

Arh. hig. rada, 10 (1959)

## O TOKSIKOLOGIJI PROKAIN PENICILINA

(Povodom rjeđe alergične komplikacije, eritema exsudativum multiforme u toku liječenja angine plivacilinom)

STOJAN KNEŽEVIĆ

(Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu)

(Primljeno 15. III. 1959.)

Opisane su alergične i toksične manifestacije u toku liječenja prokain penicilinom. Iznijet je slučaj rjeđe komplikacije na bazi alergične reakcije, eritema exsudativum multiforme, kod mlade radnice, koja se liječila plivacilinom zbog angine folikularis. Raspravlja se o terapiji komplikacija i iznose principi prevencije.

Prije 15 godina, kad je penicilin ušao u širu primjenu, otpočela je era antibiotika u medicini. Poslije penicilina pronađen je niz drugih antibiotika, ali je penicilin sačuvao svoje mjesto među njima. Antibiotici su revolucionirali medicinu i snažno je pokrenuli naprijed.

Penicilin je nauspješniji lijek kod oboljenja izazvanih gram-pozitivnim bakterijama. Pored vanrednih uspjeha u terapiji razvija se i naše saznanje o mogućim negativnim utjecajima na ljudski organizam, o kojima se ponekad ne vodi dovoljno računa u praksi.

Smith (1) navodi, da je u SAD od inauguracije penicilina do 1957. g. umrlo preko 1000 ljudi od anafilaktičke reakcije u toku liječenja ovim lijekom. U svjetskim razmjerima ovaj je broj sigurno nekoliko puta veći. Fatalni ishod je relativno rijedak prema nizu ostalih incidenata, koji prate liječenje penicilinom. Prema Hahnu i Ivanovu (2) 3-16% bolesnika liječenih antibioticima imaju pokoju neželjenu komplikaciju.

### O prokain penicilinu

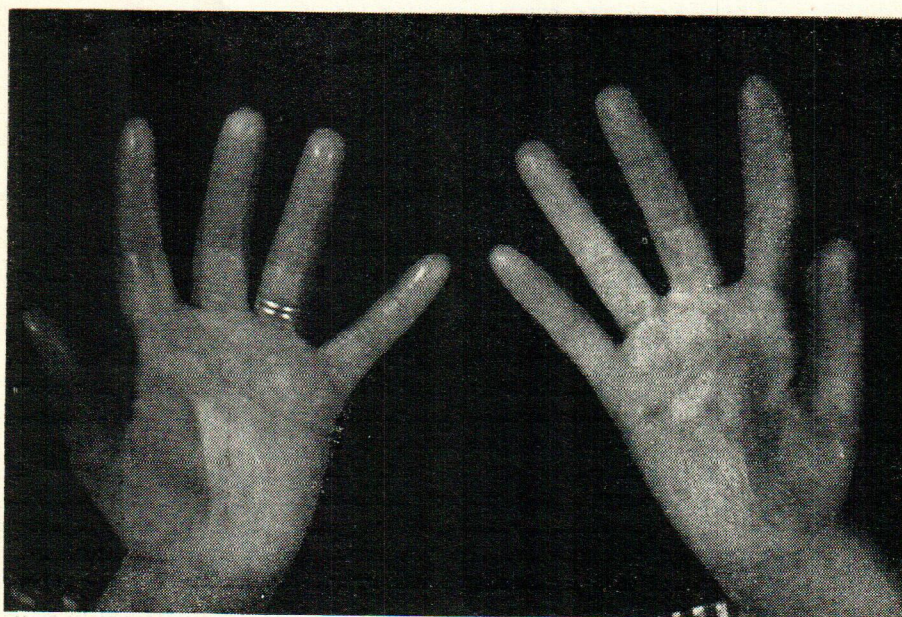
Od 4 tipa penicilina: F, G, X i K, najviše se proizvodi G, jer je najefikasniji. U stvari je to ester benzilnog alkohola vezan za složenu penicilinsku bazu. G-penicilin, u obliku natrijeve soli spojen s prokainom, u stvari je naš prokain penicilin (plivacilin) pogodan za instramuskularnu primjenu. Čisti kristalni penicilin služi za intravenoznu primjenu.



Priveden s drugim supstancijama može se i tabletirati. Opasnu zloupotrebu prave neki kozmetičari i poslovni ljudi, koji pastama za zube, kozmetičkim sredstvima i gumi za žvakanje dodaju penicilin.

