

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/336496820>

Клініко-фармакологічна характеристика сучасних антимікробних засобів

Book · October 2019

CITATIONS

0

READS

73

2 authors, including:



Igor F. Belenichev

Zaporozhye state medical university, Ukraine

168 PUBLICATIONS 135 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Tuberculosis/HIV co-infection [View project](#)



molecular and biochemical mechanisms of ischemic brain damage and development of effective neuroprotectors. Role of reactive oxygen and nitrogen species, thiol-disulfide system, pro-/anti-apoptotic proteins, estrogen receptors, factors of endogenous neuroprotection, chaperones in mechanisms of death/survival of neurons; search and study of drugs for treatment of CNS pathologies; search of effective neuro- or cardioprotectors among derivatives of 1,2,4-triazole, chinazoline, xanthine [View project](#)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ РЕЦЕПТУРИ

**КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА
СУЧАСНИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК
для студентів 3-4 курсів медичних факультетів

Запоріжжя

2019

УДК 615.28.03(075.8)

К 49

Затверджено Депржавним Експертним Центром МОЗ України №647/1-8 від 19.02.2019 та рекомендовано для використання в освітньому процесі

Затверджено на засіданні Вченої Ради ЗДМУ

та рекомендовано для використання в освітньому процесі

(протокол № 3 від 19. 03.2019 р.)

Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ

та рекомендовано для використання в освітньому процесі

(протокол № 2 від 28. 02.2019 р.)

Автори:

І. С. Чекман – член-кор. НАН та НАМН України, д-р мед. наук, професор;

І. Ф. Беленічев – д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури ЗДМУ;

Н. В. Бухтіярова – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики ЗДМУ;

О. О. Нагорна – канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології НМУ ім. О. О. Богомольця;

Н. О. Горчакова – д-р мед. наук, професор кафедри фармакології НМУ ім. О. О. Богомольця;

О. С. Шальмін – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ;

О. О. Растворов – канд. мед. наук, доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ;

О. І. Риженко – лікар, «Запорізька міська багатoproфільна дитяча лікарня № 5»;

Н. Ю. Резніченко – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО ЗДМУ;

Рецензенти :

Н. О. Вринчану – д-р мед. наук, завідувач лабораторією фармакології протимікробних засобів ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України";

Е. В. Супрун – д-р мед. наук, професор кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету.

К 49 **Клініко-фармакологічна характеристика** сучасних
антимікробних засобів : навчально-методичний посібник для
студентів 3-4 курсів медичних факультетів / І. С. Чекман, І. Ф.
Беленічев, Н. В. Бухтіярова [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 111
с.

Необхідність підготування даного посібника продиктована “Програмою для студентів медичних факультетів ЗВО України III-IV рівня акредитації”. - Київ, 2016.

У даний посібник входить матеріал щодо класифікації, механізму дії, показань до застосування та побічних ефектів головних антимікробних засобів, які необхідно знати відповідно до програми.

Посібник призначений для студентів медичного факультету і може бути рекомендований для підготовки до практичних занять, іспиту, державного ліцензійного тестування «Крок-1» та «Крок-2».

©Колектив авторів, 2019.

©Запорізький державний медичний університет, 2019.

ЗМІСТ

Введення	7
Глава1. Характеристика засобів з антимікробною дією	12
1. Дезінфікуючі та антисептичні засоби	12
2. Антибіотики та антибіотичні засоби	13
3. Механізми дії антимікробних засобів	18
4. Механізми резистентності до антибактеріальних засобів	20
Глава2. Клініко-фармакологічна характеристика засобів антимікробної фармакотерапії	24
1. Бета-лактамі антибіотики	24
2. Тетрацикліни	29
3. Макроліди	31
4. Лінкозаміди	32
5. Аміноглікозиди	32
6. Хлорамфеніколи	35
7. Поліміксини	36
8. Глікопептиди	36
9. Аналоги D-аланіну	38
10. Оксазоліденони	40
11. Фузидієва кислота (фузидин)	42
12. Рифампіцини	43
13. Фосфоміцин трометамол	44

14. Хінолони/фторхінолони	46
15. Інші синтетичні антибактеріальні (протитуберкульозні) засоби	47
16. Сульфаніламід	56
17. Похідні нітрофурану	59
18. Похідні 8-оксихіноліну	59
Глава 3. Застосування антимікробної терапії в хірургічній практиці	61
1. Вибір антимікробних препаратів в хірургії	61
2. Профілактичне застосування антимікробних препаратів	69
Глава 4. Нові антимікробні препарати	76
Глава 5. Антибактеріальна терапія хронічних запальних процесів в уrogenітальному тракті (ХЗПУГТ) в уролого-андрологічній практиці	82
Глава 6. Небажані ефекти антибіотиків	95
Рекомендована література	108

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ-аміноглікозиди

АРСП-антибіотикорезистентність *S.pneumoniae*

БЛРС-бета-лактамази розширеного спектру дії

ВДШ-верхні дихальні шляхи

ГОб-гематоомніотичний бар'єр

Гр(-)-грамнегативні

Гр(+)-грампозитивні

ГЕБ-гематоенцефалічний бар'єр

ЖВП-жовчовивідні шляхи

ІЗП-інгібіторо захищені пеніциліни

ІДХВ-інфекції в ділянці хірургічного втручання

КНС-коагулазонегативний стафілокок

КУО-колонієутворюючі одиниці

МБК-мінімальна бактерицидна концентрація

МБТ-мікобактерії туберкульозу

МІК-мінімальна інгібуюча концентрація

МПК-максимальна пікова концентрація

МРТБ-мультирезистентний туберкульоз

НДШ-нижні дихальні шляхи

ПАЕ-постантибіотичний ефект

РРТБ-туберкульоз з розширеною резистентністю

СВШ-сечовивідні шляхи

ЦПМ-цитоплазматична мембрана

ФХ-фторхінолони

ХПЗПУГТ-хронічні протизапальні процеси уrogenітального тракту

ХОЗЛ-хронічні обструктивні захворювання легенів

ЦС-цефалоспорини

ШКТ-шлунково-кишковий тракт

GISA-*Staphylococcus aureus* з пониженою чутливістю до ванкоміцину і
тейкопланіну

MRSA-метіцилінорезистентний *Staphylococcus aureus*

MRSE-метіцилінорезистентний *Staphylococcus epidermidis*

MSSA-метіциліночутливий *Staphylococcus epidermidis*

PRSA-пеніцилінорезистентний *Staphylococcus aureus*

VRE-ванкоміцинорезистентний ентерокок

VISA-*Staphylococcus aureus* з пониженою чутливістю до ванкоміцину

ВВЕДЕННЯ

Існує два основних шляхи медикаментозного лікування і профілактики інфекційних захворювань і патології, зумовленої паразитами, що потрапили усередину. Це, з одного боку, знезараження навколишнього середовища - середовища проживання людини і тварин, а з іншого - вплив на збудників, що потрапили всередину, а також підвищення активності імунних сил організму.

Кількість засобів, що використовуються для боротьби з патогенними мікроорганізмами та паразитами, досить велике. В даний час доцільний розподіл їх на наступні групи:

- дезінфікуючі засоби;
- антисептичні засоби;
- хіміотерапевтичні засоби

Дезінфікуючі засоби (дезінфекційні препарати; de -заперечення, infectio - зараження) - препарати, що застосовуються для знищення збудників інфекційних хвороб в навколишньому середовищі. Ці речовини застосовуються для знезараження приміщень, меблів, ліжка, одягу, транспорту і т.д. Дезінфікуючі препарати повинні надавати бактерицидний ефект, проявляючи сильну антимікробну і антипаразитарну дію, бути безпечними для людини і тварин, не повинні пошкоджувати предмети, які дезінфікують.

Антисептичні засоби (антисептики; anti - проти, septicus - гнильний) лікарські препарати, що володіють протимікробною активністю (затримують зростання і розмноження мікроорганізмів), і застосовуються переважно зовнішньо (на шкірі, слизових поверхнях, поверхні рани). Вони не повинні пошкоджувати тканини і послаблювати процес регенерації.

Хіміотерапевтичні засоби - лікарські препарати, що пригнічують збудників, що потрапили в організм людини. Вони повинні вибірково порушувати розвиток і розмноження збудників інфекційних хвороб та інвазій, пригнічувати проліферацію злоякісно перероджених клітин організму або незворотно пошкоджувати ці клітини. Організму людини і тварин вони не повинні завдавати шкоди.

Отже, принципово антимікробні препарати або знищують мікроорганізми - первинна бактерицидна дія, або порушують їх ріст і розмноження - первинна бактеріостатична дія. Деякі бактеріостатичні засоби зі збільшенням концентрації набувають бактерицидні властивості.

Кілька слів із клінічної мікробіології

Головні патогенні мікроорганізми і спричиненні ними захворювання

Таблиця 1.

Мікроорганізми і викликані ними захворювання

Мікроорганізми	Основні захворювання
I. Грампозитивні коки	
Staphylococcus aureus (золотистий стафілокок)	Абсцеси
	Бактеріємія
	Ендокардит
	Пневмонія
	Остеомієліт
	Флегмона
Streptococcus pyogenes (піогений стрептокок)	Фарингіт
	Скарлатина
	Середній отит, синусит
	Флегмона
	Бешиха
	Пневмонія
	Бактеріємія
	Стрептококовий токсичний шок
Інші системні інфекції	
Streptococcus viridians	Ендокардит
	Бактеріємія
Streptococcus agalactiae	Бактеріємія
	Ендокардит
	Менінгіт
Peptostreptococcus (анаеробний стрептокок)	Бактеріємія
	Ендокардит
	Абсцеси, у тому числі головного мозку
	Синусит
Streptococcus pneumoniae (пневмокок)	Пневмонія
	Артрит
	Синусит
	Отит
	Менінгіт

	Ендокардит
Enterococcus	Ендокардит
	Інфекції сечовивідних шляхів
II. Грамнегативні коки	
Moraxella catarrhalis (мораксела катараліс)	Отит
	Синусит
	Пневмонія
Neisseria gonorrhoeae (гонокок)	Неускладнений уретрит, цервіцит
Neisseria meningitidis (менінгокок)	Менінгіт
III. Грампозитивні палички	
Bacillus anthracis (бацила сибірської виразки)	Сибірська виразка
	Пневмонія
Corynebacterium diphtheriae (коринебактерії дифтерії)	Дифтерія зева
	Дифтерійний ларинготрахеїт
	Пневмонія
Аеробні й анаеробні коринєформні бактерії	Ендокардит
	Інфіковані чужерідні тіла
	Бактеріємія
Listeria monocytogenes (лістерія моноцитогенез)	Лістеріоз
	Менінгіт
	Бактеріємія
Erysipelothrix rhusiopathiae (еризипелотрикс рузіопатіє)	Еризипелоїд
Clostridium perfringens (кlostридія перфрингенс)	Газова гангрена
Clostridium tetani (кlostридія тетані)	Правець
Clostridium difficile (кlostридія дифіциле)	Псевдомембранозний коліт
IV. Грамнегативні палички	
Escherichia coli (кишкова паличка)	Інфекції сечовивідних шляхів
	Бактеріємія
	Інші інфекції
Enterobacter spp.	Інфекції сечовивідних шляхів й інші інфекції
Proteus mirabilis (протей мірабільний)	Інфекції сечовивідних шляхів й інші інфекції
Pseudomonas aeruginosa (синьогнійна паличка)	Інфекції сечовивідних шляхів
	Пневмонія
	Бактеріємія
Klebsiella pneumoniae (клебсієла)	Інфекції сечовивідних шляхів

пневмонії)	Пневмонія
Salmonella spp. (сальмонели)	Черевний тиф
	Паратифи
	Гострий гастроентерит
	Бактеріємія
Shigella spp. (шигели)	Гострий гастроентерит
	Лікарняні й опортуністичні інфекції
Acinetobacter spp. (ацинетобактерії)	Лікарняні інфекції
Haemophilus influenzae (гемофільна паличка)	Середній отит
	Синусит
	Пневмонія
	Епіглотит
	Менінгіт
Brucella spp. (бруцели)	Бруцельоз
Yersinia pestis (йерсинія пестис)	Чума
Yersinia enterocolitica (йерсинія ентероколітика)	Йерсиніоз Сепсис
Francisella tularensis (францисела тураленсис)	Туляремія
Pasteurella multocida (пастурелія мультацида)	Раньова інфекція (при укусах)
	Абсцеси
	Бактеріємія
	Менінгіт
Vibrio cholerae (холерний вібріон)	Холера
Burkholderia cepacia (буркхолтерія сепация)	Нозокоміальні інфекції
Campylobacter jejuni (кампілобактер йеюні)	Ентерит
Campylobacter fetus (кампілобактер фетус)	Бактеріємія
	Ендокардит
	Менінгіт
	Донованоз
Legionella pneumophila (легіонела пневмофіла)	Хвороба легіонерів
V. Кислотостійкі палички	
Mycobacterium tuberculosis (мікобактерія туберкульозис)	Туберкульоз
Mycobacterium leprae (мікобактерія лепре)	Лепра (Проказа)
Mycobacterium aqua, Mycobacterium intracellulare, інші атипові мікобактерії	Мікобактеріози

VI. Спірохети	
Treponema pallidum (Трепонема палідум)	Сифіліс
Borellia burgdorferi (борелія бургдорфери)	Хвороба Лайму (кліщовий енцефаліт)
Borellia recurrentis (борелія рекуренсис)	Поворотний тиф
Leptospira interrogans (лептоспіра інтероганс)	Хвороба Вейля
	Менінгіт
VII. Актиноміцети	
Actinomyces israelii (актиноміцес ізраелі)	Шийно-щелепно-лицьовий, абдомінальний, торакальний актиномікоз та інші форми захворювання
VIII. Інші мікроорганізми	
Ureaplasma urealyticum (уреаплазма уреалітика)	Уретрит
Mycoplasma pneumoniae (мікоплазма пневмонія)	Атипова пневмонія
Rickettsia spp. (рикетсії)	Висипний тиф
	Ендемічний блошиний тиф
	Хвороба Брила
	Плямиста лихоманка Скелястих гір
	Ку-лихоманка
	Вісп`яний рикетсіоз
Chlamydia psittaci (хламідія пситаци)	Орнітоз
Chlamydia trachomatis (хламідія трахоматис)	Венерична лімфогранульома
	Трахома
	Кон`юнктивіт із включеннями
	Уретрит
	Цервіцит
Chlamydia pneumoniae (хламідія пневмонія)	Пневмонія
Pneumocystis carinii (пневмоцистис каринії)	Пневмонія на тлі імунодефіциту

Глава 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ З АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ

1. Дезінфікуючі й антисептичні засоби

Значення антисептиків і дезінфікуючих засобів дуже велике. Їх використовують не тільки для знезаражування медичних інструментів, білизни, для обробки води і їжі, але при лікуванні інфікованих ран, уражень мікроорганізмами шкіри і слизових оболонок і т.п.

Антисептики й дезінфікуючі засоби повинні мати широкий спектр дії відносно мікроорганізмів, найпростіших і грибів, характеризуватися малим латентним періодом дії, високою активністю, у тому числі в присутності біологічних субстратів. Важливо, щоб препарати були хімічно стійкими й доступними з погляду їхнього виробництва й вартості.

Головними вимогами до антисептиків є відсутність місцевої негативної (наприклад подразнюючої) дії на тканини, мінімальне всмоктування із місця їхнього нанесення, відсутність алергізуючого впливу й низька токсичність.

Дезінфікуючі речовини не повинні пошкоджувати оброблювані предмети (змінювати забарвлення, викликати корозію металів і ін.). Бажана відсутність у них неприємного запаху.

Механізм дії різних антисептиків і дезінфікуючих речовин неоднаковий і може бути пов'язаний з денатурацією білка, порушенням проникності плазматичної мембрани, гальмуванням важливих для життєдіяльності мікроорганізмів ферментів.

За хімічною будовою дезінфектанти та антисептики належать до наступних груп:

- **детергенти** - церигель, декаметоксин, хлоргексидину біглюконат, етоній, мірамістин;
- **похідні нітрофурану** - фурацилін;
- **похідні фенолу** - **фенол** чистий, **резорцин**, **дьоготь** березовий, іхтіол, тимол;
- **барвники** - діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат;

- **галогенвмісні сполуки** – хлоргексидину біглюконат, хлорамін Б, розчин йоду спиртовий, розчин Люголю, йоддицерин, повідон-йод, йодоформ;
- **сполуки важких металів** - ртуті дихлорид, ртуті окис жовта, срібла нітрат, міді сульфат, цинку окис, цинку сульфат, коларгол, протаргол;
- **окисники** - розчин перекису водню, калію перманганат;
- **альдегіди й спирти** - розчин формальдегіду, спирт етиловий;
- **кислоти й луги** - кислота борна, кислота саліцилова, натрію гідрокарбонат, натрію тетраборат, розчин аміаку.

