Viiruskeratiitide ja herpes korral
<u>Cytarabinum</u>	Lokaalselt	0,1% lahus	Viiruskeratiitide, <u>herpes simplex</u> 'i raviks
<u>Tiosemikarbasaonid:</u>			
<u>Methisazonum</u>	P.ö.	0,6-1,5 g	Rõugete vaktsinatsiooninähtude pärssimiseks, rougete profülaktikaks
<u>Mitmesugused ühendid:</u>			
<u>Florenaum</u>	Lokaalselt	0,5% salv, silmakilled	Adenoviruskonjunktiviitide, keratiitide korral (<u>Herpes simplex</u> , <u>Zoster</u>)
<u>Bonaphtonum</u>	P.ö., lokaalselt	0,3 - 0,5 g salv	Herpeseviiruste tekitatud naha ja limaskestade kahjustus
<u>Gossypolum</u>	Lokaalselt	0,1% lahus, 0,3% liniment	Epiteliotroopsete viiruste põhjustatud naha, limaskestade kahjustused
<u>Interferonum</u>	Lokaalselt ninna ja inhalatsiooniks	lahus	Gripi ja hingamisteede viirushaiguste profülaktikaks

lülitumist DNA molekuli, inhibeerides tümidüinikinasasi aktiivsuse. Kasutatakse paikset DNA-viirusnakkuste korral (herpese, papilloomi-, polüoomi, tuulerõugete viirus). Manustatakse 0,1 % lahusega iga 1 - 2 tunni järel haiguskohtadesse.

Süsteemselt manustatuna põhjustab vereloome pidurdust, loote kahjustusi, juuste väljalangemist, seedetrakti limaskestade atroofiat jne., kuna pärsib ka inimese rakkude DNA sünteesi.

Herpeseviirusnakkuste korral kasutatakse veel paikset mitmesugustesse keemilistesse rühmadesse kuuluvaid aineid: oksoliini, florenaali, bonaftooni, gossüpooli jt. (tabel 27). Suure toksilisuse tõttu neid süsteemselt ei kasutata.

M e t i s a s o o n (Methisazonum) kuulub tiosemikarboosoonide rühma, keemiliselt on ta N-metüülisatiin- β -tiosemikarbasoon. Toimemehhanismilt pärsib nukleinhapete (DNA, informatsiooni RNA) sünteesi. On leidnud kasutust rõugete ravimisel, rõugete profülaktikas epideemia ajal; viimasel ajal põhiliselt rõugetevastase vaktsinatsiooni poolt põhjustatud lokaal- ja üldnähtude pärssimiseks. Kasutatakse enteralselt 2 - 3 korda päevas, üldannus ei tohi ületada 1,6 g, ravikuur 4 - 6 päeva vältimaks tõsisemaid nukleinhapete sünteesi inhibeerimisest tingitud kõrvalnähte.

4.3. Interferoon

On leitud, et viiruste paljunemist pärsivad organismi rakkude poolt produtseeritavad väikemolekulaarsed valgud - interferoonid. Interferoonid ei ole nii spetsiifilised kui antikehad antigeeni suhtes ja seetõttu pärsib interferoon paljude, vähemalt samal koel parasiteerivate viiruste paljunemist. Esineb nii liigispetsiifilisus (inimese interferoon on efektiivne ainult inimese viirusnakkuste korral) kui ka koespetsiifilisus.

Praegu praktikas kasutusel olev interferoon on isoleeritud inimese leukotsüütidest ja leiab kasutamist gripi ja respiratoorsete viirusinfektsioonide profülaktikas ja ravis. Interferoon mõjustab immunoreaktiivsust ja takistab viirusspetsiifilise valgu sünteesi rakus. Interferoonilahust ka-

lutatakse ninna tilgutamiseks või inhalatsiooniks. Sünteetilisest interferooni praegu ei toodeta.

Praegu tegeldakse intensiivselt interferooni produktsiooni induktorite otsinguga. Praktikasse on juurutatud näiteks tiloroon, preparaat polüdaan (polüadenüül-uridüülhape), millede lokaalne või süsteemne manustamine soodustab interferoonide väljatöötamist kudede poolt.

Sellega praktiliselt piirdubki viirusinfektsioonide spetsiifiline kemoteraapia. Põhiliseks on jäänud immuunprofülaktika ja immunoteraapia, aga see ei kuulu farmakoteraapia valdkonda.