Penicilin ispoljava baktericidno djelovanje. On se apsorbira ili biva apsorbiran od susceptibilne supstancije. Taj spoj je obično ireverzibilan. Tada penicilin započinje svoje biokemijsko djelovanje, mijenjajući strukturu i metabolizam uzročnika. Iz toga rezultira dezorganizacija bioloških procesa, osobito nukleinske kiseline i sinteze bjelančevina. Pošto postigne određeni nivo u krvi i tkivima, on se brzo izlučuje iz organizma, pretežno preko bubrega (75%), ali i putem znoja, mlijeka i dr. Sa streptomycinom i sulfonamidima pokazuje sinergizam. Bakterije se opiru djelovanju antibiotika stvarajući rezistentne sojeve, a nekada prevladava razvoj drugih, pa i saprofitnih uzročnika (2).

Prokain, koji se dodaje penicilinu, da se uspori resorpcija, ustvari je tercijarni amino ester aromatskih kiselina (3).



#### *Toksikologija prokain penicilina*

I penicilin i prokain su toksični. Penicilin ispoljava više alergično-toksično djelovanje, dok prokain ima manje antigenih svojstava, a više toksičnih. Alergično reagiranje je individualno svojstvo pojedinca, da se na određeni antigen senzibilizira razvijajući kod jednog od slijedećih dodira više ili manje burnu reakciju (4). U slučaju penicilinske pre-



osjetljivosti razvijaju se alergični egzantemi (morbiliformni, skarlitiniformni i urtikarijelni). Izuzetna je rijetkost, da dođe do eritema eksudativum multiforme (5), ekfolijativnog dermatitisa ili purpura. Dolazi i do kontaktnog dermatitisa po alergičnom tipu kod osoba, koje dolaze u kontakt s penicilinom. Na sluznicama se može razviti stomatitis i glositis. U većini su slučajeva te promjene praćene povišenom temperaturom i eozinofilijom. Najtežu sliku alergične reakcije predstavljaju serumski bolest, Arthusov fenomen, angioneurotski sindrom i anafilaktički šok.

Čisti toksični incidenti s penicilinom su rijetki, otkad je lijek purificiran i otkad se ne aplicira intratekalno. Takva aplikacija je izazivala konvulzije zbog edema mozga i degenerativnih promjena centralnog živčevlja.

Prokain izaziva izrazite toksične promjene, ako se uštrca intravaskularno, dok je supkutana i intramuskularna aplikacija bezopasna. On se sporo resorbira, a organizam ga podnosi u terapijskim količinama bez centralnog efekta. Antigena svojstva prokaina postoje, ali izuzetno rijetko senzibilizira (*Martin*, 6, cit. po *Lewisu*). Prokain dan intravenozno dovodi do kroničnih konvulzija i iritacije CNS. Može uzrokovati respiratornu paralizu i nagli pad krvnog tlaka. *Buff* (7) je opisao sliku intoksikacije prokainom kod čovjeka; karakterizirana je tahikardijom, tremorom, iregularnim respiracijama, smetnjama vida, znojenjem, parestzijama, dilatiranim pupilama i intenzivnim strahom.

Prokain penicilin sadržava 32-40% prokainske baze (*Batchelor i dr.* 8), a jedna injekcija prokain penicilina od 600.000 internacionalnih jedinica ima 240 mg prokaina. Prema tome, slučajna intravenozna aplikacija u toku intramuskularne injekcije može dovesti do slike akutnog šoka. Ako se ne razviju kožne promjene, spazam glatke muskulature ili angioneurotski sindrom, to je stanje teško razlikovati od anafilaktičkog šoka. Prema tome je teško kazati, da li se radi o preosjetljivosti na penicilin ili o toksičkom efektu prokaina. *Thomson* (9) je opisao bolesnika, koji je neposredno poslije prve injekcije prokain penicilina razvio tešku sliku šoka. To je shvaćeno kao intoksikacija prokainom. Poslije pet nedjelja ordiran je bolesniku čisti, kristalni penicilin. Nakon petnaest minuta bolesnik je umro u šoku.

Svaka alergična senzibilizacija ima svoje oscilacije, pa tako i senzibilizacija na penicilin. Oni bolesnici, koji su pokazivali znakove senzibilizacije, mogu se spontano desenzibilizirati, a oni koji su dobro podnosili penicilin, mogu kasnije postati preosjetljivi. *Smith* (1), američki vojni liječnik, skarificirao je penicilin radi testiranja kod preko hiljadu zdravih vojnika i dokazao je, da je 4,7% ljudi preosjetljivo.