Сучасні антисептики, що використовуються в хірургічній практиці:

- лизетол (4% розчин)
- гигасепт (10% розчин)
- неодишер (6% розчин)
- пливасепт
- октеніман
- перформ (2% розчин)

2. Антибіотики й антибіотичні засоби

Антибіотики (грец. *anti* - проти й *bios* - життя) - це речовини, утворені мікроорганізмами (*бактеріями, пліснявими грибами*), нижчими (*лишайники*) або вищими рослинами й тканинами тваринного організму, які мають здатність вибірково вбивати (*бактерицидна дія*) або пригнічувати ріст і розмноження (*бактеріостатична дія*) збудників інфекційних захворювань або клітин деяких пухлин. У якості лікарських препаратів використовують напівсинтетичні й біосинтетичні похідні природних антибіотиків, а також їхні синтетичні аналоги.

Класифікація антибіотиків:

1. За хімічною структурою розрізняють наступні групи антибіотиків:
 - бета-лактамі (бета-лактамі антибіотики): пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами;
 - > поліпептиди й глікопептиди;
 - > аміноглікозиди;
 - > тетрацикліни;
 - > хлорамфеніколи;

- > макроліди й азаліди;
- > кетоліди, стрептограміни
- > лінкозаміди;
- > рифаміцини
- > бацитрацини
- > препарати стероїдної структури
- > похідні антрацикліну
- > полієни
- > похідні кислоти аурелової
- > фторхінолони - синтетичні хіміотерапевтичні препарати широкого спектру

дії

2. За спрямованістю інгібуючої дії розрізняють антибактеріальні, протигрибкові, противірусні, протипротозойні й протипухлинні антибіотики.

3. За спектром дії антибіотики поділяють на наступні групи:

- *вужького спектру*, активні у відношенні грам(+) або грам(-) бактерій;
- *широкого спектру*, активні як у відношенні грам(+), так і грам(-)

мікроорганізмів.

4. За механізмом дії розрізняють наступні групи антибіотиків (див. табл. 2.)

Таблиця 2

Класифікація антибіотичних препаратів по механізму їхньої дії на бактерію

Група	Дія на клітину	Механізм специфічної дії	Приклади
Інгібітори синтезу компонентів клітинної стінки			
β-лактами	бактерицидні	Гальмують синтез пептидоглікану, селективно пригнічують активність ферментів, що беруть участь у термінальній перехресній зшивці лінійних молекул глікопептидів (головний фермент транспептидаза); друга мішень - аутолітичні	Пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми.

		ферменти, які видаляють компоненти, що деградували, клітинної стінки.	
Бацитрацини	бактерицидні	Порушення полімеризації пептидоглікану.	Бацитрацин
Глікопептиди	бактерицидні	Блокування синтезу пептидоглікану.	Ванкоміцин, тейкопланін, капреоміцин
Блокатори D-аланіну	бактеріостатик и	Порушує включення D-аланіну в пептидоглікан.	Циклосерин, теризидон
Інгібітори функцій цитоплазматичної мембрани			
Поліміксини	бактерицидні	Порушення осмотичної резистентності ЦПМ (дія подібно катіонним детергентам)	Поліміксин В, поліміксин Е
Полієни	Фунгіцидні	Зв'язують ергостерол ЦПМ клітини гриба, що веде до втрати клітиною низькомолекулярних сполук	Ністатин, леворин, амфотерицин В
Граміцидини	бактеріостатик и	Порушення цілісності ЦПМ.	Граміцидин
Інгібітори синтезу білка			
Аміноглікозиди	бактерицидні	Взаємодіють із 30S субодиноцею рибосом, утворюючи незворотній комплекс із рибосомальним білком, у результаті чого блокується утворення пептидних зв'язків, інгібується взаємодія тРНК із комплексом мРНК-рибосома, а також можливе перекручування коду мРНК у результаті чого утворюються дефектні поліпептиди.	Більше 50 препаратів: 1-го покоління – стрептоміцину сульфат, канаміцину сульфат, 2-го – гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, 3-го – амікацин
Тетрацикліни	бактеріостатики	Взаємодіють із 30S субодиноцею рибосом, блокуючи приєднання тРНК до комплексу мРНК-рибосома, а також порушуючи включення нових амінокислот у поліпептид.	Природний – тетрациклін Напівсинтетичний – доксициклін
Хлорамфені-	бактеріостатик	Взаємодіють із 50S	Левоміцетин

коли	и	субодиницею рибосом, інгібують пептидилтрансферазу, що відповідальна за утворення пептидних зв'язків.	
Макроліди	бактеріостатик и, 2-го, 3-го покоління при підвищенні дози- бактеріцидні	Зв'язок з каталітичним пептидилтрансферазним центром 50S субодиниць рибосом, Пригнічення активності пептидилтрансферази, гальмування синтезу білка	Природні еритроміцин, спіроміцин. Напівсинтетичні кларитроміцин, рокситроміцин, джозаміцин
Азаліди	бактеріостатик и, при підвищенні дози - бактеріцидні	Зв'язок з каталітичним пептидилтрансферазним центром 50S субодиниць рибосом. Пригнічення активності пептидилтрансферази, гальмування синтезу білка. Препарати здатні депонуватися у фагоцитах й, отже, проявляти активність у відношенні фагоцитованих мікроорганізмів.	Азитроміцин
Лінкозаміди	бактеріостатики	Інгібують синтез білку завдяки зв'язуванню з каталітичним пептидилтрансферазним центром 50S рибосом, гальмуванням включення транспортної РНК до комплексу рибосома-іРНК (всі штами E.coli резистентні)	Природний лінкоміцин, Напівсинтетичний – кліндаміцин
Стероїдні антибіотики	бактеріостатики	Інгібують синтез білків завдяки взаємодії з фактором елонгації G	Напівсинтетичний - фузидин-натрій
Кетоліди	бактеріостатики	Інгібують синтез білку, зв'язуючись з 50S рибосомною субодиницею	Напівсинтетичний - телітроміцин
Стрептограміни	бактеріостатики	Інгібують синтез білку, зв'язуючись з 50S рибосомною субодиницею	Напівсинтетичний - хінупристин/дальфопристин, віргіаміцин

Інгібітори транскрипції й синтезу нуклеїнових кислот			
Анзаміцини (рифаміцини)	бактерицидні	Інгібують ДНК-залежну РНК-полімеразу, що спричиняє гальмування синтезу будь-яких видів бактеріальної РНК.	Напівсинтетичні - рифампіцин
Хімотерапевтичні препарати			
Сульфаніл-аміди	Бактеріостатики	Конкурують з ПАБК за активний центр ферменту дигідрофолієвої синтетази, що перешкоджає утворенню дигідрофолієвої кислоти й відповідно тетрагідрофолієвої кислоти, необхідної для синтезу пуринових і піримідинових сполук.	Структурні аналоги р-амінобензойної кислоти
Хінолони/фтор-хінолони	бактерицидні	Інгібують активність топоізомерази II та IV типу (ДНК-гірази), що перешкоджає деспіралізації ДНК (нитки ДНК не зшиваються) і веде до неможливості транскрипції.	Налідиксова кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин
Похідні нітро-імідазолу	бактерицидні (селективні у відношенні грамнегативних анаеробів)	Бактеріальні білки ферредоксини відновлюють нітрогрупи препарату до нітрозогідроксиламіно груп. Нітрорадикали депонуються в клітинах бактерій, викликаючи порушення реплікації ДНК, синтезу білку та блокаду тканинного дихання.	Метронідазол та інші
Діамінопіримідини	бактерицидні (у комбінації з сульфаніламідом)	Інгібують синтез ДНК у бактерій і деяких грибів, пригнічуючи активність дигідрофолатредуктази, що веде до порушення утворення фолієвої кислоти.	Триметоприм (входить до складу препарату Котримоксазолу разом з сульфаніламідом)
Інші синтетичні антибактеріальні (протитуберкульозні) засоби			

Похідні нікотинової кислоти	бактерицидне	Пригнічують синтез міколевих клітинної мікобактерій	кислот стінки	Ізоніазид, флуренізид, метаазид, фтівазид, салюзид
	Бактеріостатичне	Точні механізми не встановлені, пошкоджує клітинну мембрану, порушує енергетичний обмін		Піразинамід
	Бактеріостатичне	Інгібує клітинної стінки бактерій	синтезазу	Етіонамід
Синтетичний антибактеріальний препарат	Бактеріостатичне	Інгібіція арабіногалактану клітинної мікобактерій	синтезу стінки	Етамбутол
	Бактеріостатичне	утворення солей з Cu^{2+}	комплексних	Тіоацетазон-Тибон
Похідне саліцилової кислоти	Бактеріостатичне	Пригнічення фолієвої конкуренція з біотином	синтезу кислоти-ПАБК,	Парааміносаліцилова кислота (натрієва або кальцієва сіль)
Похідне феназину	Бактеріостатичне	Інгібує зв'язує мікобактеріальній ДНК	транскрипцію, гуанін в	Клофазимін

3. Механізми дії антимікробних препаратів

В основі вибіркової дії антибіотиків лежить специфічне зв'язування з мішенями - специфічними активними групами та речовинами при додаванні препарату, що є унікальними для бактерій й відсутні у людини.

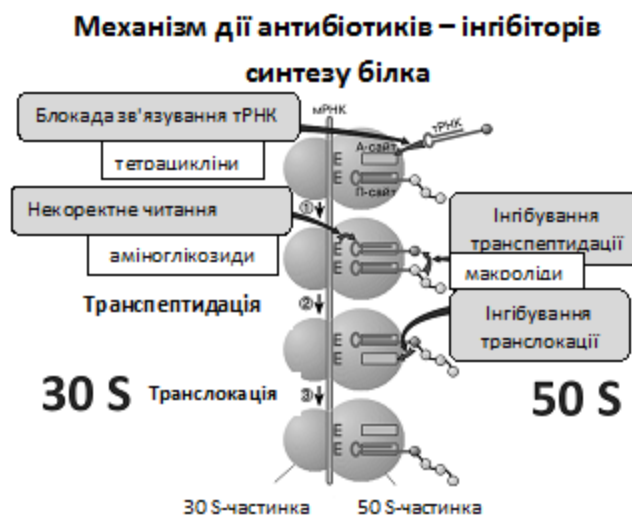
Існує 4 основні механізми антибактеріальної дії антибіотиків й антибіотичних засобів:

1. Порушення синтезу клітинної стінки мікроорганізмів внаслідок гальмування активності ферментів транспептидази й карбоксипептидази, що порушує утворення* і полімеризацію пептидоглікану (муреїну) - основи клітинної стінки. Так діють бета-лактамі антибіотики й глікопептиди.

2. Порушення структури й функції клітинної мембрани внаслідок зв'язування ергостеролу - основи цитоплазматичної мембрани, насамперед, грибів -

збудників мікозів (полієнові антибіотики = протигрибкові засоби) або взаємодії з оболонкою мікроорганізмів (як катіонні детергенти), що веде до зниження її проникності й блокуванню транспортних систем (поліпептидні антибіотики = поліміксини).

3. Порушення синтезу білка на рівні рибосом (мал.1)внаслідок взаємодії з 30-S-субодиницею (тетрацикліни) або 50-S-субодиницею рибосом (макроліди й азаліди), а також гальмування ферментних систем мікроорганізмів в результаті утворення хелатних сполук із Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} - активними центрами білкових молекул (тетрацикліни). Рис.1



4. Порушення синтезу й обміну нуклеїнових кислот внаслідок гальмування активності ферментів ДНК-гірази (фторхінолони), РНК - полімерази (рифаміцини-рифампіцин) – протитуберкульозні антибіотики) а також утворення важкодисоціюємих комплексів із ДНК клітин мікроорганізмів, їх матричних функцій (доксорубіцин, рубоміцин й ін. антибіотики). Антибіотики групи хлорамфеніколу (левоміцетини) і аміноглікозидні антибіотики порушують практично рівною мірою, як обмін нуклеїнових кислот, так і білків, змінюють також проникність мембрани мікроорганізмів.

4.МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Загальні закономірності

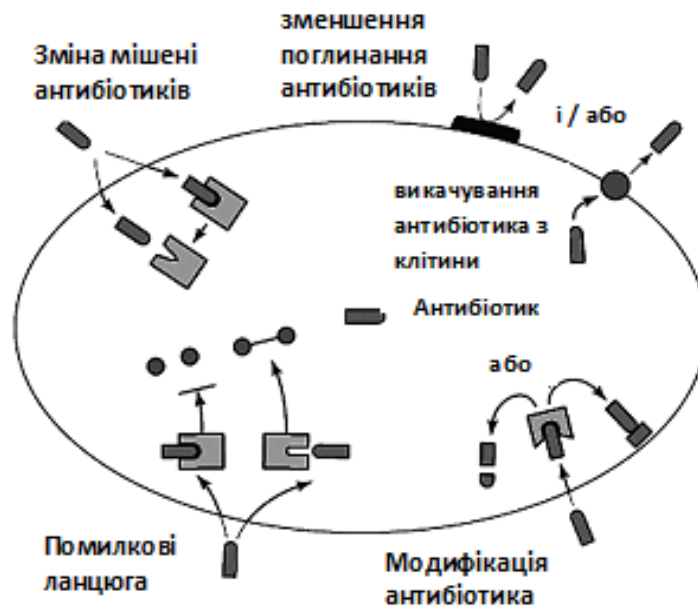
Основою терапевтичної дії антибактеріальних препаратів є пригнічення життєдіяльності збудника інфекційної хвороби в результаті порушення більш-менш специфічного для мікроорганізмів метаболічного процесу. Пригнічення відбувається в результаті зв'язування антибіотика з мішенню, у якості якої може виступати або фермент, або структурна молекула мікроорганізму.

Резистентність або динамічна стійкість мікроорганізмів до антибіотиків може бути *природною й набутою*.

Уроджена природна стійкість характеризується відсутністю у мікроорганізмів мішені дії для антибіотика або недоступність мішені внаслідок первинно низької проникності антибіотику або ферментативної інактивації. При наявності у бактерій природної стійкості антибіотики клінічно неефективні. Природна резистентність є постійною видовою ознакою мікроорганізмів і легко прогнозується.

Під **набутою стійкістю** розуміють властивість окремих штамів бактерій зберігати життєздатність при тих концентраціях антибіотиків, які пригнічують основну частину мікробної популяції. Можливі ситуації, коли більша частина мікробної популяції проявляє набуту стійкість. Поява в бактерій набутої резистентності не обов'язково супроводжується зниженням клінічної ефективності антибіотика. Формування резистентності у всіх випадках обумовлено генетично: набуттям нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів.

Відомі на сьогоднішній день механізми стійкості (резистентності) збудників інфекцій до антибіотиків можуть бути представлені в наступному узагальненому виді (мал.2):



Мал.2 Механізми розвитку резистентності до **антибіотиків** у бактерій

* **модифікація мішені дії препаратів** (наприклад, утворення атипівних пеніцилінзв'язуючих білків у стафілококів веде до появи штамів MRSA, а конформація на рівні M2-каналів вірусної частки - до появи вірусу грипу типу А, стійкого до римантадину) шляхом мінливості внаслідок спонтанних мутацій у кодуючих структурах мішеней, генах або інших генетичних елементах, у результаті яких, наприклад, у деяких пеніцилін-з'єднуючих білків зменшується спорідненість до бета-лактамів (табл. 3.);

Таблиця 3

Антибіотикорезистентність, асоційована з модифікацією мішені

Мішень, що зазнала впливу модифікації	Антибіотики, до яких формується резистентність
Пеніцилінзв'язуючі білки	β-лактами
Білок 30S субодиниці бактеріальної рибосоми	Аміноглікозиди, тетрацикліни
Білок 50S субодиниці бактеріальної рибосоми	Левоміцетин, лінкозаміди, макроліти
РНК-полімераза	Рифампіцин
ДНК-гіраза, топоізомераза IV	Фторхінолони

* **ферментативна інактивація** (гідроліз β -лактамних антибіотиків бета-лактамазами деяких грампозитивних і грамнегативних бактерій, інактивація аміноглікозидів ферментами, що модифікують аміноглікозид);

* **активне виведення** (ефлюкс, викид) препаратів з мікробної клітини (так, синьогнійна паличка може активно виводити карбапенеми й фторхінолони) за допомогою транспортних систем бактерії;

* **порушення (зниження) проникності** зовнішніх структур мікробної клітини (може бути причиною резистентності синьогнійної палички й інших бактерій до аміноглікозидів, а також грибів *Candida*, та деяких видів триазолових протигрибкових препаратів). Таке порушення поширено серед грам(-) бактерій, що мають зовнішню мембрану, і є найменш специфічним відносно антибіотиків різних груп. Транспорт гідрофільних антимікробних препаратів усередину мікробної клітки здійснюється через поринові канали. При порушенні структури останніх або втраті їхньої ефективності транспорт антибіотиків різко знижується, що проявляється у формуванні стійкості одночасно до декількох класів препаратів.