5. KEMOTERAPEUTIKUMIDE KASUTAMISE ÜLDPRINTSIIBID

Tänapäeva meditsiinis kasutatakse suurt hulka kemoterapeutikume: looduslikke antibiootikume, nende sünteetilisi derivaate, aga ka puhtsünteetilisi aineid nagu sulfaniilamiidid, nitrofuraanid, oksükinoliinid jt. antiseptikumid, spetsiifilisi ühendeid tuberkuloosi, malaaria, suguhaiguste, uroinfektsioonide, algloomade ja viiruste põhjustatud nakkuste vastu, kasvajavastaseid kemoterapeutikume. Antibiootikumide ja teiste kemoterapeutikumide kasutamine on laialdane, mitmes riigis ravimite kasutuse üldhulgalt esikohal.

Kahjuks kasutatakse antibiootikume ka ebaõigetel näidustustel, rakendatakse ebaõigeid kombinatsioone, sagenevad sensibilisatsiooninähud. Samuti progresseerub mono- ja polüresistentsete patogeensete mikroobide väljakujunemine, mis nõuab juba ka monoinfektsiooni korral antibiogrammi määramist.

Saadud kogemuse alusel on välja töötatud kemoterapeutikumide, eeskätt antibiootikumide ratsionaalse kasutamise üldprintsiibid, millest kinnipidamine võimaldab säästa nii antibiootikume, haigete tervist kui ka vältida ravivigu.

Lühidalt on kemoterapeutikumide kasutamise printsiibid järgmised:

- täpne kasutusala määramine;
- ratsionaalne antibiootikumi (kemoterapeutikumi) valik vastavalt haigustekitaja tundlikkusele: pidevalt suureneb haigustekitajate resistentsete tüvede arv, mistõttu efektiivne antimikroobne ravi eeldab antibiogrammi tegemist;
- õige doseerimine, raviskeemist täpne kinnipidamine;
- küllaldane ravikuuri kestus;
- põhjendatud kemoterapeutikumide kombinatsiooni valik;
- antibiootikumide farmakokineetika, toimespektri ja kõrvaltoimete täpne tundmine.

1. Antibiootikumide kasutusala piirdub mikrobiaalse nakkusega (kokid, bakterid, spiroheedid, seened, algloomad), nad ei ole toimivad viirusnakkuste korral, mispuhul avaldavad üldjuhul ainult kahjustavat, organismi vastupanu nõrgestavat toimet. Ka profülaktiliselt (võimaliku bakteriaalse protses-

si ärahoidmiseks) viirusnakkuste korral pole nad näidustatud. Seega temperatuuri tõus, külmetusest või viirusnakkustest põhjustatud nohu, kõha jne. pole antibiootikumide rakendamise näidustuseks. Profülaktiline antibiootikumide rakendamine on põhjendatud ainult üksikjuhtudel:

- reumat või bakteriaalset endokardiiti põdenud isikutel bensüülpenitsilliinikuur 1 - 2 korda aastas, eriti angiini või katarridesse haigestumisel;

- ohtlike nakkuste (koolera, katk) esinemisel kollektiivis, mil kontaktsetel viiakse läbi profülaktiline ravi;

- komplitseeritud vigastustega traumade, lahtiste luumurdude, ulatuslike põletushaavade korral manustatakse antibiootikume profülaktiliselt, ennetades infektsiooni levikut;

- ulatuslikumate seedetraktioperatsioonide korral, kus postoperatiivselt võivad areneda peritoniit, abstsessid. Mõnikord rakendatakse ka plaaniliste seedekulgla teostatavate operatsioonide eel kemoterapeutikume seedetrakti mikrofloora pärssimiseks või hävitamiseks;

- kiiritustõve või teistel põhjustel tekkinud aleukia puhul, mil rakendatakse põhiliselt vähem toksilisi bakteritsiidseid antibiootikume.

2. Ratsionaalne antibiootikum (sulfaniilamiidi, anti-septikumi) valik bakteriaalse infektsiooni korral sõltub diagnoosist ja tekitaja tundlikkusest. Valiku hõlbustamiseks on välja töötatud tabelid, süstematiseerides kemoterapeutikumid valikulisteks, asendus- ja reservpreparaatideks. Valikuliseks preparaadiks on kõige efektiivsem (toimiv madalas kontsentratsioonis), vähem toksiline ja ka odavam preparaat (sotsiaalne aspekt). Nii on enamiku kokkiliste nakkuste korral valikuline preparaat bensüülpenitsilliin. Asendusantibiootikum võetakse kasutusele, kui põhiantibiootikumi suhtes on ülitundlikkus (allergia) või ilmneb mikroobitõve resistentsus. Mädatekitavate kokkide korral on bensüülpenitsilliini asendavateks preparaateks erütromütsiin, oleandomütsiin, sulfaniilamiidid, oksatsilliin ja reservpreparaateks tetratsükliinid, tsefalosporiinid, levomütsetiin, gentamütsiin, linkomütsetiin, vankomütsetiin. Viimaseid kasutatakse siis, kui asenduspreparaatide suhtes on mikroob resistentsus või haige

ülitundlik. Tavaliselt on reservpreparaadid toksilisemad, nõnavad kõrgemaid kontsentratsioone ja enamasti ka kallimad. Selline preparaaside jaotamine (ratsionaalse valiku printsiibist kinnipidamine) võimaldab saada terapeutilisi tulemusi väiksemate kõrvaltoimetega, odavamalt ning vältida uuemate antibiootikumide suhtes kiiret mikroobide resistentsuse arengut.