#### *Liječenje prokain-penicilinskih incidenata*

Liječenje se razlikuje kod penicilinske preosjetljivosti od onoga kod prokainske intoksikacije. Zajednička im je borba protiv šoka, koja se izvodi grijanjem, inhalacijama kisika, transfuzijama, infuzijama nor-



adrenalina. Kad prevladavaju alergične reakcije, treba odmah dati adrenalin, 1 ccm jedno-promilne otopine. Ako se stanje ne popravi, injekciju treba ponoviti. Dolazi u obzir davanje steroida i antihistaminika intravenozno. *Becher* (10) je 1956. god. izvijestio, da je sa 100.000 do 800.000 jedinica enzima penicilinaze snizio nivo penicilina u krvi na nulu u roku od jednog sata. *Minno* i *Davis* (11) su liječili 32 bolesnika penicilinzom zbog alergičnih manifestacija u toku terapije penicilinom. Oni tvrde, da su slučajevi izabrani, pošto nisu reagirali ni na steroide ni na antihistaminike. Efekt njihova liječenja bio je vanredan. Svi bolesnici su se vrlo brzo ororavili. Taj enzim proizvode različite bakterije (stafilokok, ešerihija koli i druge). Djeluje tako, što razara penicilin hidroliziranjem i oslobađa penicilinsku kiselinu, koja nema antigenih svojstava. Kad prevladavaju efekti prokaina, treba aplicirati barbiturate intravenozno.

#### *Prihaz bolesnice*

M. br. 2238-58. Bolesnica K. Lj., 22 god., frizerka.

Bolesnica je bila uvijek zdrava do 15. XI. 1958., kad je dobila anginu. Tada se liječila plivacilinom, koji je primala 3 dana po 300.000 i. j. 25. XI. 1958. zbog infekcije na nozi opet je primila 800.000 i. j. dnevno. 4. XII. 1958. ponovo angina follicularis. Toga dana je primila 400.000 i. j. plivacilina. Na istoj natkoljenici se toga dana pojavilo nekoliko sitnih eflorescencija (makula?). Sutradan, 5. XII. 1958. ordinarius joj je dao 800.000 i. j. plivacilina. Poslije petnaestak minuta dobila je visoku temperaturu (preko 40° C) i osjećala je bolove u zglobovima. Zatim joj se počeo javljati osip u mahovima. To su bile makulo-urtikarijelnje ospe po koži cijelog tijela, a osobito na rukama i nogama (vidi sliku). Primljena je istog dana na Internu kliniku.

Kod dolaska bolesnica je bila febrilna, tahikardična. Srce dijaskopski nešto povećano, na plućima izraženi znakovi zastoja. Jetra se pipala za 1 p. p. ispod D. r. luka. Broj leukocita = 13.300. Ždrijelo: angina follicularis. Dermatološki nalaz: Erythema exsudativum multiforme, vjerojatno kao posljedica alergične reakcije na penicilin, ali se ne može odbaciti ni mogućnost fokalnog infekta.

Terapija: bolesnica je odmah primala steroide parenteralno, a kasnije Pronison 60 mg dnevno u količinama, koje su se postepeno reducirale. Ambramycin 2 g dnevno, a kasnije 1 g.

U daljem toku bolesti ospe na koži ruku i nogu su konfluirale, a poslije toga došlo je do ljuštenja. Nakon 20 dana bolest se smirila.

Kod prikazane bolesnice pojavio je eritematozni osip poslije sedme injekcije plivacilina, a dvadesetak dana poslije prve injekcije plivacilina. Ona je vjerojatno za to vrijeme kumulirala antitijela, koja su tek u trećoj seriji primanja lijeka izazvala burnu reakciju. Takvo iskustvo ima i *Lewis* (12), koji brani primanje penicilina 10 dana iza prve injekcije, jer su tada reakcije najburnije.

Slične promjene, u još težem stepenu, promatrali su *Knežević* i *Hirtzler* (13) kod senzibilizacije na Irgapyrin, gdje je bolesnik umro. Takav način reakcije na prokain penicilin pripada među rjeđe incidente (5).



*Sprečavanje komplikacija u toku liječenja prokain penicilinom*

Principi sprečavanja komplikacija u toku liječenja prokain penicilinom su izgrađeni na osnovu iskustva, poznavanja patogeneze alergičnih reakcija i toksikologije prokaina (12):

1. Iz upotrebe bi trebalo isključiti penicilinske masti, kreme i druga sredstva, kojih je vrijednost sumnjiva, a mogu da senzibiliziraju organizam. Trebalo bi ograničiti se na parenteralnu primjenu penicilina u onim slučajevima, gdje je indikacija opravdana.

2. Prije je potrebno obratiti anamnezi veću pažnju, i što se tiče eventualne preosjetljivosti na penicilin, i što se tiče drugih alergičnih bolesti kod bolesnika i njegove obitelji. S obzirom na kasne reakcije, koje se mogu javiti i poslije 10 dana od primjene lijeka, treba i tom periodu obratiti potrebnu pažnju.