* **Захист мішені від дії антибіотиків**, що обумовлений синтезом білків, які перешкоджають взаємодії препарату з мішенями, діючи на різні ферменти, рибосоми, нуклеотидні послідовності. Це найменш вивчений механізм формування резистентності. Патогени здатні синтезувати білки, що запобігають зв'язуванню антибіотика з мішенню, при цьому ці білки зв'язуються не з антибіотичним препаратом, а з мішенню дії та її модифікують. Раніше цей механізм був описаний у тетрациклінів, а порівняно недавно виявлений у хінолонів.

Найбільш часті механізми резистентності бактерій до антибіотиків наведені в табл.4

Таблиця4

Найбільш часті механізми резистентності бактерій до антибіотиків

Група антибіотиків	Механізми резистентності
β -лактами	<ul style="list-style-type: none">ферментативна інактивація плазмідними й хромосомними бета-лактамазами

	<ul style="list-style-type: none"> • модифікація мішені (пеніцилінзв'язуючих білків) • зниження проникності клітинної стінки • активне виведення антибіотика
Аміноглікозиди	<ul style="list-style-type: none"> • ферментативна інактивація фосфорилазами • зниження проникності клітинної стінки • модифікація мішені (30S субодиниці бактеріальної рибосоми) • активне виведення антибіотика
Тетрацикліни	<ul style="list-style-type: none"> • активне виведення антибіотика з бактеріальної клітки (ефлюкс) • захист рибосоми білками, які синтезують бактерії • ферментативна інактивація
Левоміцетин	<ul style="list-style-type: none"> • ферментативна інактивація ацетилтрансферазами • зниження проникності клітинної стінки
Макроліди	<ul style="list-style-type: none"> • ферментативна інактивація; • модифікація мішені (50S субодиниці бактеріальної рибосоми) • активне виведення антибіотика
Лінкозамиди	<ul style="list-style-type: none"> • ферментативна інактивація • модифікація мішені (50S субодиниці бактеріальної рибосоми) • активне виведення антибіотика
Рифаміцини	<ul style="list-style-type: none"> • хромосомні мутації в генах РНК-полімерази, що ведуть до зниження здатності ферменту зв'язуватися з антибіотиком
Фторхінолони	<ul style="list-style-type: none"> • модифікація мішеней дії (ДНК-гірази й топоізомерази IV) • зниження проникності клітинної стінки • активне виведення протимікробного засобу
Антибіотики стероїдної будови	<ul style="list-style-type: none"> • хромосомні мутації
Глікопептиди	<ul style="list-style-type: none"> • утворення попередника пептидоглікану з модифікованою кінцевою амінокислотою послідовністю, не здатної зв'язуватися із глікопептидами

Глава 2. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ АНТИМІКРОБНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

1. Бета-лактамі антибіотики

До β -лактамних антибіотиків (β -лактамів), яких поєднує наявність у структурі β -лактамного кільця, належать пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми й монобак

тами, що володіють бактерицидною дією. Подібність хімічної структури визначає однаковий механізм дії всіх бета-лактамів (порушення синтезу клітинної стінки бактерій), а також перехресну алергію до них у деяких пацієнтів.

Пеніциліни

Пеніциліни є першими антимікробними препаратами, розробленими на основі біологічно активних субстанцій, що продукуються мікроорганізмами. Перша сполука цієї групи - бензилпеніцилін, був отриманий на початку 40-х років ХХ сторіччя. Сучасно група пеніцилінів включає більше десяти антибіотиків, які залежно від джерел одержання, особливостей будови й антимікробної активності поділяються на кілька підгруп (табл. 5).

Таблиця 5.

Класифікація пеніцилінів

Природні	
	Бензилпеніцилін (Пеніцилін G)
	Бензилпеніцилін прокаїн
	Бензатин бензилпеніцилін (Ретарпен, Екстенцилін)
	Феноксиметилпеніцилін (Мегацилін)
	Бензатин феноксиметилпеніцилін (Оспен)
Напівсинтетичні	
Антистафілококові	Оксацилін
Розширеного спектра Аминопеніциліни	Ампіцилін (Флемоксин, Оспамокс)

<p><i>Антисиньогнійні</i> Карбоксіпеніциліни</p> <p>Уреїдопеніциліни</p>	<p>Карбеніцилін Тикарцилін Азлоцилін Піперацилін</p>
<p><i>Інгібіторозахищені</i></p>	<p>Амоксицилін/клавуланат (<i>Аугментин, Амоксиклав</i>) Ампіцилін/сульбактам (<i>Уназин, Амписульбін</i>) Тикарцилін/клавуланат (<i>Тиментин</i>) Піперацилін/тазобактам (<i>Тазоцин</i>)</p>
<p><i>Комбіновані</i></p>	<p>Ампіцилін/оксацилін (<i>Ампіокс</i>)</p>

Механізм дії

Пеніциліни (і всі інші бета-лактами) мають бактерицидний ефект. Мішень їхньої дії – пеніцилінзв'язуючі білки бактерій (транспептидази, транслокази або карбопептидази), які виконують ролі ферментів на завершальному етапі синтезу пептидоглікану - біополімеру, що є головним компонентом клітинної стінки бактерій (бета-лактами утворюють ацильний зв'язок з активним центром транспептидази й тому необоротно інгібують її. При цьому зв'язок -СО-N- у бета-лактаманому кільці розривається, і утворюється пеніцилінова кислота. Блокування синтезу пептидоглікану веде до загибелі бактерії. Оскільки пептидоглікан і пеніцилінзв'язуючі білки відсутні в ссавців, специфічна токсичність відносно макроорганізму для бета-лактамів нехарактерна.

Для подолання широко розповсюдженої серед мікроорганізмів придбаної стійкості, пов'язаної із продукцією особливих ферментів - (бета-лактамаз, що руйнують бета - лактами, - були розроблені сполуки, здатні незворотно пригнічувати активність цих ферментів, так звані інгібітори бета-лактамаз - клавуланова кислота (клавуланат), сульбактам і тазобактам. Вони використовуються при створенні комбінованих (інгібіторозахищених) пеніцилінів - Амоксицилін/клавуланат, Ампицилін/сульбактам, Тикарцилін/клавуланат, Піперацилін/тазобактам.

Природні пеніциліни

До природних пеницилінів належить, власне кажучи, тільки бензилпеніцилін. Однак, виходячи зі спектра активності, пролонговані (бензилпеніцилін

прокаїн, бензатин бензилпеніцилін) і пероральні (феноксиметилпеніцилін, бензатин фенікси

метилпеніцилін) похідні також можна віднести до цієї групи. Всі вони руйнуються бета-лактамазами, тому їх не можна використати для терапії стафілококових інфекцій, тому що в більшості випадків стафілококи виробляють бета -лактамази.

Інгібіторзахищені пеніциліни

Відомо, що головним механізмом розвитку резистентності бактерій до бета-лактамних антибіотиків є продукція ферментів β -лактамаз, що руйнують β -лактамне кільце цих препаратів. Даний механізм є одним з ведучих для таких клінічно значимих збудників, як *S.aureus*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *B.fragilis*. З метою його подолання були отримані сполуки, які інактивують β -лактамази: *клавуланова кислота* (клавуланат), *сульбактам* і *тазобактам*. Вони входять до складу комбінованих препаратів, що містять пеніциліновий антибіотик (ампіцилін, амоксицилін, піперацилін, тикарцилін) і один з інгібіторів бета - лактамаз. Такі препарати одержали назву інгібіторзахищених пеніцилінів.

Застосовується також комбінація цефалоспорину III покоління цефоперазону із сульбактамом (сульперазон).

В результаті сполучення пеніцилінів з інгібіторами бета - лактамаз відновлюється природна (первинна) активність пеніцилінів проти більшості стафілококів, грамнегативних бактерій, неспороутворюючих анаеробів, а також розширюється їхній антимікробний спектр за рахунок ряду грамнегативних бактерій (клебсієла та ін.) із природною стійкістю до пеницилінів.

Комбінація двох пеніцилінів: ампіцилін+оксацилін

Чи потрібна така комбінація? Комбінація ампіциліну й оксациліну в співвідношеннях 1:1 (для прийому усередину) і 2:1 (для парентерального введення) є застарілим препаратом. Ефективність при прийомі усередину обмежується низькою біодоступністю компонентів. При використанні парентерального препарату доза оксациліну через фіксоване співвідношення складових частин нерідко виявляється заниженою. Введення ефективної дози оксациліну (8 г/добу і більше) можливо тільки при одночасному введенні 16г ампіциліну, що значно перевищує його максимальну добову дозу (12 г).

Цефалоспорини

Один з найбільш великих класів антибіотиків. Завдяки високій ефективності та низькій токсичності вони набули широке розповсюдження. Цефалоспорини прийнято розділяти за шляхом введення - на *парентеральні* й *пероральні* та за *переважною активністю щодо збудників*. Наприклад, цефалоспорини з антисиньогнійною дією (цефоперазон, цефтазидим, цефепім). Але найпоширенішою є класифікація цефалоспоринів за поколіннями (табл. 6).

Таблиця 6.

Класифікація цефалоспоринів

I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
Парентеральні			
Цефазолін	Цефуроксим (Зинацеф) Цефамандол Цефокситин	Цефотаксим (Клафоран) Цефтриаксон (Роцифин) Цефтазидим (Фортум) Цефоперазон (Цефобид)	Цефепім (Максипім) Цефпіром (Кейтен)
	Цефотетан	Цефоперазон/ сульбактам (Сультеразон)	
Пероральні			
Цефалексин (Оспексин) Цефадроксил (Дурацеф)	Цефаклор Цефуроксим аксетил (Зиннат)	Цефіксим Цефтибутен (Цедекс)	

Цефалоспорини I покоління

Цефалоспорини I покоління мають вузький спектр антимікробної активності. Найбільше клінічне значення має їх дія на грампозитивні коки, за винятком MRSA й ентерококів.

Цефалоспорини II покоління

Головна відмінність від цефалоспоринів I покоління полягає в більш високій активності щодо грамнегативної флори.

Цефалоспорини III покоління

Цефалоспорины III поколения обладают более высокой, чем препараты I-II поколений, активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*, включая много нозокомиальных полирезистентных штаммов. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны против *P.aeruginosa*. Относительно стафилококков их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов I поколения. Как и все другие цефалоспорины, препараты III поколения не действуют на MRSA и энтерококки, имеют низкую антианаэробную активность, разрушаются бета-лактамазами расширенного спектра.

Парентеральные цефалоспорины III поколения сначала использовали только при терапии тяжелых инфекций в стационаре, однако сейчас в связи с ростом антибиотикорезистентности их нередко применяют и в амбулаторных условиях.

При тяжелых и смешанных инфекциях парентеральные цефалоспорины III поколения используют в сочетании с аминогликозидами II-III поколений, метронидазолом, ванкомицином.

Пероральные цефалоспорины III поколения применяют при среднетяжелых позаликарных инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой, а также как второй этап схематической терапии после назначения парентеральных препаратов.

Цефалоспорины IV поколения

До цефалоспоринов IV поколения относятся цефепим и цефпиром, близкие по многим свойствам. Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных и плазмидных бета-лактамаз класса AtrC, которые распространены в нозокомиальных штаммах энтеробактерий и цитробактерий.

У сравнении с цефалоспорином III поколения цефалоспорины IV поколения более активны по отношению к грамположительным коккам (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и против *P.aeruginosa* (включая некоторые штаммы, устойчивые к цефтазидиму).

Карбапенемы

Карбапенемы имеют структурную сходность с другими (β-лактамными) антибиотиками, но в отличие от них характеризуются высокой устойчивостью к действию БЛРС и более широким спектром активности, включая *P.aeruginosa* и неспорообразующие

анаероби. У групу карбапенемів входять іміпенем і меропенем, що діють на багато штамів грамнегативних бактерій, стійких до цефалоспоринів III-IV поколінь. Карбапенеми не активні у відношенні MRSA і таких грамнегативних бактерій, як *B.cereacia* й *S.maltophilia*. В групу карбапенемів входять іміпенем, тіенам, меропенем. Є дані щодо чутливості тіенаму до деяких збудників мікобактеріозу (*M.fortuitum*, *M.smegmatis*).

Монобактами

Представлені одним препаратом - азтреонамом. В структурі азтреонаму бета-лактамне кільце на відміну від пеніцилінів та цефалоспоринів не з'єднане з тiazолідиновим кільцем. Механізм дії подібний іншим бета-лактамам.

Спектр дії-активний відносно грамнегативних бактерій, особливо родини Entrobacteriaceae, в тому числі кишкової палички, клебсієл, протей, синьогнійної палички.

Показання. Госпітальні інфекції різної локалізації, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, часто в сполученні з аміноглікозидами, кліндаміцином, метронідазолом, ванкомицином. При інфекціях сечовивідних шляхів використовують як засіб емпіричної терапії.

2. Тетрацикліни

До групи тетрациклінів належать природний тетрациклін і напівсинтетичні препарати доксициклін (юнідокс, віброміцин) і міноциклін.

На основі міноцикліну створена нова група - гліцилцикліни (Тайгециклін), що на відміну від тетрациклінів здатна переборювати такий механізм бактеріальної резистентності, як ефлюкс.

Механізм дії. Тетрацикліни мають бактеріостатичний ефект. Вони пригнічують синтез білка, зв'язуючись із 30S-субодиницею бактеріальних рибосом, і блокуючи приєднання аміноацил-тРНК до аміноацильної ділянки комплексу рибосома-мРНК.

Спектр активності. Грам(+) коки: стафілококи, стрептококи, однак у цей час відзначається висока стійкість пневмококів, БГСА й більшості стафілококів. Ентерококи є стійкими.

Грам(+) палички: лістерії, збудники сибірської виразки.

Грам(-) коки: *M.catarrhalis*. Гонококи є найчастіше стійкими.

Грам(-) палички: йерсинії, кампілобактери, бруцели, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, холерний вібріон, збудники чуми, туляремії. Багато штамів *E.coli*, сальмонел і шигел є стійкими.

Анаероби: клостридії (крім *C. difficile*), фузобактерії. Більшість штамів *B.fragilis* є стійкими.

Спірохети.

Рикетсії.

Хламідії.

Мікоплазми.

Актиноміцети.

Мікобактерії: *M. leprae*, атипові мікобактерії

Найпростіші: *P. falciparum*.

Показання:

- інфекції ВДШ - гострий синусит (доксидиклін).
- інфекції НДШ – загострення хронічного обструктивного захворювання, хронічного бронхіту, позаликарняна пневмонія (доксидиклін).
- ородентальні інфекції - періодонтит та ін. (доксидиклін).
- йерсиніоз (доксидиклін).
- ірадикація *H. pylori* (тетрациклін у сполученні з іншими антибіотиками й антисекреторними препаратами).
- вугрова висипка, при неефективності місцевої терапії.
- рожеві вугри.
- сифіліс (при алергії до пеніциліну)
- лепра, мікобактеріози.
- негонококовий уретрит, викликаний хламідіями, мікоплазмами (доксидиклін).
- тазові інфекції (у сполученні з бета - лактамами, антианаеробними препаратами).
- Рикетсіози.
- Особливо небезпечні інфекції: чума (у сполученні зі стрептоміцином), холера (доксидиклін).

- Зоонозні інфекції: лептоспіроз, бруцельоз, туляремія (у сполученні зі стрептоміцином), сибірська виразка (доксидиклін).

3. Макроліди

Макролідні антибіотики поділяють на кілька груп залежно від способів одержання й кількості атомів вуглецю в макроциклічному лактонному кільці, що є їхньою структурною основою (табл. 7).

Таблиця 7.

Класифікація макролідів

14-членні	15-членні (азаліди)	16-членні
Природні		
Еритроміцин Олеандоміцин	Спіраміцин (Роваміцин) Джозаміцин (Вільпрофен) Мідекаміцин (Макропен)	
Напівсинтетичні		
Рокситроміцин (Рулід) Кларитроміцин (Клацид)	Азитроміцин (Сумамед)	Мідекаміцину ацетат (Макропен)

Подібними за механізмом дії до макролідних антибіотиків є кетоліди, що на відміну від макролідів здатні переборювати деякі механізми резистентності Гр(-) та Гр (+) бактерій.

Механізм дії.

Антимікробний ефект обумовлений порушенням синтезу білка на рибосомах мікробної клітини. Як правило, макроліди мають бактеріостатичну дію, але у високих концентраціях здатні діяти бактерицидно на БГСА, пневмокок, збудників коклюшу й дифтерії. Макроліди проявляють післяантибіотичний ефект у відношенні грампозитивних коків. Крім антибактеріальної дії макроліди мають імуномодулюючу і помірною протизапальну активність. Макроліди нового покоління здатні накопичуватися внутриклітинно, особливо в макрофагах, що має принципове значення для лікуван-

ня захворювань мікобактеріальної етіології, тому що збудник персистує в макрофагах.