Üldjuhul on kitsama toimespektriga antibiootikumidel minimaalne mikroobikasvu pärssiv kontsentratsioon (MPK) 10-1000 korda väiksem kui laia toimespektriga antibiootikumidel. Ravile eelnev antibiogramm määramine peaks olema kohustuslik alaägedate ja krooniliste infektsioonide korral (bronhopneumoonia, kuseteede põletikud, keskkõrvapõletik, sepsis, osteomüeliit jt.), samuti on oluline määrata antibiogramm polüinfektsioonide korral.

3. Õige antibiootikumi doseerimine ja raviskeemist kinnipidamine garanteerib ühendi vajaliku kontsentratsiooni. Ravi antibiootikumidega ja kemoterapeutikumidega üldse peab olema energiline, mitte loid. Annused ja manustamise sagedus tulenevad antibiootikumi (sulfaniilamiidi, antiseptikumi) farmakokineetilistest omadustest. Vaba (mitteseotud) antibiootikumi kontsentratsioon vereplasmas peab olema vähemalt 3 korda kõrgem minimaalsest mikroobikasvu pärssivast kontsentratsioonist (MPK) antud haigustekitaja korral. Järgmine annus tuleb manustada vähemalt 1 tund enne terapeutilise kontsentratsiooni piirväärtuseni langemist. Bakteriostaatilise toimemehhanismiga antibiootikumide kontsentratsiooni tõstmine 2 - 4 korda üle MPK on otstarbetu ja ohtlik, sest terapeutiline toime ei süvene, aga suureneb toksilisus. Bakteriitsidseid antibiootikume (penitsilliinid, tsefalosporiinid jt.), mis on vähem toksilised, võib teatud juhtudel rakendada ülisuurtes annustes, saavutamaks bakteriitsidset kontsentratsiooni, näiteks mädaste meningiitide, sepsise, endokardiidi jne. korral. Manustamise sagedusest tuleb rangelt kinni pidada ööpäev ringi. Enteraalsel ja lihasesse manustamisel on süsteemse toime saavutamiseks vajalikud samad annuste intervallid. Veeni tuleb paljusid antibiootikume manustada ligi kaks korda sagedamini kui lihasesse. Kiiresti elimi-

neeruvaid preparaate on otstarbekas veeni manustada püsiinfusioonina.

Raviskeemid muutuvad oluliselt neerukahjustuste (oliguuria, anuuria) või maksakahjustuste korral (maksas inaktiveerivate preparaatide korral). Sellistel juhtudel tuleb annust ja manustamise sagedust tihti 2 - 10 ja rohkem korda vähendada.

4. Küllaldane ravikuuri kestus määrab samuti ravi efektiivsuse. Nii liiga lühike kui ka liiga pikk (venitatud) ravikuur on teraapia seisukohalt halvad ja küllalt sagedased ravivead. Nende vigade tõttu tekivad haiguse retsidiivid või arenevad resistentsed mikroobitüved. Ravi peab kogu kuuri ajal olema ühtlaselt aktiivne, annuseid ja skeeme ei tohi muuta olulise vajaduseta. Ravi seisukohalt pole õige jagada infektsioone kergeteks ja rasketeks, või ravi algul raskeks ja efekti areedes kergeks. On ainult infektsioonid ja raviskeem peab kogu kuuri vältel tagama terapeutilise antibiootikumikontsentratsiooni.

On levinud seisukoht, et akuutse infektsiooni korral tuleb ravi jätkata 3 - 5 päeva pärast haigussümptomite kadumist, seega tavaliselt kogu kuuri kestus on 7 - 10 päeva.

Krooniliste infektsioonide korral peaks ravikuur jätkuma vähemalt 2 nädalat pärast sümptomite taandumist, seega kokku 4 - 6 nädalat. Kroonilise infektsiooni korral on oluline määrata antibiogramme korduvalt.