3. Kod slučajeva sumnjivih na senzibilizaciju treba obratiti osobitu pažnju i na druge alergične fenomene, kao što su digestivne smetnje ili drugo. Te bi ljude trebalo testirati na penicilin. *Walbot* (14) preporučuje intradermalno testiranje, kod kojega se uštrca minimalna količina penicilina, a zatim se s iglom u koži čeka 45 sek. Ako nema nikakve reakcije, nastavlja se uštrcavanje. *Schiller* (15) preporučuje peroralnu aplikaciju test doze, jer su tako reakcije manje burne. U svakom slučaju bolesnika treba promatrati 20 min. s pripremljenom injekcijom adrenalina. Najopreznije je testiranje skarifikacijom u kožu podlaktice ili potkoljenice, gdje se u slučaju razvijanja reakcije može postaviti gumeni poveska. *Cecchini* i *Ferretti* (16), pa *Caldana* i *Bottoli* (17) opisali su smrtne završetke pri testiranju senzibiliziranih penicilinom.

4. Razmak između pojedinih injekcija penicilina ne smije prijeći 10 dana, jer je to vrijeme, kad se organizam priredio razvojem antitijela na najburniju reakciju.

5. Tehnici injiciranja moramo obratiti osobitu pažnju i povjeriti je, gdje je to moguće, liječnicima. U našoj Armiji postoji propis, da liječnik poslije injekcije penicilina provede uz bolesnika 10 min. Takve mjere opreza bi morale postojati i u zdravstvenoj službi. Igla za aplikaciju treba da bude prava intramuskularna, da bi se lakše provela aspiracija. Tada će nas manje smetati i aglomeracija kristala penicilina, koji pokatkad začepe iglu. Ako je štrcaljka puna, treba iglu rastaviti od štrcalike i naložiti pacijentu da kašlje, ali je bolje da štrcaljka ostane dijelom prazna i da se provede aspiracija. Za vrijeme aplikacije lijeka bolesnik treba da sjedi ili leži. Ukoliko se bolesnik makne, treba ponovo provjeriti aspiracijom, da nismo u krvnoj žili.

*Literatura*

1. Smith, V. M.: *New England J. Med.*, 257 (1957) 447.
2. Hahn, A. i Ivanov, D.: O antibioticima, Izabrana poglavlja iz interne medicine, Izdanja Lij. Vjes. 1958, Zagreb.
3. Ivančević, I.: *Farmakologija*, II. izd. Izdala Med. knjiga, 1952, Zagreb.



4. *Kogoj, F.*: O alergiji, Simposion o alergiji, Izdavački zavod Jugoslavenske akademije, 1952, Zagreb.
5. *Kogoj, F.*: Spolne bolesti, Izd. Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, 1954, Zagreb.
6. *Martin, E. G.*: J. A. M. A., 91 (1928) 355, cit. po Lewisu.
7. *Buff, I. E.*: Amer. Pract. (Phil.), 1 (1950) 347.
8. *Batchelor, R. C. L., Horne, G. O., Rogerson, H. L.*: Brit. Med. J., 2 (1951) 195.
9. *Thomson, W. O.*: Brit. Med. J., 2 (1952) 70.
10. *Becher, R. M.*: New England J. Med., 254 (1956) 952.
11. *Minno, A. M., Dawis, G. M.*: J. A. M. A., 3 (1957) 222.
12. *Lewis, G. W.*: Brit. Med. J., 5028 (1957) 1153.
13. *Knežević, S. i Hirtzler, R.*: Acta allergologica, 9 (1955) 59.
14. *Walhoff, G. L.*: J. A. M. A., 151 (1953) 1923.
15. *Schiller, I. W.*: J. Allergy, 24 (1953) 383.
16. *Cecchini, M., Perretti, P.*: La presse medicale, 12 (1957) 254.
17. *Caldana, Bottoli*: Min. Medica, 93 (1953) 1515.

#### Zusammenfassung

Es werden die allergischen und toxischen Manifestationen im Laufe der Therapie mit Procain Penicillin beschrieben.

Der Fall einer jüngeren Arbeiterin, welche wegen Angina follicularis mit Pliva-cillin behandelt wurde, ist beschrieben.

Die seltener vorkommende Komplikation in diesem Falle war: Erythema exsudati-vum multiforme.

Es werden die Komplikationen während der Behandlung sowie die Vorbeugungs-möglichkeiten erörtert.

*Interne Klinik der Medizinischen Fakultät,  
Zagreb*

*Eingegangen  
am 15. März 1959.*