Кларитроміцин (фромілід, лацид)-інгібітор трансляції, що реагує з 50S-рибосомальною субодиницею бактеріальної клітини. Препарат має антихелікобактерну дію, входить до схем лікування виразкової хвороби. Здатний до синергізму при лікуванні туберкульозу та мікобактеріозу ізоніазидом та рифампіцином. Кларитроміцин рекомендують в якості препарату 5-ї групи для лікування хворих туберкульозом з множинною або розширеною лікарською стійкістю. За рекомендацією ВООЗ за програмним веденням лікарсько-стійкого туберкульозу 2011 року застосовують для лікування бактеріємії, що викликана *M.avium-intracellulare* у хворих СНІДом, в комплексному лікуванні лепри (прокази).

Рокситроміцин (рулід) та азитроміцин (сумамед) призначають для лікування хворих з інфекцією, що викликана *M.avium-intracellulare* на фоні імунодефіцитних станів (СНІДу, після трансплантації органів, при гемодіалізі та ін.). Мікобактерії, що швидко ростуть (*M.fortoium, M.chelonae*) чутливі до еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину.

4. Лінкозаміди

У дану групу входять лінкоміцин і кліндаміцин (*Далацин*).

Механізм дії: лінкозаміди мають бактеріостатичну дію, що обумовлена інгібіцією синтезу білка рибосомами. У високих концентраціях відносно високочутливих мікроорганізмів можуть проявляти бактерицидний ефект.

Спектр активності

Грам (+) коки: стафілококи, включаючи **PRSA**;
стрептококи, включаючи пневмококи, але багато пеніцилінорезистентних пневмококів є стійкими. Стійкі MRSA також ентерококи. Анаероби: пептострептококи, фузобактерії, *B.fragilis* та ін.

5. Аміноглікозиди

Головне клінічне значення аміноглікозидів полягає в їх активності у відношенні грамнегативних бактерій. Аміноглікозиди володіють більш швидкою, ніж

бета-лактами, бактерицидною дією, дуже рідко викликають алергійні реакції, але в порівнянні з бета-лактамами значно більш токсичні. Класифікуються аміноглікозиди за поколіннями (табл. 8)

Класифікація аміноглікозидів

I покоління	II покоління	III покоління
Стрептоміцин	Гентаміцин	Амікацин (<i>Амікін</i>)
Неоміцин	(<i>Гараміцин</i>)	
Канаміцин	Тобраміцин	
	Нетилміцин (<i>Нетроміцин</i>)	

Механізм дії: Аміноглікозиди мають бактерицидну дію, що пов'язана з порушенням синтезу білка рибосомами. Вони зв'язуються з полірибосомами, порушують зчитування мРНК і викликають передчасне закінчення трансляції, пригнічуючи, таким чином, синтез білка. При цьому аномальні білки, що утворюються, вбудовуючись у цитоплазматичну мембрану, можуть змінювати її проникність і прискорювати проникнення аміноглікозидів усередину клітки. Ступінь антибактеріальної активності аміноглікозидів залежить від їх максимальної (пікової) концентрації в сироватці крові. При спільному використанні з пеницилінами або цефалоспоринами спостерігається синергізм у відношенні деяких грамнегативних і грампозитивних аеробних мікроорганізмів.

ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ**Спектр активності**

Грам (+) коки: стафілококи, включаючи PRSA і деякі MRSA (аміноглікозиди II-III поколінь); стрептококи та ентерококи помірно чутливі до стрептоміцину та гентаміцину.

Грам (-) коки: гонококи, менінгококи - помірно чутливі.

Грам (-) палички: *E.coli*, протеї (аміноглікозиди I-III поколінь), клебсієли, ентеробактери, серації (аміноглікозиди II-III поколінь); *P.aeruginosa* (аміноглікозиди II-III поколінь).

Мікобактерії: *M. tuberculosis*, атипові мікобактерії. За класифікацією Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та хворобами легенів аміноглікозиди

(стрептоміцин, канаміцин та амікацин) належать до препаратів 2-го ряду для лікування хворих з хіміорезистентним туберкульозом.

Анаероби стійкі.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ!

А. Пневмококи стійкі до аміноглікозидів, тому є помилкою їхнє застосування при позалікарняній пневмонії.

Б. Стрептококи, включаючи групу зеленіючих стрептококів, у цілому малочутливі до аміноглікозидів. Але при застосуванні разом з пеніциліном відзначається виражений синергізм. Тому при лікуванні, наприклад, бактеріального ендокардиту, використовують сполучення бензилпеніциліну (або ампіциліну) з гентаміцином (або стрептоміцином).

В. Незважаючи на те, що сальмонели та шигели *in vitro* чутливі до аміноглікозидів, для лікування шигельозу й сальмонельозу ці антибіотики не можна застосовувати у зв'язку з низькою ефективністю. Це обумовлено поганим проникненням аміноглікозидів усередину клітин людини, де локалізуються шигели та сальмонели. Щоб уникнути непотрібних досліджень і не вводити клініцистів в оману при інтерпретації результатів визначення чутливості, не рекомендується визначати чутливість до аміноглікозидів шигел і сальмонел.

Фармакокінетика. Практично не всмоктуються в ШКТ (перорально призначаються для селективної деконтамінації ШКТ перед операціями на товстому кишечнику або у пацієнтів, що перебувають у відділенні реабілітації та інтенсивної терапії). Добре всмоктуються при введенні внутрим'язово, інтраперітонеально, інтраплеврально. У порівнянні з (β-лактамами та фторхінолонами гірше проходять через різні тканинні бар'єри (ГЕБ, ГОБ), створюють більше низькі концентрації в бронхіальному секреті, жовчі. Високі рівні відзначаються в тканині нирок. У печінці не метаболізуються, виводяться із сечею в незміненому виді. $T_{1/2}$ всіх препаратів - 2-3,5 год. У новонароджених у зв'язку з незрілістю нирок $T_{1/2}$ зростає до 5-8 год.

Показання

- інфекції різної локалізації, викликані грамнегативними бактеріями із сімейства *Enterobacteriaceae* (кишкова паличка, клебсієли, ентеробактерії й ін.) і неферментуючими бактеріями (ацинетобактерії, *S.maltophilia* та ін.)
- аміноглікозиди II-III поколінь.
- синьогнійна інфекція - аміноглікозиди II-III поколінь.

- ентерококові інфекції - гентаміцин або стрептоміцин обов'язково в сполученні з пеніциліном або ампіциліном.

- туберкульоз, мікобактеріози - стрептоміцин, канаміцин, амікацин - обов'язково в сполученні з іншими протитуберкульозними препаратами.

Зоонозні інфекції: чума, бруцельоз (стрептоміцин); туляремія (стрептоміцин, гентаміцин)

6.Хлорамфеніколи

Хлорамфенікол (левоміцетин)

Механізм дії. Хлорамфенікол має бактеріостатичну дію, що пов'язана з порушенням синтезу білка рибосомами. У високих концентраціях має бактерицидний ефект відносно пневмококу, менінгококу та *H. influenzae*.

Має широкий спектр активності. На пневмокок, менінгокок і гемофільну паличку, діє бактерицидно, на іншу чутливу мікрофлору бактеріостатично.

Застосовується обмежено через важкі небажані реакції й вторинну резистентність багатьох збудників.

Спектр активності

Грам(+) коки: стрептококи, включаючи *S.pneumoniae* (пеніциліно-резистентні пневмококи, як правило, стійкі); стафілококи (однак багато штамів стійкі); ентерококи.

Грам(-) коки: менінгококи, гонококи, *M.catarrhalis*.

Грам(-) палички: *H. influenzae* (включаючи ампіцилінорезистентні штамми), кишкова паличка, сальмонели, шигели, бруцели, иерсинії. Варто враховувати, що в Україні 50-90% шигел і більше 10% сальмонел стійкі.

Анаероби: клостридії, анаеробні коки, бактероїди (включаючи полірезистентні *B.fragilis*).

Показання. З огляду на високу частоту й небезпеку небажаних реакцій, при всіх наведених нижче показаннях хлорамфенікол вважають резервним антибіотиком:

- бактеріальний менінгіт;
- абсцес мозку;

- інтраабдомінальні й тазові інфекції;
- генералізовані форми сальмонельозу;
- черевний тиф;
- рикетсіози;
- газова гангрена.

7. Поліміксини

З даної групи бактерицидних антибіотиків, що мають вузький спектр активності проти грамнегативної флори, використовують **поліміксин В** та **поліміксин М**, за кордоном - колістин (похідне природного поліміксину Е). Основне клінічне значення має активність поліміксинів у відношенні *P.aeruginosa*.

Механізм дії. Поліміксини мають бактерицидну дію, що пов'язано з порушенням цілісності цитоплазматичної мембрани мікробної клітки.

Спектр активності

Грам(-) палички: *P.aeruginosa*, при цьому стійкість практично відсутня; бактерії кишкової групи (*E.coli*, сальмонели, шигели, клебсієли та ін.).

Нечутливі всі види *Proteus* (характерна ознака), серації, стрептококи, стафілококи, ентерококи, анаероби.

8.Глікопептиди

У дану групу антибіотиків входять ванкоміцин (*Ванміксан, Едицин*) і тейкопланін (*Таргацид*), *капреоміцин* що мають переважно бактеріостатичну дію та вузький спектр активності. Раніше, застосовувався препарат ристоміцин, в даний час він не використовується у зв'язку з високою токсичністю.

Механізм дії. Глікопептиди порушують синтез клітинної стінки бактерій. Мають бактерицидну дію, у відношенні ентерококів, деяких стрептококів і коагулонегативних стафілококів діють бактеріостатично.

Спектр активності. Грампозитивні аеробні та анаеробні мікроорганізми, включаючи MRSA, MRSE, стрептококи, пневмококи (включаючи АРП), ентерококи, пептострептококи, лістерії, коринебактерії, клостридії (включаючи *C.difficile*). Грамнегативні мікроорганізми стійкі до глікопептидів. За спектром антимікробної активності ванкоміцин та тейкопланін подібні, але тейкопланін ін

in vitro більш активний щодо коагулонегативних стафілококів. В деяких країнах останніми роками виділяють *S.aureus* зі зниженою чутливістю до ванкоміцину і тейкопланіну (VISA,GISA). Для ентерококів характерний більш швидкий розвиток резистентності до ванкоміцину. В США, Франції визначені ванкоміцинрезистентні штами *E.faecium* (VRE). Клінічно важливо, щоб деякі VRE зберігали чутливість до тейкопланіну.

Ванкоміцин

Головне клінічне значення глікопептидів полягає в їхній активності проти MRSA та ентерококів. За кордоном (США, Франція) зустрічаються ванкоміцинорезистентні *E.faecium* (VRE). В останні роки в ряді країн світу з'явилися *S. aureus* зі зниженою чутливістю до глікопептидів (VISA, GISA).

Капреоміцин

Механізм дії. Інгібує синтез білку в бактеріальній клітині, має бактеріостатичну дію.

Спектр активності. *Mycobacterium tuberculosis* розташовані поза- та внутрішньоклітинно.

Фармакокінетика. Практично не всмоктується в травному каналі, тому вводять лише парентерально. Максимальна концентрація в крові досягається через 1-2 години після в/м введення, через 1 годину після в/в введення.

Капреоміцин не проникає крізь ГЕБ, але проникає через плацентарний бар'єр. В організмі не метаболізується. Екскретує головним чином нирками шляхом ниркової фільтрації в незмінному вигляді, в незначній кількості - з жовчю. Не кумулює при введенні кожен

день протягом 30 днів при нормальній функції нирок. При порушенні функції нирок $T_{1/2}$ збільшується, спостерігається тенденція до кумуляції.

Показання. Включають в схеми протитуберкульозної терапії при різних варіантах резистентності мікобактерій туберкульозу до головних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) або при їх непереносимості. При монотерапії швидко виявляють появу резистентних штамів. Відмічають перехресну стійкість до канаміцину, біоміцину, в деяких випадках до амікацину та неоміцину. За класифікацією Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та хворобами легенів капреоміцин в сполученні з аміноглікозидами, включений в

групу препаратів 2-го ряду для лікування хворих з хіміорезистентним туберкульозом.

9. Аналоги D-аланіну

Циклосерин. Теризидон - протитуберкульозні та антибактеріальні засоби з широким спектром дії. Теризидон за хімічною будовою є комбінацією двох молекул циклосерину. Належать до препаратів 4-го ряду для лікування хворих з хіміорезистентним туберкульозом.

Механізм дії. Циклосерин є аналогом та конкурентним антагоністом D-аланіну. Інгібує активність двох ферментів, що беруть участь в синтезі клітинної стінки мікроорганізмів на ранніх етапах : L-аланінрацемази (перетворює L-аланін в

D-аланін) та D-аланіл-D-аланілсинтетази (забезпечує включення D-аланіну в пентапептид, що необхідний для формування пептидогліканів).

Спектр активності. Мікобактерії: *M.tuberculosis*, *M.bovis*, атипові мікобактерії (комплекс *M.avium-intracellulare*, *M.хенорі*).

Грампозитивні коки: стафілококи (*S.aureus*, *S.epidermis*, *S.faecalis*), різні штами *Streptococcus*, включаючи *S.pyogenes*, *Enterococcus faecalis*.

Грампозитивні палички: *Bacillus subtilis*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae* та інші *Enterobacter spp.*

Грамнегативні палички: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia*, *Pasteurella multocida*, *Citrobacter spp.*

Спірохети: *Treponema spp.* та інші.

Рикетсії: *Rickettsia spp.* та інші.

Гриби: *Candida albicans*.

Бактеріостатичний та бактерицидний ефект залежить від концентрації в вогнищі інфекції та чутливості мікроорганізмів. Стійкість *M.tuberculosis* до аналогів D-аланіну розвивається повільно та рідко. Перехресної резистентності з іншими протитуберкульозними засобами не виявлено.

Рівень мінімальної ефективної концентрації для мікобактерій складає 10-40 мг/л, для стафілококів - 8-32 мг/л, а для грамнегативних бактерій, що мають клінічне значення - 50-250 мг/л.

Фармакокінетика.

Після прийому всередину швидко та майже повністю всмоктується з ШКТ.

C_{max} в крові досягається через 3-8 год. Не зв'язується з білками крові, добре розподіляється по тканинам та рідинам організму, включаючи спинномозкову рідину, лімфоїдну тканину, легені, плевральну та асцитну рідини, мокротиння, жовч. Проходить крізь ГЕБ, ГОБ, проникає в грудне молоко (концентрація в спинномозковій, плевральній рідині, крові плоду та в грудному молоці наближається до плазмового рівня). На 1/3 біотрансформується в печінці при нормальній її функції. Виводиться шляхом клубочкової фільтрації в незмінному вигляді - до 2/3 дози препарату протягом 24 годин, 10% - в наступні 48 годин, в незначній кількості - з фекаліями. При нирковій недостатності $T_{1/2}$ збільшується. Повторні прийоми можуть супроводжуватися кумуляцією.

Показання.

-активний хіміорезистентний легеневий та позалегеневий туберкульоз, включаючи туберкульоз нирок та сечостатевої системи, в комплексній терапії з іншими (4-5) протитуберкульозними препаратами та при непереносимості препаратів 1-ої групи.

-мікобактеріози, які викликані комплексом *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi* та іншими.

-гострі інфекції сечевивідних шляхів, що викликані чутливими штамми грам позитивних та грам негативних бактерій, в особливості видами *Klebsiella/Enterobacter* і *Escherichia coli*. При лікуванні інфекцій сечевивідних шляхів, які викликають бактерії (крім МБТ) зазвичай так же ефективні, як і інші протимікробні препарати.

-інфекції інших органів та систем, що викликані штамми мікроорганізмів, які резистентні до інших антибіотиків.

10. Оксазолідини

Лінезолід (зивокс)

Перший представник оксазолідинових - нового класу синтетичних антибактеріальних препаратів. Володіє переважно бактеріостатичним ефектом і вузьким спектром активності.

Головне клінічне значення лінезоліду полягає в дії на грампозитивні коки, стійкі до багатьох інших антибіотиків, у тому числі на MRSA, пеніцилінорезистентні пневмококи й ванкоміцинорезистентні ентерококи. Наявність внутрішньовенної і пероральної лікарських форм, дозволяє використати лінезолід для ступінчастої терапії.

Механізм дії обумовлений селективною інгібіцією синтезу білка в бактеріях. За рахунок зв'язування з бактеріальними рибосомами (50S та 23S субодиницями) лінезолід запобігає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S, який є одним з головних компонентів процесу трансляції при синтезі білків.

Спектр активності

Грам (+) коки: стафілококи - *S.aureus* (включаючи MRSA), коагулазонегативні стафілококи; стрептококи, у тому числі *S.pyogenes* й *S.pneumoniae* (включаючи пеніцилінорезистентні штами); ентерококки - *E.faecalis*, *E.faecium* (включаючи ванкоміцинорезистентні штами).

Анаэробы: спороутворюючі - клостридії (крім *C.difficile*);

неспороутворюючі - пептострептококи, превотели, деякі штами *B.fragilis*.