5. Põhjendatud kemoterapeutikumide kombinatsiooni valik määrab samuti nii ravikuuri efektiivsuse kui ka ohutuse.

Kõige otstarbekamad antibiootikumikombinatsioonid on suunatud toimespektri avardamisele. Seega kõige levinum on ühe grampositiivsetesse ja teise põhiliselt gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimiva antibiootikumi kombineerimine. Levinumad kombinatsioonid on (üks) penitsilliin + (üks) aminoglükosiid; tsefalosporiin + aminoglükosiid; erütromütsiin + aminoglükosiid; oleandomütsiin + tetratsükliin, harvemad on aminoglükosiid + sulfaniilamiid (nt. katku korral valikuline kombinatsioon), levomitsetiin + tetratsükliin (suur toksilisus). Segainfektsioonide korral, kui on tegemist laialdase gramnegatiivse mikroflooraga, määratakse ka kombinatsioonid

Antibiootikumide kahjustavad toimed

Antibiootikumide rühmad	Allergiline reaktsioon	Ärritav toime	Toksilised kahjustused					Teratogeenne toime	Düsbakterioos
			Maksa-kahjustus	Neeru-kahjustus	Vere-loomekahjustus	Neurotoksiiline kahjustus	VIII närvikahjustus		
Penitsilliinid	+	+				+		+	
Tsefalosporiinid	+	+		+				+	
Makroliidid	+	+						+	
Aminoglükosiidid	+	+	+	+	+	+	+	+	
Tetratsükliinid	+	+	+		++		+	+++	
Levomitsetiin	+	+	+		+++	+	++	++	
Polümüksiinid	+	+		+			±	+	

aminoglükosiid + linkomütsiin; tsefaleosporiin + metronidasool (või tinidasool); rifamütsiin + biseptool (*Serratia spp.* infektsiooni korral); linkomütsiin + tetratsükliin. Viimaseid kombinatsioone rakendatakse põhiliselt mädases abdominaalkirurgias ja siseelundite abstsesside ravimisel. Nimetatud kombinatsioonide korral antibakteriaalne toime summeerub või potentseerub.

On aga ka ebasobivaid ja ohtlikke kombinatsioone. Pole õige kombineerida bakteritsiidset ja bakteriostaatilist antibiootikumi (nt. penitsilliin + tetratsükliin või levomitsetiin) või sama rühma antibiootikumide omavahel. Eriti ohtlikud on sama kõrvaltoimega antibiootikumide omavahelised kombinatsioonid: näiteks ototoksilised aminoglükosiidid omavahel, nefrotoksilised preparaadid omavahel, hematotoksilised omavahel jne. Olulisemate antibiootikumirühmade kõrvaltoimed on toodud tabelis 28.

Õigesti rakendatud antibiootikumide kombinatsiooni korral võib saavutada mitte ainult toimivuse suurenemist, antimikroobse spektri laienemist, vaid olulist kõrvaltoimete sageduse ja ohtlikkuse vähenemist. Viimane - toksiliste kõrvaltoimete vähenemine - on tingitud kombinatsioonides kasutatavate üksikpreparaatide dooside vähendamisest.

S i s u k o r d

1. SISSEJUHATUS	3
2. MIKROOBIVASTASED ANTIBIOOTIKUMID	6
2.1. Peamiselt grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid	6
2.1.1. Penitsilliinid	6
2.1.2. Tsefalosporiinid	25
2.1.3. Antibiootikumid-makroliidid	33
Erütromütsiin	34
Oleandomütsiin	38
2.1.4. Mitmesuguse keemilise struktuuriga antibiootikumid	40
Linkomütsiin	40
Klindamütsiin	45
Ristomütsiin	45
Vankomütsiin	46
Fusidiinnaatrium	47
Rifamütsiin	49
Gramitsidiin S	53
Klorofüllipt	53
2.2. Peamiselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid	54
2.2.1. Polümüksiinid	54
2.2.2. Aminoglükosiidid	58
Streptomütsiinid ja kanamütsiin	58
Neomütsiin ja monomütsiin	64
Gentamütsiin, tobramütsiin, sisomütsiin	68
2.3. Laia toimespektriga antibiootikumid	72
2.3.1. Levomitsetiin	72
2.3.2. Tetratsükliinid	78
3. PATOGEENSETE SEENTE VASTASED ANTIBIOOTIKUMID	85
3.1. Mitmesuguste naha seenhaiguste korral kasutatavad preparaadid	90
4. VIIRUSVASTASED AINED	92
4.1. Aminoadamantaani derivaadid (midantaan, remantadiin)	94

4.2. Nukleosiidid (idoksuridiin, tsütarabiin)	94
4.3. Interferoon	97
5. KEMOTERAPEUTIKUMIDE KASUTAMISE ÜLDPRINTSIIBID	99