Мікобактерії: *M.tuberculosis*

Грамнегативна флора стійка до лінезоліду: *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*

Фармакокінетика.

Після прийому всередину швидко та інтенсивно всмоктується з травного каналу. C_{max} досягається через 2 години, абсолютна біодоступність 100%. Прийом їжі не впливає на всмоктування. Рівноважна концентрація в крові досягається на другий день прийому. Зв'язок з білками плазми крові складає 31%

та не залежить від концентрації препарату в крові. $T_{1/2}$ - 5-7 годин. Протягом всього інтервалу між введеннями препарат містить більше МПК для чутливих інфекційних збудників. Об'єм розподілу складає 40-50 літрів. Лінезолід добре проникає в тканини та крізь ГОБ. На 2-3 добу встановлюється постійний рівень препарату в крові. Метаболізується до неактивних похідних карбонової кислоти, аміноетилоцтової кислоти та гідроксиетилгліцину, який є головним метаболітом та утворюється при неферментативном процесі. В метаболізмі лінезоліду ізоферменти цитохрому P450 не беруть участь. Активність клінічно важливих ізоферментів цитохрому P450 він не інгібує. Виводиться нирками у вигляді незміненого препарату (30-35%) аміноетоксиоцтової кислоти (10%) та гідроксиетилгліцину (40%). Кишечником виводиться незначна кількість аміноетоксиоцтової кислоти та гідроксиетилгліцину.

Показання

Головне клінічне значення лінезоліду полягає в дії на грам позитивні коки, стійкі до багатьох інших антибіотикам, в тому числі на MRSA, пеніцилінорезистентні пневмококи та ванкоміцинорезистентні ентерококи. Наявність внутрішньовенної та пероральної лікарських форм дозволяє використовувати його для ступінчастої терапії. Препарат не показаний для лікування туберкульозу, але в керівництві ВООЗ 2011 року його зазначають як препарат 5-ої групи для лікування туберкульозу хворих з множинною або розширеною лікарською стійкістю при відсутності інших варіантів лікування.

Призначається для лікування інфекційно-запальних процесів, які викликані чутливими до лінезоліду аеробними та анаеробними грам позитивними мікроорганізмами (включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією):

-інфекції, викликані стійкими до ванкоміцину штамми *Enterococcus faecium*, в тому числі які супроводжуються бактеріємією;

-позалікарняна пневмонія, що викликана *S.pneumoniae* (включаючи полірезистентні штамми), в тому числі випадки з бактеріємією, або *S.aureus* (тільки метицилінчутливі штамми);

-шпитальної пневмонії, яка викликана *S.pneumoniae* (включаючи полірезистентні штами) або *S.aureus* (включаючи метицилінчутливі і метилен резистентні штами);

-неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, що викликані *S.aureus* (тільки метицилінчутливі штами) або *S.pyogenes*;

ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, включаючи інфекції при синдромі діабетичної стопи, що не супроводжуються остеомієлітом, викликані *S.aureus* (включаючи метицилінчутливі і метицилінрезистентні штами), *S.pyogenes*, *S.agalactiae*;

туберкульоз легенів з множинною або розширеною лікарською стійкістю до протитуберкульозних препаратів.

- Стафілококові та пневмококові інфекції при стійкості до інших антибіотиків:

- інфекції НДШ - позалікарняна та нозокоміальна пневмонія;
- інфекції шкіри й м'яких тканин;
- Ентерококові інфекції, викликані ванкоміцинрезистентними штамми *E.faecalis* або *E.faecium*.

11. Фузидієва кислота (фузидин)

Фузидієва кислота і її солі мають бактеріостатичну дію та вузький спектр активності. Їх головне клінічне значення полягає в дії на стафілококи.

Механізм дії. Фузидієва кислота в більшості випадків діє бактеріостатично, пригнічуючи синтез білка.

Спектр активності

Грам (+) коки: стафілококи, включаючи PRSA і багато MRSA.
Анаероби: *C.difficile*.

Не діє на стрептококи, включаючи пневмококи (!), і ентерококи. До фузидієвої кислоти швидко розвивається стійкість.

Показання

- Стафілококові інфекції при алергії або стійкості до бета-лактамам (як правило, у сполученні з рифампіцином, еритроміцином, лінкозамідом).

- *C. difficile*-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт (як препарат резерву).

- 12.Рифампіцини

12. Рифампіцин (*бенеміцин, рифамор, рифогал*)

Напівсинтетичний бактерицидний антибіотик, що володіє широким спектром активності.

Механізм дії. Має бактерицидний ефект, пригнічує активність ДНК-залежної РНК-полімерази, є специфічним інгібітором синтезу РНК.

Спектр активності

Мікобактерії: *M.tuberculosis*, *M.leprae*, "атипові" мікобактерії (*M. avium intracellulare*, *M.kansasii*, *M.marinum* та ін.).

Грам (+) коки: стрептококи, включаючи багато пеніцилінорезистентних пневмококів; стафілококів, включаючи PRSA і багато MRSA. Ентерококи стійкі.

Грам (-) коки: гонококки, менингококки.

Грам (-) палички: *H. influenzae* (включаючи штами, стійкі до ампіциліну та хлорамфеніколу), легіонели, *F.tularensis*.

Бактерії кишкової групи (*E.coli*, сальмонели та ін.) малочутливі.

Анаероби стійкі.

Показання

- Головне - туберкульоз, при якому рифампіцин застосовується обов'язково в сполученні з ізоніазидом й іншими протитуберкульозними препаратами. За класифікацією Міжнародного союзу боротьби з захворюваннями легенів рифампіцин належить до групи препаратів 1-го ряду для лікування хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом.

- Профілактика й лікування атипівих мікобактеріозів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (у сполученні з азитроміцином, кларитроміцином та ін.).

- Лепра.

- Легіонельоз (у сполученні з еритроміцином).

- Стафілококові інфекції, викликані MRSA (у сполученні з ванкоміцином, ко-тримоксазолом, фузидієвою кислотою, фторхінолонами).

- За рахунок хімічної модифікації нафталанового кільця рифампіцину в 1992 році створили нову генерацію препаратів, що отримали назву «рифабутин (мікобутин)», а в кінці 90-х-рифапентин та рифалацил. Рифабутин швидко абсорбується в ШКТ, зберігається більше 14 годин, має більш пролонгований

ефект порівняно з рифампіцином. Побічна дія обох препаратів аналогічна. Однак рифабутин має переваги перед рифампіцином при множинній стійкості збудника до лікарських засобів. Включається в схеми лікування хіморезистентного туберкульозу та лепри. Перспективним є застосування рифалацилу, тому що він практично не викликає токсичних гепатитів при тривалому застосуванні. Ці властивості препарату пояснюють змінами його метаболізму по відношенню до цитохромам P450.

- Іншим напрямком сучасної фармакології, пов'язаним з підвищенням активності рифампіцину є пошук нових лікарських форм, до складу яких включають ліпосоми. Застосування подібної структури дозволяє суттєво понизити частоту побічних реакцій та підвищити бактеріостатичні властивості препаратів.

13. Фосфоміцин трометамол (*монурал*)

Бактерицидний антибіотик з переважною активністю у відношенні грамнегативної флори.

Спектр активності

Грам (-) палички: *E.coli*, протеї й деякі інші, включаючи полірезистентні штами.

Грам(+) коки: помірно чутливі стафілококи. Стійкі стрептококи, ентерококки, *P.aeruginosa* та анаероби.

Показання

Цистит (гострий і рецидивуючий).

Бактеріурія у вагітних.

14. Хінолони / фторхінолони

Перші препарати цієї групи, насамперед налідиксова кислота, протягом багатьох років застосовувалися тільки при інфекціях сечевивідних шляхів. Але після одержання фторхінолонів стало зрозуміло, що вони можуть мати велике значення й при лікуванні системних бактеріальних інфекцій. В останні роки це найбільша з груп синтетичних протимікробних засобів, яка динамічно розвивається .

Хінолони поділяють на чотири покоління (табл. 9). Найбільш часте застосування в клінічній практиці отримали хінолони II покоління або фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин та ін.), у зв'язку із цим втратили своє значення такі нефторовані хінолони, як оксолінова кислота й піпемідинова кислота.

Таблиця 9.

Класифікація хінолонів (По Quintilliani R. і співавт., 1999)

I покоління нефторовані	II покоління «грамнегативні»	III покоління «респіраторні»	IV покоління «респіраторні»+ «антианаеробні»
Налідиксова кислота (Неграм) Оксолінова кислота Піпемідова кислота (Палин)	Ципрофлоксацин (Ципринол) Норфлоксацин (Норбактин), (Нолицин) Офлоксацин (Офлоксин, Таривид) Пефлоксацин (Абактал) Ломефлоксацин (Максаквін, Ломадей)	Спарфлоксацин (Загам, Спарфло) Левовфлоксацин (Таваник)	Моксифлоксацин (Авелокс) Гатифлоксацин (Теквин, Тебрис) Геміфлоксацин (Фактив)

Механізм дії

Хінолони мають бактерицидний ефект. Точка прикладання хінолонів - бактеріальні ферменти (ДНК-гіраза та топоізомераза IV). У грампозитивних бактерій головною мішенню є ДНК-топоізомераза IV, а у грамнегативних - ДНК-гіраза. Під час транскрипції та реплікації ДНК-ланцюги подвійної спіралі роз'єднуються. При цьому відбувається перекручування подвійної спіралі, переводячи позитивні витки

суперспіралі в негативні. Подвійна спіраль розривається, внаслідок через утворений розрив проходить сегмент ДНК, після чого сегмент знову зшивається. ДНК-гіраза сприяє розкручуванню ДНК, переводячи позитивні витки суперспіралі в негативні. Процес відбувається за участю АТФ. ДНК-гіраза грамнегативних бактерій складається із двох А-субодиниць і двох В-субодиниць, які кодуються відповідними генами *parC* й *parE*. Мішенню хінолонів служить субодиниця А, відповідальна за розрив і зшивання подвійної спіралі ДНК. ДНК-топоізомераза IV розділяє перекручування між собою кільцевих молекул ДНК, що утворюються при реплікації. Цей фермент також складається із чотирьох субодиниць, які кодуються генами *parC* і *parE*. Хінолони перешкоджають роз'єднанню дочірніх ДНК, пригнічуючи активність ДНК-топоізомери.

Фторхінолони

Препарати цієї групи мають ряд значних **переваг перед хінолонами I покоління.**

За фармакодинамікою: більш широкий спектр активності, що включає:

- стафілококи (у тому числі PRSA);
- грамнегативні коки (гонокок, менінгокок, *M. catarrhalis*);
- грампозитивні палички (лістерії, коринебактерії, збудники сибірської виразки);
- грамнегативні палички сімейства *Enterobacteriaceae*, включаючи полірезистентні (*E. coli*, сальмонели, шигели, протеї, ентеробактери, клебсієли, серації, провіденції, цитробактери, морганели), *P. aeruginosa*, а також кампілобактери.

Окрім препаратів (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин та ін.) активні проти *M. tuberculosis*, *M. leprae*, атипичні мікобактерії (*M. avium intracellulare*, *M. marinum*): діють на деякі внутрішньоклітинні мікроорганізми та ін.) діють на деякі внутріклітинні мікроорганізми (легіонели). Фторхінолони за класифікацією Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом належать до 3-ої групи препаратів для лікування хворих з хіміорезистентним туберкульозом.

За фармакокінетикою:

- створюють високі концентрації в крові й тканинах при прийомі усередину, при цьому біодоступність не залежить від часу прийому їжі;
- добре проникають у різні органи й тканини: легені, нирки, простату;
- мають тривалий $T_{1/2}$, призначаються 1-2 рази в день.

За переносимістю: небажані реакції з боку ШКТ і ЦНС зустрічаються рідше; можуть бути використані при нирковій недостатності.

Мікробіологічні особливості хінолонів II покоління:

- малочутливі більшість стрептококів (у тому числі пневмокок), ентерококи, хламідії, мікоплазми;
- не діють на спірохет, лістерії й більшість анаеробів.

Мікробіологічні особливості хінолонів III покоління:

- мають більш високу активність відносно пневмококів (включаючи пеніцилінорезистентні) і атипових збудників (хламідії, мікоплазми).

Мікробіологічні особливості хінолонів IV покоління:

- за антипневмококовою активністю й дією на атипові збудники перевершують хінолони попередніх поколінь;
- мають високу активність проти неспорують анаеробів (*B.fragilis* й ін.), що дає потенційну можливість застосовувати їх при інтраабдомінальних і тазових інфекціях у вигляді монотерапії.

Особливості небажаних реакцій фторхінолонів (клас - ефекти):

- гальмування розвитку хрящової тканини в статевонезрілих тварин, тому **протипоказані вагітним і матерям, що годують; у дітей можуть застосовуватися тільки за особливими показаннями;**
- у рідких випадках можливий розвиток тендинітів (запалення сухожилів, особливо ахілових), що при фізичному навантаженні може привести до їхніх розривів;
- подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, що може провокувати розвиток шлуночкових аритмій;
- фотодерматити

15. Інші синтетичні антибактеріальні (протитуберкульозні) засоби

Похідні ізоніотинової кислоти

Ізоніазид - гідразид ізоніотинової кислоти (ГІНК). До препаратів групи ГІНК також належать флуреназид, метаазид, фтивазид, салюзид. За класифікацією Міжнародного союзу по боротьбі з туберкульозом та хворобами легенів ізоніазид належить до препаратів 1-го ряду для лікування хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом.

Механізм дії

Ізоніазид є пролікамі. Антибактеріальну активність проявляє після внутріклітинної активації ферментів каталазой-пероксидазой, хімічна структура активної форми ізоніазиду кінцево не визначена. В клітині мікобактерії фермент

каталаза-пероксидаза виконує протективну функцію, захищає від токсичних молекул, що мають гідропероксидні та гідроксильні радикали, які присутні в анаеробному середовищі. Фермент каталаза-пероксидаза є активатором ізоніазиду, а не його мішенню. Вплив препарату спрямований на інгібіцію синтезу міколевих кислот-головного компонента клітинної стінки *M.tuberculosis*. Міколеві кислоти є тільки у мікобактерій, тому на інші мікроорганізми ізоніазид не діє. Головною мішенню ізоніазиду є еноіл (ацилпереносний білок) - редуктаза, що бере участь D-ненасичені жирні кислоти в синтезі міколевих кислот. Цей фермент входить до складу синтази жирних кислот II та перетворює D2-ненасичені жирні кислоти в насичені. Ізоніазид порушує синтез міколевих кислот, в клітинній стінці падає вміст ліпідів, екстрагуємих метанолом, що веде до втрати кислотостійких властивостей.

Спектр активності

Ізоніазид - найбільш ефективний з препаратів ГНК при різній формі активності легеневого та позалегеневого туберкульозу. Має бактерицидну дію на *M.tuberculosis* в стадії розмноження та бактериостатичну - в стадії покою, не активний в анаеробних умовах по відношенню до мікобактерій, що є в латентному стані, однаково добре діє на мікобактерії, які розташовані всередині та поза клітиною.

При монотерапії активного туберкульозу до препарату швидко розвивається резистентність. Не діє на *M.lerprae*, атипіві мікобактерії, крім *M.karissaii*.

Фармакокінетика

Добре всмоктується в ШКТ, максимальні пікові концентрації в крові (МПК) досягаються через 1-3 год. після прийому всередину. Проходить крізь тканинні бар'єри, проникає в клітини і всі фізіологічні рідини організму, в тому числі у плевральну, спинномозкову рідину, асцитичну. Метаболізується в печінці, при цьому швидкість інактивації генетично детермінована системою цитохрому P-450. Серед осіб розрізняють «швидкі інактиватори», у яких період напіввиведення препарату біля 1 год, та «повільні інактиватори», у яких період напіввиведення біля 4 годин. Виводиться переважно нирками.

Показання

-активний лікарсько-чутливий легеневий та позалегеневий туберкульоз, обов'язково в сполученні з рифампіцином, піразинамідом, етамбутолом,

-активний хіміорезистентний легеневий і позалегеневий туберкульоз, при збереженні чутливості до ізоніазиду в сполученні з іншими (4-5) протитуберкульозними препаратами,

-первинна і вторинна превентивна хіміотерапія (профілактична) туберкульозу у осіб, що належать до групи ризику, у вигляді монотерапії або політерапії в сполученні з піразинамідом або рифампіцином.

Піразинамід - похідне нікотинаміду. Препарат 1-го ряду для лікування хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом (класифікація Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та хворобами легенів).

Механізм дії

Є проліками. Дія піразинаміду на мікобактерії відбувається після пасивної дифузії в бактеріальну клітину, його активації та перетворення в піразинову кислоту. Активація піразинаміду відбувається під дією ферменту нікотинамінідази, який має спорідненість до піразинаміду внаслідок його структурної гомології з нікотинамідом. Невідомо, що є мішенню активованої форми піразинаміду, пошкоджує клітинну мембрану та порушує енергетичний метаболізм.

Спектр активності

Препарат добре проникає в ділянки туберкульозного ураження. Має слабку бактерицидну, але виражену бактериостатичну дію на *M.tuberculosis*, особливо в середині макрофагів та в вогнищах свіжого запалення. Діє на повільно розмножувані мікобактерії, в тому числі ті, які розташовані поза- та всередині клітини. На персистуючі форми найбільший ефект має в кислому середовищі. Точний механізм дії не встановлений. Первинна стійкість мікобактерії

туберкульозу до піразинаміду нетипова, але при монотерапії вона розвивається дуже швидко. Не діє на атипіві мікобактерії *M. leprae*.

Фармакокінетика

Добре всмоктується в ШКТ та розподіляється, створюючи високі концентрації в багатьох тканинах і рідинах. Проникає крізь ГЕБ, особливо при запаленні оболонки. Метаболізується в печінці. Екскретує головним чином нирками. $T_{1/2}$ - 9-12 годин, подовжується при нирковій недостатності.

Показання

-активний лікарсько-чутливий легеневий та позалегенеий туберкульоз, обов'язково в сполученні з ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом.

-активний хіміорезистентний легеневий та позалегенеий туберкульоз при збереженні чутливості до піразинаміду в сполученні з іншими (4-5) протитуберкульозними препаратами.

-первинна та вторинна превентивна хіміотерапія (профілактика) туберкульозу у осіб, що відносять до групи ризику у вигляді політерапії в сполученні з ізоніазидом.

Нові розробки. Глобальним Альянсом по розробці ліків від туберкульозу в 2012 році запропонований комбінований препарат, що містить піразинамід та моксифлоксацин та менше виснажує пацієнта з резистентними формами туберкульозу.

Етионамід. Протіонамід-туберкулостатичні та протилепрозні синтетичні препарати-гомологи з різною антимікобактеріальною активністю, тіоаміди, похідні

ізонікотинової кислоти за класифікацією Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та хворобами легенів є препаратами 4-го ряду для лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом.

Механізм дії

Є проліками, що активуються монооксигеназою. Мішенню препарату є білок InhA який бере участь в синтезі міколеєвих кислот клітинної стінки мікобактерій, що веде до блокування їх синтезу. Посилюють фагоцитоз в вогнищі специфічного запалення.

Спектр активності

Мають бактериостатичну дію. Активні особливо в кисному середовищі, по відношенню до *M.tuberculosis*, які швидко і повільно розмножуються, що розташовані поза- та внутриклітинно. В високих концентраціях діють на *M.lergrae* та деякі атипові бактерії.

Фармакокінетика

Швидко всмоктуються з ШКТ. C_{max} в крові досягається через 2-3 години після прийому всередину. Легко проникає в туберкульозні вогнища, в тому числі інкапсульовані, каверни, серозний та гнійний плевральний випіт, крізь ГЕБ та ГОБ.

Метаболізується в печінці, частково перетворюється в сульфоксид, який має туберкулостатичну активність. $T_{1/2}$ складає 2-3 години. Виводиться переважно нирками, до 15-20% екскретується в незміненому вигляді. В процесі лікування туберкулостатична активність препарату знижується.

Показання

Переважно застосовують в протитуберкульозній терапії при різних варіантах резистентності МБТ до головних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) або при їх непереносимості. В процесі лікування швидко виникає стійкість мікроорганізмів, відмічена перехресна резистентність до інших протитуберкульозних засобів. Входить в схеми лікування лепри та мікобактеріозів.

-активний хіміорезистентний легеневий та позалегеневий туберкульоз в сполученні з іншими(4-5) протитуберкульозними препаратами.

-лепра

-мікобактеріози при імунодефіцитних станах, в тому числі ВІЛ/СНІД.

Етамбутол-синтетичне похідне етилендіаміну. В класифікації

Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та хворобами легенів належить до препаратів 1-го ряду при лікуванні хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом.

Механізм дії

Внаслідок пасивної дифузії препарат швидко проникає в бактеріальну клітину. Етамбутол пригнічує синтез РНК та білку, порушує структуру рибосом та пригнічує інтенсивність ліпідного обміну за рахунок інгібіції синтезу арабіногалактану (найважливішого компонента клітинної стінки мікобактерій) та зв'язування іонів двохвалентних біметалів (мідь,магній). Мішенню препарату є арабінозилтрансфераза-фермент, що залучений в синтез арабіногалактану. Механізм інгібіції синтезу арабіногалактану етамбутолом до цього часу невідомий.

Спектр активності

Діє бактериостатично тільки на мікобактерії, що інтенсивно діляться і розташовані поза- та внутриклітинно (внутриклітинні концентрації вдвічі перевищують позаклітинні). Етамбутол активний щодо *M.tuberculosis* (включаючи штами, які стійкі до стрептоміцину, канаміцину, ізоніазиду, ПАСК, етіонаміду) та *M.bovis*, а також ряда атипових мікобактерій, таких як (*M.kansasii*, *M.avium*, *M.хепорі*). Активний по відношенню до *M.tuberculosis*, резистентних до інших протитуберкульозних препаратів.

Первинна стійкість *M.tuberculosis*, резистентних до інших протитуберкульозних препаратів. Первинна стійкість *M.tuberculosis*, *M.bovis* до етамбутолу спостерігається дуже рідко, вторинна стійкість розвивається повільно. Гальмує розвиток резистентності до інших протитуберкульозних засобів, перехресна стійкість не спостерігається.

Фармакокінетика

Після перорального прийому всмоктується біля 80% препарату. Одночасно прийом їжі прискорює процес абсорбції. C_{max} в крові досягається через 2 години. При тривалому прийомі кожної доби концентрації в плазмі зберігаються. Накопичується в еритроцитах, зв'язування з білками плазми крові значною мірою зале-

жить від концентрації. Концентрація в тканині легенів може перевищувати концентрацію в сироватці крові в 5-9 разів. Етамбутол розподіляється в більшості тканин, включаючи легені, нирки. Проникає крізь ГЕБ та ГОБ при їх

туберкульозному ураженні, надходить в грудне молоко. $T_{1/2}$ - 3,3-3,5годин. Етамбутол виводиться переважно в незмінному вигляді, головним чином з сечею, повне виведення відбувається через кілька днів.

Показання

-активний хіміочутливий легеневий та позалегеневий туберкульоз в сполученні з іншими (4-5) протитуберкульозними препаратами

-мікобактеріози при імунодефіцитних станах, в тому числі ВІЛ/СНІД
Тііоацетазон(тибон)

Входить до групи препаратів 4-го ряду при лікуванні хворих з лікарськостійким туберкульозом.

Механізм дії - зв'язування іонів Cu^{2+} з утворенням комплексних солей.

Спектр активності

Діє бактеріостатично, активний до *M.tuberculosis*, *M.leprae*. В малих дозах посилює фагоцитоз. В зв'язку з відносно високою токсичністю призначають обмежено. Можлива перехресна стійкість з етіонамідом та пропіонамідом. Резистентність *M.tuberculosis* розвивається відносно повільно.

Фармакокінетика

Добре всмоктується в ШКТ. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 6 годин. Частково інактивується в печінці. Екскртує з організму протягом перших діб. $T_{1/2}$ -13 годин. Приблизно 1/3 виводиться нирками в незмінному вигляді, інша частина метаболізує.

Показання до застосування

-активний хіміорезистентний позалегеневий туберкульоз з залученням в процес слизових та серозних оболонок (кишечнику, сечевого міхурв, статевих органів), туберкульоз шкіри та підшкірно-жирової клітковини, периферичні лімфаденіти, специфічні свищі, скрофулодерми в сполученні з іншими протитуберкульозними препаратами. Менш ефективний при туберкульозі легень.

-лепра(в початковій стадії в сполученні з іншими методами лікування).

Похідні саліцилової кислоти

ПАСК - похідне аміносаліцилової кислоти, натрієва сіль, антифолат. Препарат 4-го ряду для лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом.

Механізм дії

В основі дії ПАСК лежить конкуренція з параамінобензойною кислотою (ПАБК) за активний центр дигідроптероатсинтетази. Фермент дигідроптероатсинтетаза перетворює ПАБК в дигідрофолієву кислоту. В результаті конкурентної дії високі дози ПАСК витісняють ПАБК в молекулі фолієвої кислоти, за рахунок чого інгібується її синтез та/або зменшується синтез компонентів клітинної стінки мікобактерій, понижуючи захоплення Fe останніми. Це веде до порушення реплікації бактеріальних РНК та ДНК та, як наслідок, білків *M.tuberculosis*.

Спектр активності

Має бактериостатичну дію тільки по відношенню до *M.tuberculosis*. Діє на мікобактерії, які перебувають в стані активного розмноження та практично не діє на мікобактерії в стадії покою. Слабо впливає на внутриклітинно розташовані МБТ. Не діє на інші мікобактерії. Первинна стійкість зустрічається рідко, вторинна розвивається повільно. Призначається лише в схемах комбінованої терапії хіміорезистентного туберкульозу, уповільнює розвиток резистентності до інших протитуберкульозних препаратів. Має подразнюючу дію на слизову оболонку ШКТ.

Фармакокінетика

Швидко абсорбується з ШКТ та проникає практично в усі рідини та тканини організму. Частково зв'язується з протеїнами плазми, пікові рівні в сироватці досягаються на 1-4годину після прийому. В ході ацетилювання в печінці ПАСК метаболізується та виводиться сечевивідною системою за 24 години. Відмічена висока ступінь проникнення крізь ГОБ та в грудне молоко.

Показання-активний хіміорезистентний легеневий та позалегеневий туберкульоз в сполученні з іншими (4-5) протитуберкульозними засобами.

-активний легеневий та позалегеневий туберкульоз при непереносимості препаратів 1-го ряду.

Нові розробки

Компанія Лукан (Франція) розробила похідне парааміносаліцилової кислоти для лікування тяжкої патології при туберкульозі.

Похідні феназину

Клофазимін (Лампрен) - похідне імінофеназину. Протилепрозний засіб, що можна застосовувати при стійкості до ліків мікобактерій туберкульозу як препарат 5-го ряду при відсутності інших варіантів лікування, хоча офіційно він не показаний для лікування туберкульозу.

Механізм дії

Інгібує транскрипцію, зв'язує гуанін в мікобактеріальній ДНК. Можливо препарат приєднується у вузькій ділянці мікобактеріальної ДНК, тому блокує функцію реплікації молекулярного ланцюга та викликає гальмування транскрипції. Незважаючи на взаємодію з мікобактеріальною ДНК, не є бактеріальним мутагеном. Інгібує реакції енергоутворення в мікобактерії. Має протизапальні властивості при інфекційних захворюваннях, для яких характерно утворення гранульом.

Клофазимін стимулює мієлопероксидазнообумовлене йодування, утворення супероксидів, вживання кисню, хемілюмінесценцію та вивільнення як первинних, так і вторинних гранул з людських поліморфноядерних лейкоцитів, підвищує фагоцитарну та антимікробну активність людських поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів шляхом підвищення рівня лізосомальних ферментів та фагоцитоз-активованого поглинання кисню. Має протизапальні властивості.

Спектр активності

Має бактеріостатичну та деяку бактерицидну дію на *M. leprae*, бактеріостатичну на *M. avium-intracellulare* (мікобактеріоз). Бактеріостатична активність по відношенню *M. tuberculosis* підтверджена *in vitro*, може впливати на позаклітинно розташовані МБТ. Випадків лікарської стійкості не визначено. Механізм дії відрізняється від механізму дії дапсону та рифампіцину, тому перехресна резистентність з цими препаратами не спостерігалася.

Фармакокінетика

Всмоктування відбувається досить повільно. Після прийому всередину абсорбується 45-63% клофазаміну. C_{\max} досягається через 8-12 годин в плазмі крові після одноразового прийому всередину. Застосування препарату під час їжі підвищує його біодоступність. Рівноважна концентрація в плазмі крові досягається не раніше ніж через 30-40 днів. $T_{1/2}$ складає 15-20 днів.

Має ядро виражені ліпофільні властивості, накопичується головним чином в жировій тканині та макрофагах ретикуло-ендотеліальної системи. Після тривалої терапії клофазимін в значній кількості визначається в підшкірній жировій клітковині, брижових, лімфатичних вузлах, жовчі, жовчному міхурі, наднирниках, селезінці, тонкому кишечнику, печінці, м'язовій тканині, кістках, шкірі. Накопичується в периферичній нервовій системі, але не депонує в мозку. Проходить крізь ГОБ, екскретує з грудним молоком. Виводиться головним чином з калом в незмінному вигляді, в незначній кількості з жовчю та сечею.

Показання

- мультибактеріальні форми лепри (лепроматозна, погранична, погранично-лепроматозна, лепрозна вузловата еритема) в складі комбінованої терапії.
- мікобактеріози, що викликані комплексом *M. avium-intracellulare*.
- туберкульоз з резистентністю до мікобактеріальних лікарських засобів
- інфекційні захворювання, для яких характерно утворення гранульоми, наприклад, *Ryoderma gangrenosum*.

16.Сульфаніламід

Сульфаніламід є одним з найстаріших класів антибактеріальних препаратів. За останні десятиліття вони втратили своє значення й мають дуже обмежені показання до застосування. Сульфаніламід за активністю значно поступають сучасним антибіотикам та у той же час характеризуються високою токсичністю. Більшість клінічно значимих бактерій у цей час стійкі до сульфаніламідів.

Сульфаніламід практично не відрізняються один від одного за **спектром** активності. Основне розходження між ними полягає у фармакокінетичних властивостях, з яких найбільш істотними є періоди напіввиведення (табл. 10).

Класифікація сульфаніламідів

Групи	Представники
Короткої дії ($T_{1/2} < 10$ ч)	«Сульфаніламід» (стрептоцид) Сульфадимідин (сульфадимезин) Сульфакарбамід (уросульфан)
Середньої тривалості дії ($T_{1/2}$ 10-24 ч)	Сульфадіазин (сульфазин) Сульфаметоксазол
Тривалої дії ($T_{1/2}$ 24-48 ч)	Сульфамонетоксин Сульфадиметоксин
Надтривалої дії ($T_{1/2} > 48$ ч)	Сульфаметоксипіридазин Сульфален Сульфадоксин
Не абсорбуються в ШКТ	Фталілсульфатіазол (фталазол) Сульфагуанідин (сульгін)
Для місцевого застосування	Сульфадіазин срібла (дермазин)
З'єднання з 5-аміносаліциловою кислотою	Сульфасалазин

Механізм дії. Бактеріостатичний ефект сульфаніламідів заснований на структурній подібності з параамінобензойною кислотою (ПАБК), що необхідна для життєдіяльності мікроорганізмів. У середовищах, де є багато ПАБК (гній, вогнище тканьового розпаду), сульфаніламіди малоефективні. За цією ж причиною вони слабо діють у присутності прокаїну (новокаїну) і бензокаїну (анестезину), що гідролізуються з утворенням ПАБК.

Спектр активності. Спочатку до них були чутливі багато грамполозитивних та грамнегативних коків, грамнегативні палички (*E.coli*, *P.mirabilis* та ін.), однак у даний час вони набули стійкості.

Сульфаніламіди зберігають активність щодо нокардій, токсоплазм, малярійних плазмодіїв.

Природна стійкість характерна для ентерококів, синьогнійної палички й анаеробів.

Фармакокінетика.

Добре всмоктуються в ШКТ (крім тих, що не абсорбуються), особливо при прийомі натще в здрібненому виді. Добре розподіляються в організмі, проникають через ГЕБ (краще всіх сульфазин). Найбільшу концентрацію в крові створюють препарати короткої та середньої тривалості дії. Метаболізуються в печінці. Виводяться із сечею й жовчю.

Показання

- Нокардіоз.
 - Токсоплазмоз (частіше сульфадіазин у сполученні з пириметаміном).
- Тропічна малярія, стійка до хлорохіну (у сполученні з пириметаміном).

Комбіновані препарати сульфаніламідів із триметопримом

На тлі скорочення використання сульфаніламідів широке поширення одержали комбіновані препарати, що містять сульфаніламід у сполученні із триметопримом. Останній є антиметаболітом фолієвої кислоти й володіє повільною бактерицидною дією. За антимікробним спектром близький до сульфаніламідів, але його активність в 20-100 разів вище.

Комбінації триметоприму із сульфаніламидами характеризуються бактерицидним ефектом і широким спектром активності, включаючи мікрофлору, стійку до багатьох антибіотиків і до звичайних сульфаніламідів. Слід зазначити, що спостережуваний *in vitro* синергізм компонентів у клінічних умовах не підтвердився, і дія комбінованих препаратів обумовлена головним чином наявністю триметоприму. Тому при терапії інфекцій дихальних шляхів триметоприм еквівалентний за ефективністю комбінації сульфаніламід/триметоприм, але краще переноситься.

Найбільш відомим препаратом з даної групи є сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол). Інші препарати не мають перед ним ніяких переваг і зараз практично не застосовуються.

Основними проблемами при використанні ко-тримоксазолу є збереження високого потенціалу до розвитку важких алергічних реакцій, властивих сульфаніламидам (синдроми Стивенса-Джонсона та Лайела) і широке поширення

стійкості мікрофлори. Резистентність до ко-тримоксазолу становить у *S.pneumoniae* більше 60%, *H. influenzae* і позалікарняних уропатогених штамів *E.coli* - близько 27%, нозокоміальних штамів *E.coli* - близько 30%, шигел - близько 100%.

17. Похідні нітрофурану

До головних нітрофуранових препаратів належать нітрофурал (*фурацилін*), нітрофурантоїн (*фурадонін*), фуразидин (*фурагін*), *ніфуроксазид*, фуразолідон. Нітрофурани мають широкий спектр активності, що включає бактерії, віруси, найпростіші, і здатні діяти на штами, стійкі до деяких антибіотиків. До них рідко розвивається стійкість мікрофлори. Основною проблемою при застосуванні нітрофуранів є висока частота небажаних лікарських реакцій, а також відсутність парентеральних лікарських форм.

Механізм дії. Будучи акцепторами кисню, нітрофурани порушують процес клітинного дихання бактерій, інгібують біосинтез нуклеїнових кислот. Залежно від концентрації мають бактеріостатичний або бактерицидний ефект. До нітрофуранів рідко розвивається лікарська резистентність мікроорганізмів.

Спектр активності

Грам(+) коки: стрептококи, стафілококи (крім MRSA); ентерококи, включаючи ванкоміцинрезистентні штами.

Грам(-) палички: *E.coli*, сальмонели, шигели, клебсієли, ентеробактери та ін.

Найпростіші: лямблії, трихомонади (фуразолідон).

Стійкі: анаероби, *P.aeruginosa*, протеї, серації, ацинетобактери.

18. Похідні 8-оксихіноліну

Похідні 8-оксихіноліну були популярні в 60-70-і роки ХХ століття при лікуванні кишкових інфекцій та інфекцій МВШ.

При кишкових інфекціях широко застосовувалися хлор-йод-оксихінолін (*ентеросептол*), дибром-оксихінолін (*інтестопан*), *мексаформ* (комбінований препарат). Препарати мають антибактеріальну та антипротозойну дію. У їхній склад, крім оксихінолінових похідних, входять поверхнево - активні речовини, що посилюють терапевтичний ефект. Однак, у зв'язку з виявленням важких небажаних реакцій, ці препарати в більшості країн більше не застосовуються. При їхньому

тривалому використанні можливий розвиток підгострої мієлооптичної нейропатії (SMON-синдром), що проявляється важкими периферичними поліневритами, атрофією зорового нерва. Із препаратів, що належать до похідних 8-оксихіноліну, використовують нітроксолін.

Глава 3. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Вибір антимікробних препаратів залежно від клінічної картини й передбачуваного збудника в хірургії (табл.11)

1.Вибір антимікробних препаратів у хірургії

Таблиця 11.

Вибір антимікробних препаратів у хірургії

РАНИ

Етіологія	Препарат		Особливості патології
	Вибору	Альтернативні	
Полімікробна	Оксацилін	Амоксицилін/ Клавуланат	Інфіковані рани, травма кінцівок, без лихоманки і з лихоманкою, сепсисом, включаючи некротичний фасціїт
<i>S.aureus</i>	Цефуроксим	ампицилін/ сульбактам	
<i>S.pyogenes</i>		Макролід	
<i>Enterobacteriaceae</i> + Анаероби: <i>Peptostreptococcus</i> spp.	ІЗП	Лінкозамід Оксацилін цефазолін +	
<i>C.perfringens</i>		АГ + метронідазол	
<i>C.tetani</i>		ЦС III-IV, ФХ, АГ + метронідазол	
При контакті з водою:		линкозамід	
<i>Pseudomonas</i> spp.		Цефоперазон/ Сульбактам Імпенем, меропенем	

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ РАНЬОВІ ІНФЕКЦІЇ

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні
Післяопераційні рани (крім операцій на ШКТ і гінекологічних),	<i>S. aureus</i> <i>S.pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.	Цефазолін	Цефуроксим Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/сульбактам
без сепсису		Оксацилін, цефазолін+	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам

Із сепсисом	АГ, ФХ		Іміпенем, меропенем
Після операцій на ШКТ (включаючи порожнину рота, зів, стравохід) і гінекологічних	+ Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp. і ін. Enterococcus Стрептококи гр. В,С	ІЗП	ЦС III-IV, ФХ, АГ +Цефоперазон/ сульбактам

ІНФІКОВАНІ ОПШКИ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
Полімікробна: <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>S. pyogenes</i>	Оксацилін цефазолін + АГ ± ПН-АС Цефтазидим, Сульфадіазин срібла (місцево)	ФХ, амікацин+ ванкомицин линеозолід Іміпенем, меропенем ± ванкомицин, линеозолід

ЦЕЛЮЛІТ, БЕШИХА

Особливості пацієнтів і патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	альтернативні
Дорослі	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> (рідко)	Пеніцилін	Еритроміцин Цефазолін Лінкозамід Ванкомицин
На обличчі: дорослі	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Оксацилін	Цефазолін Ванкомицин
На обличчі: діти	<i>H. influenzae</i>	ЦС II-IV	Амоксицилін/клавуланат ампіцилін/сульбактам Котримоксазол
Геморагічна бульозна форма	<i>V. vulnificus</i>	Доксициклін + АГ	Хлорамфенікол
Гангренозний крeпiтyючий целюліт	<i>S. pyogenes</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i>	Пеніцилін ± кліндаміцин	Пеніцилін + гентаміцин ІЗП Іміпенем, меропенем
Синергiдний некротизуючий целюліт	Полімікробна <i>E. coli</i> , <i>Klebsiela</i> spp. + Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp.	ІЗП ФХ, ЦС III-IV+ метронідазол лінкозамід	АГ+метронідазол, лінкозамід Цефоперазон/сульбактам Іміпенем, меропенем

	<i>Peptostreptococcus</i> <i>spp.</i>		
--	--	--	--

ІМПЕТИГО

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні препарати
Небульозна форма	<i>S.pyogens</i> <i>S.aureus</i>	Цефлексин Цефадроксин	Макролід Цефазолін Амоксицилін/клавуланат
Бульозна форма	<i>S.aureus</i>	Цефлексин Цефадроксин	Ампицилін/судьбактам лінкозамід

ДІАБЕТИЧНА СТОПА

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні препарати
Полімікробна: <i>S.aureus</i> БГСА <i>Enterococcus spp.</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> +Анаероби : <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	ІЗП	ЦС 111-IV, ФХ, АГ+метронідазол, лінкозамід Цефоперазон/сульбактам Іміпенем, меропенем Оксацилін+АГ+метронідазол

ПРОЛЕЖНІ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
Полімікробна: <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S.aureus</i> + Анаероби: <i>Peptostreptococcus</i> <i>spp. Bacteroides</i> <i>spp</i>	Амоксицилін/ Клавуланат Ампицилін Сульбактам Сульфадіазин	Цс, ФХ, АГ+ Метронідазол Лінкозамід Цефоперазон/ Сульбактам Іміпенем, меропенем Оксацилін+АГ+ Метронідазол Тикарцилін/клавуланат, Піперацилін/тазабактам

ФУРУНКУЛЬОЗ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>S. aureus</i>	Цефалексин Оксацилін Місцево - мупіроцин, Фузидієва кислота	Цефазолін Фузидієва кислота (всередину) Лінкозамід Амоксицилін/клавуланат, Ампіцилін/сульбактам Ванкоміцин Лінезолід

ШОМІОЗИТ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Оксацилін Цефазолін	Лінкозамід Ванкоміцин Лінезолід

ІНФЕКЦІЇ ПІСЛЯ УКУСІВ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		вибору	альтернативні
Укус людини	зеленіючі стрептококи	Амоксицилін/ клавуланат	Лінкозамід ЦС III + метронідазол
	<i>S. epidermidis</i>	Ампіцилін/ Сульбактам	Цефоперазон/ Сульбактам
	<i>S. aureus</i> <i>E. corrodens</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>H. parainfluenzae</i> Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp.	Ампіцилін/ Сульбактам	Цефоперазон/ Сульбактам
	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Ампіцилін/ Сульбактам	Цефоперазон/ Сульбактам
Укус кішки	<i>P. multocida</i>	Амоксицилін/ клавуланат	Доксициклін
	<i>S. aureus</i>	Ампіцилін/ сульбактам	ЦС II-III

Укус собаки	Зеленячі стрептококи, <i>S.aureus P.multocida</i> Анаероби: <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам	ФХ + метронідазол лінкозамід
Укус щура	<i>S.moniliformis</i>	Амоксицилін/ Клавуланат	Тетрацикліни
Укус свині	Полімікробні Грам (+) коки, Грам (-) палички <i>Pasteurella spp.</i> + Анаероби	Амоксицилін/ клавуланат ампіцилін/ сульбактам	Метронідазол, лінкозамід, іміпенем меропенем
Укус змій	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobactehaceae</i> <i>S.epidermidis</i> <i>Clostridium spp.</i>	Пеніцилін + АГ	Цефтриаксон ± АГ Цефтазидим Цефоперазон Цефепім

ГАЗОВА ГАНГРЕНА

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>C. perfringens</i> Інші гістологічні клостридії	Пеніцилін	Лінкозамід Цефтриаксон, Еритроміцин

ПРАВЕЦЬ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>C.tetani</i>	Пеніцилін	Тетрациклін

ХВОРОБА КОТЯЧОЇ ПОДРЯПИНИ

Етіологія	Препарат		Примітка
	Вибору	Альтернативні	
<i>B. henselae</i>	Еритроміцин± Рифампіцин	Доксициклін	Курс - шість тижнів. Терапія рецидиву - 4-6 міс. Видужання часто настає без антибіотикотерапії.

МАСТИТ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
Післяпологовий мастит <i>S. aureus</i>	Оксацилін Цефазолін	Амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам
Не пов'язаний з пологами <i>S. aureus</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксицилін/ Оксацилін	Цефазолін+ метронідазол, лінкозамід

ДИВЕРТИКУЛІТ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам	Імпінем/меропенем Лінкозамід + АГ Цефоперазон/сульбактам Тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам

ПЕРИТОНІТ

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні
Первинний (нефротичний або циротичний)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам	Ампіцилін + АГ ЦС II-IV

Вторинний (після перфорації кишечнику) позалікарняний	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам	ЦС III-IV, ФХ + метронідазол Цефоперазон/ сульбактам Ампіцилін- +АГ+метронідазол Іміпенем, меропенем
Нозокоміальний:	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. <i>Candida</i> spp.	ЦС III-IV, ФХ + метронідазол Цефоперазон/ сульбактам Іміпенем, меропенем Всі ± флуконазол	Тикарцилін/ клавуланат, піперацилін/ тазобантам Всі ± амфотерицин В
Пов'язаний із хронічним перитонеальним діалізом	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> Грам (-) палички	Ванкоміцин + цефтазидим, цефоперазон, цефепім	Ванкоміцин + АГ

ПЕРИРЕКТАЛЬНИЙ АБСЦЕС

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> spp <i>Bacteroides</i>	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/сульбактам	ЦС III-IV, ФХ+ метронідазол, лінкозамід Іміпенем, меропінем Цефоперазон/сульбактам

ІНФЕКЦІЇ ПЕЧІНКИ Й ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні
Холангіт	<i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксицилін/ клавуланат	Цефоперазон/сульбактам
Білярний сепсис	<i>Enterococcus</i> spp. Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	Амоксицилін/ клавуланат, ампицилін/ сульбактам, ЦС III-IV + метронідазол	Іміпенем, меропенем Тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам

Абсцес печінки	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i>	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам, ЦС III-IV + метронідазол	Цефоперазон/сульбактам Ампіцилін + АГ + Метронідазол Іміпенем, меропенем
Холангіт, біліарний сепсис	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> spp, Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам, ЦС III-IV + метронідазол	Іміпенем, меропенем. Цефоперазон/Сульбактам Тикарцилін/Клавуланат Піперацилін/тазобактам

ІНФЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Особливості патології	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні
Гострий панкреатит	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> spp. Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp <i>Clostridium</i> spp.	Іміпенем	ЦС III-IV + метронідазол, Амоксицилін/ клавуланат, ампіцилін/ сульбактам
Абсцес підшлункової залози	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp E.histolytica	Іміпенем	ЦС III- IV, ФХ+метронідазол. Цефоперазон/сульбактам Ампіцилін+АГ+ метронідазол

АБСЦЕС СЕЛЕЗІНКИ

Етіологія	Препарат	
	Вибору	Альтернативні
<i>Bacteroides</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>S.aureus</i> <i>Salmonella</i> spp/	Амоксицилін/клавуланат, Ампіцилін/Сульбактам	ЦС III-IV+ метронідазол, Линкозаміди+АГ Іміпенем, меропенем

НЕКРОТИЧНИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ

Особливості пацієнтів	Етіологія	Препарат	
		Вибору	Альтернативні
Недоношені новонароджені	E.coli, K.pneumoniae P.aeruginosa Staphylococcus spp. Віруси Гриби	ЦС III+АГ+ метронідазол	ПН-АС+АГ

2. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Профілактичне застосування антимікробних препаратів має на увазі їхнє призначення особам без клінічних і лабораторних проявів інфекції для запобігання її розвитку. Завданнями такого застосування в одних випадках є запобігання інфекції, викликаній екзогенними мікроорганізмами, в інших - попередження загострення, рецидивування або генералізації латентної інфекції.

ПЕРІОПЕРАЦІЙНА АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКА В ХІРУРГІЇ

Під профілактичним застосуванням антибіотиків у хірургії розуміють введення їх перед початком операції з метою зниження частоти розвитку післяопераційних раньових інфекцій. Раньові інфекції або інфекції в ділянці хірургічного втручання (ІОХВ) підрозділяються на дві групи: (1) інфекції в ділянці розрізу та (2) інфекції в органі або порожнині, що піддавалися оперативному втручання. Інфекції в ділянці розрізу підрозділяються на *поверхневі*, що утягують тільки шкіру й підшкірні тканини, і *інфекції глибоких м'яких тканин*.

Фактори ризику

Виділяють 4 основних фактора ризику ІОХВ: (1) використання штучних імплантатів; (2) тип операційної рани; (3) тривалість операції; (4) супутні захворювання. Використання штучних імплантатів (наприклад, пересадження штучного тазостегнового суглоба) завжди вимагають проведення періопераційної антибіотикопротекції.

Всі операційні рани залежно від ступеня мікробної забрудненості підрозділяються на 4 види: *чисті, умовно-чисті, контаміновані й брудні*. Проведення періопераційної антибіотикопрофілактики при умовно-чистих і контамінованих ранах знижує частоту післяопераційної інфекції з 10% до 1-2 % і з 22% до 10%, відповідно. При брудних ранах, де є інфекційне запалення, антибіотикопрофілактика не проводиться, а призначається антибактеріальна терапія. В окремих випадках визначити вид операційної рани не завжди можливо. Наприклад, при операції із приводу гострого апендициту, що як мінімум є умовно-чистою, досить важко визначити тип запалення в черевній порожнині до проведення оперативного втручання. Тому в таких випадках проводять предопераційну антибіотикопрофілактику, а надалі питання про призначення антибіотиків вирішується виходячи із клінічної картини.

Критерії вибору антибіотиків і режими їхнього введення при різних оперативних втручаннях

Спектр активності антибіотика повинен включати найбільш частих збудників післяопераційних інфекцій, у першу чергу стафілококів, тому що вони викликають 80% загального числа післяопераційних нагноєнь. Крім того, спектр антибіотика повинен перекривати інші ендogenousні мікроорганізми, контамінуючі рану при порушенні цілісності внутрішніх органів або слизових оболонок. З погляду ефективності й безпеки найбільш прийнятними для хірургічної профілактики є цефалоспорини I-II покоління (цефазолін, цефуроксим) і інгібіторозахищені амінопенциліни (амоксицилінн/клавуланат, ампицилін/сульбактам). **Доза** антибіотика для антибіотикопрофілактики відповідає звичайній терапевтичній дозі.

Часом введення антибіотика для більшості планових й екстрених оперативних втручань прийнято вважати час проведення вступного наркозу - за 30 хв до початку операції (першого розрізу).

Кратність введення визначається тривалістю періоду напіввиведення використовуваного антибіотика. Повторна доза вводиться при тривалості операції перевищуючої в 2 рази $T_{1/2}$ антибіотика (табл. 12)

Введення антибіотиків після операції не запобігає розвиток ІОХВ та є нерациональним, тому що веде до росту антибіотикорезистентності, небажаних лікарських реакцій і до додаткових витрат.

Основним шляхом введення антибіотика при проведенні предопераційної антибіотикопрофілактики є внутрішньовенний, що забезпечує максимальну концентрацію препарату в крові та тканинах. При окремих операціях (трансуретральна резекція простати, ударнохвильова літотрипсія) можливо внутрим'язове або пероральне введення антибіотика.

Таблиця 12.

Залежність часу введення повторної профілактичної дози антибіотика від періоду напіввиведення

Антибіотик	$T_{1/2}$, ч *	Час введення повторної дози, ч
Амоксицилін/клавуланат	1	2
Ампіцилін/сульбактам	1	2
Ванкоміцин	6	12
Кліндаміцин	2,5	5
Метронідазол	6	12
Цефазолін	2	4
Цефуроксим	1,5	3

* У дорослих при нормальній функції нирок

Режими введення антибіотиків при предопераційній профілактиці залежать від виду оперативного втручання та передбачуваних збудників (табл. 13). Варто також урахувати локальні дані про збудників раньових інфекцій й їхньої чутливості до антибіотиків, щоб вчасно вносити зміни в протоколи предопераційної профілактики.

Таблиця 13.

Режими предопераційної антибіотикопрофілактики

Операції на серце

Вид операції	Імовірний збудник	Препарати	Дози для дорослих
Імплантація штучного клапана, шунтування, операції на відкритому серці	S.epidermidus	Цефазолін	1-2 г, в/в
	S.aureus	Цефуроксим	1,5 г, в/в
	Коринебактерії	Ванкоміцин	1г, в/в
	Грам(-)палички		

Операції на органах черевної порожнини

Вид операції	Імовірний збудник	Препарати	Дози для дорослих
Стравохід, шлунок, 12-пала кишка	Грам(-)палички Грам(+) коки	Цефазолін Цефутоксим Ампоксицилін/ клавуланат Апицилін/ сульбактам	1-2г, в/в 1,5г, в/в 1.2г, в/в 1,5г, в/в
Жовчовивідні шляхи	Грам(-)палички Ентерококи клостридії	Цефутоксим Амоксицилін/ клавуланат Ампіцилін/ сульбактам	1,5г, в/в 1.2г, в/в 1,5г, в/в
Товстий кишечник <i>Планові операції</i> <i>Екстрені операції</i>	Грам(-) палички Ентерококи анаероби	Усередину: Канаміцин, Гентаміцин+ еритроміцин Парентерально: Амоксицилін/ клавуланат Ампіцилін Сульбактам Гентаміцин+ метронідазол	1г, в/в 1 г, в/в 1 г, в/в 1,2 г, в/в 1,5 г, в/в 1,5г, в/в 0,5 г, в/в 1,2 г, в/в 1,5 мг/кг, в/в
Апендектомія (апендикс без перфорації)	Грам(-)палички Анаероби ентерококи	Ампоксицилін/ клавуланат Апицилін/ сульбактам	1,2 г, в/в 1,5г, в/в

Операції на сечовивідних шляхах

Вид операції	Імовірний збудник	Препарати	Дози для дорослих
Трансуретральна резекція простати, ударна літотрипсія	Грам(-)палички Анаероби	Амоксицилін/ клавуланат Ампіцилін/ Сульбактам Ципрофлоксацин	1,2г, в/в 1,5г, в/в 0,5г усередину або 0,4г, в/в

Акушерсько-гінекологічні операції

Вид операції	Імовірний Збудник	Препарати	Дози для дорослих
Вагінальна або абдомінальна гістеректомія	Грам(-) палички Анаероби Стрептококи гр.В Ентерококи	Цефазолін Амоксицилін/ клавуланат Ампіцилін/сульбактам	1-2г, в/в 1,2г, в/в 1,5 г, в/в
Кесаревий розтин	Грам(-) палички Анаероби Стрептококи гр.В Ентерококи	Після перетискання пуповини матері вводиться: Цефазолін Амоксицилін/ клавуланат Апіцилін	1г, в/в 1,2г, в/в 1,5г, в/в
Аборт 1 триместр	Грам(-) палички Анаероби Стрептококи гр.В ентерококи	Пеніцилін Доксициклін	2 млн ОД, в/в 0,3 г всередину (0,1г за 1г до й 0,2г через 1,5 г після аборту)
2 триместр		Цефазолін	1 г, в/в

Операції на голові і шиї

Вид операції	Імовірний Збудник	Препарати	Дози для дорослих
Доступ через ротову порожнину або носоглотку	Анаероби, Грам (-)палички, S.aureus	Цефазолін Кліндаміцин+ гентаміцин	1-2 г, в/в 0,6-0,9 г, в/в 1,5мг/кг, в/в
Краніоектомія	S.aureus S.epidermis	Цефазолін Ванкоміцин	1-2 г, в/в 1г, в/в
Офтальмологічні операції	S.aureus S.epidermis Стрептококи Грам(-) палички P. aeruginosa	Цефазолін Гентаміцин, ципрофлоксацин або офлоксацин або неоміцин- дексаметазон- поліміксин В	0,1 г субкон`юктивально після процедури багаторазово місцево крапельно протягом 2-24 ч

Вид операції	Імовірний збудник	Препарати	Дози для дорослих
Штучний суглоб, внутрішня фіксація перелому	S.aureus S.epidermis	Цефазолін Ванкоміцин	2 г, в/в 1г, в/в
Протезування або паховий розріз із залученням черевної аорти	S.aureus S.epidermis Грам(-) палички	Цефуроксим Ванкоміцин	1,5 г, в/в 1г, в/в
Ампутація ноги із приводу ішемії	S.aureus S.epidermis Грам(-) палички клостридії	Цефазолін Ванкоміцин	1-2 г, в/в 1г, в/в

Операції на кінцівках

ГЛАВА 4. НОВІ АНТИМІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ

Головні напрямки в розробці нових антибактеріальних засобів:

А. Серед антибактеріальних препаратів відомих класів:

- 1. карбапенеми (ертапенем, дорипенем);**
- 2. цефлоспорины з анти-MRSA активністю (цефтобіпрол);** 3. фторхінолони (гареноксацин, геміфлоксацин);
- 4. глікопептиди (далбаванцин, оритаванцин);**
- 5. оксазолідинони (лінезолід)**

Б. Розробка нових класів:

- 1. кетоліди (телітроїцин);**
- 2. гліцилцикліни (тайгециклін);**
- 3. лінопептиди (даптоміцин) (табл. 13)**

Не слід також забувати й про нові лікарські форми відомих препаратів,

наприклад:

- *амоксицикліну/клавуланата (2,0 м для боротьби з полірезистентними штамами пневмокока);*
- *klarитроміцин, азитроміцин з уповільненим вивільненням, які дозволяють зменшити кратність прийому препарату.*

ОСНОВНІ «ПРОБЛЕМНІ» МІКРООРГАНІЗМИ, поширення яких вимагає

розробку нових антимікробних препаратів:

- Полірезистентні пневмококи (MDR-SP)
- Метицилінрезистентні стафілококи (MRSA)
- Стафілококи зі зниженою чутливістю до ванкоміцину (VISA, VRSA)
- Ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE)
- Полірезистентні грамнегативні бактерії, у т.ч. продуценти БЛРС і метало-бета-лактамаз.

Нові антимікробні препарати:

Група	Міжнародна назва	Торговельна назва	Форма випуску	Дозування	Виробник
Кетоліди	Телітроміцин (Telithromycin)	Кетек	таблетки покриті оболонкою	800 мг	Aventis Pharma
Оксазолі- дони	Линезолід (linezolid)	Зивокс	Таблетки, покриті плівковою оболонкою Гранули для приготування суспензії для прийому всередину	600 мг 100 мг-5 мол сусп.	Pfizer
Циклічні ліпопеп- тиди	Даптоміцин (Daptomycin)	Кубіцин	Розчин для ін'єкцій	500 мг	Cubist Pharmaceuticals
Тетрацик- ліни	Тайгециклін (Tigecycline)	Тайгацил		50 мг	Wyeth Pharmaceuticals
Фторхіно- лони	Геміфлокса- цин (Gemifloxacin)	Фактив	таблетки покриті оболонкою	320 мг	
Діарилхі- нолони	Белаквілін	Сиртуро	таблетки	100мг	Janssen Pharmaceuticals
Нітродигі- дрімідазо- лооксазолі- дигідро дигідрімід азолооксаз оли дигідробі- м	Деламанід	Дельтиба	таблетки вкриті плівковою оболонкою	50мг	Otsuka Pharmaceuticals
Нітроіміда- золи	РА-824	Клінічні випробу- вання	Випробування Претоманід	Претоманід	Pathogenesis

Телітроміцин

У жовтні 2001 р. на ринку Німеччини з'явився новий антибактеріальний препарат, що належить до групи кетолідів, телітроміцин (*Кетек*), виробник компанія Aventis. Телітроміцин рекомендований для лікування дорослих пацієнтів з важкою

та середньо-важкою позалікарняною пневмонією, загостренням хронічного бронхіту, гострим синуситом. Крім цього, телітроміцин рекомендований для терапії гострого тонзило-фарингіту, викликаного β -гемолітичним стрептококом групи А, у пацієнтів старше 12 років при наявності в анамнезі вказівок на алергічні реакції на β -лактами. Керівництво контролем за харчовими продуктами й лікарськими препаратами США (FDA) схвалило телітроміцин для лікування трьох перших захворювань, відзначивши, що потрібна більша кількість даних про безпеку застосування препарату при гострому стрептококовому тонзилофарингіті. Нові препарати додадуться в групу макролідів-лінкозамідів-стрептограмінів й, передбачається, що вони заповнять проміжок між фторхінолонами й ранніми представниками групи макролідів-лінкозамідів-стрептограмінів. У цей час росте резистентність мікроорганізмів до макролідів, які широко рекомендуються для лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів й лор-органів. На думку експертів, кетоліди можуть стати препаратами вибору для лікування інфекційних захворювань, викликаних резистентними мікроорганізмами. Телітроміцин приймається *per os* 800 мг 1 раз у добу. Тривалість рекомендованого курсу лікування - 7-10 днів при позалікарняній пневмонії й 5 днів при інших інфекціях дихальних шляхів.

Даптоміцин

Механізм дії даптоміцину відрізняється від такого у всіх відомих на сьогоднішній день антибіотиків. Молекула являє собою циклічний ліпопептид, що складається з 13 амінокислотних залишків, що має гідрофільне ядро й гідрофобний хвіст. Гідрофобний хвіст за допомогою кальцій-залежного механізму незворотно зв'язується із клітинною мембраною грам (+) бактерій. Формується канал, що веде до швидкої деполяризації клітинної мембрани через вихід калію та, можливо, інших іонів, що містяться в цитоплазмі. У результаті грубого порушення процесів синтезу макромолекул настає загибель бактеріальної клітини. На відміну від бета-лактамних антибіотиків, бактерицидна дія даптоміцину не пов'язана з руйнуванням клітини.

Фармакокінетика

■ Даптоміцин має відносно тривалий період напівжиття, що становить 8-9 год., що робить можливим його одноразове введення протягом дня.

Фармакокінетика препарату при дозах 4, 6 й 8 мг/кг у день стабільна й передбачувана (максимальна концентрація (C_{max}) складає 58, 99 й та 13-мг/л, 24-годинна площа під фармакокінетичною кривою (ПФК) становить 494, 747 та 1130 мг/год. на літр, відповідно). Низький обсяг розподілу (0,1 л/кг) вказує на те, що препарат головним чином залишається в плазмі й міжклітинній рідині.

Даптоміцин переважно виділяється із сечею (78%), при цьому близько 50% діючої речовини в незмінному виді виділяється із сечею протягом 24 год.

Незначна частина препарату (6%) виводиться з калом.

■ Зв'язування даптоміцину з білками плазми, переважно альбумінами, становить приблизно 92%. Однак його зв'язок з білками плазми слабкіший, ніж необоротний зв'язок з бактеріальною мембраною, а тому біодоступність даптоміцину значно вище, ніж можна було б очікувати, судячи з рівня зв'язування з білками.

З огляду на те, що даптоміцин не інгібує і не індукує ферменти цитохрома P450, і в даний час не відомо лікарських взаємодій з іншими препаратами, даптоміцин може використатися в комбінації з різними іншими лікарськими засобами.

Активність *in vitro*

Даптоміцин продемонстрував високу активність у відношенні грам(+) збудників, включаючи чутливі й полірезистентні стафілококи й ентерококи. *In vitro* проведене порівняння активності даптоміцину, ванкоміцину, линезоліду й хінупристину/дальфопристину відносно штамів (n=203) різних грам(+) збудників, включаючи MRSA, ванкоміцинорезистентні ентерококи та *S.aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину. У цілому, даптоміцин мав більше високу активність у відношенні всіх протестованих мікроорганізмів, за винятком *Enterococcus faecium*, у відношенні якого він показав таку ж активність, як і хінупрестин/дальфопрестин. Варто відзначити, що даптоміцин також активний *in*

in vitro у відношенні недавно виділених у Мічигані й Пенсільванії (Херши) штамів ванкоміцинорезистентного *S.aureus* (МПК 1,0 й 0,5 мг/л, відповідно).

Бактерицидна активність

- Даптоміцин швидко проявляє бактерицидну активність *in vitro*. При концентрації, що в 4 рази перевищує МПК, даптоміцин веде до загибелі 99,9% MRSA протягом 8 год., тобто бактерицидний ефект розвивається швидше, ніж у лінезоліду й хінупрестину/дальфопрестину ($p < 0,05$).

- На фармакодинамічній моделі ендокардіальних вегетацій проведено порівняння активності даптоміцину, нафіциліну, лінезоліду й ванкоміцину, окремо та у сполученні з гентаміцином, у відношенні високих ($9,5 \log_{10}$ КОЕ/р) і помірних ($5,5 \log_{10}$ КОЕ/р) концентрацій метициллиночутливого *S.aureus* (MSSA) і MRSA протягом 72 год. Були змодельовані застосовані у людей режими дозування кожного із препаратів. Порівняльна бактерицидна дія (загибель 99,9% бактерій) відзначена в нафіциліну (тільки у відношенні MSSA), ванкоміцину й даптоміцину відносно помірних концентрацій, з більше швидким проявом бактерицидного ефекту в даптоміцину й нафіциліну в порівнянні з ванкоміцином (4 проти 32 год, відповідно). При високій концентрації мікроорганізмів даптоміцин демонстрував бактерицидну дію як у відношенні MSSA, так й MRSA через 24 год, тоді як ванкоміцин, лінезолід і нафіцилін не встигли виявити бактерицидну дію протягом усього 72-годинного періоду дослідження. Додавання гентаміцину прискорило бактерицидну дію даптоміцину до 8 год, нафіциліну - до 48 год, але не зробило ніякого впливу на активність ванкоміцину й ліне

золіду. Більше того, бактерицидна активність даптоміцину зберігалася й у стаціонарну фазу, що є важливим фактом при лікуванні глибоких інфекцій.

- Бактерицидна активність даптоміцину оцінювалася також по відношенню мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) до МПК. Бактерицидна активність даптоміцину у відношенні *S.aureus* й *S.epidermidis* (МБК

у межах двох розведень МПК) була вище, ніж у ванкоміцина, лінезолиду й хінупристину/дальфопристину.

Розвиток резистентності до даптоміцину

■ Історія показала, що щораз, коли новий антибіотик стає доступним для широкого застосування, згодом формується клінічно значима резистентність до нього. У дослідженнях *in vitro*, проведених дотепер, показано, що одержати резистентні до даптоміцину штами складно. Унікальний механізм дії даптоміцину спрямований на бактеріальну клітинну стінку, і звичайно при цьому поширення резистентності серед бактерій відбувається відносно повільно, у порівнянні, наприклад, з резистентністю, пов'язаною зі зміною РНК. Потрібно більше 20 пасажів у присутності даптоміцину для одержання невеликої кількості штамів зі зниженою чутливістю. В умовах клінічного застосування препарату формування резистентності також відбувається повільно, і на сьогоднішній день описано тільки три випадки *E.faecium* із МПК >32 мг/л, один *E.faecalis* із МПК 16 мг/л і п'ять *S.aureus* із МПК 2-8 мг/л.

■ Жоден з даптоміцинорезистентних мутантів, отриманих *in vitro*, не мав резистентність до ванкоміцину або ампіциліну, що пояснюється розходженням у механізмах дії цих трьох препаратів. Розвиток перехресної резистентності між даптоміцином, глікопептидами та бета-лактамами антибіотиками мало ймовірно через унікальність механізму дії даптоміцину

Таким чином, даптоміцин — перший представник нового класу антибіотиків, циклічних ліпопептидів. Препарат характеризується бактерицидною дією, що швидко проявляється, відносно широкого спектра грам(+) збудників, включаючи MRSA, *S.aureus* із проміжною чутливістю до ванкоміцину, ванкоміцинорезистентних *S.aureus* і ванкоміцинорезистентних ентерококів. Він має високу активність відносно бактерій як у стадії росту, так й у стаціонарній фазі. У клінічних випробуваннях даптоміцин

демонстрував гарний профіль безпеки й ефективності, порівнянний зі стандартною терапією ускладнених інфекцій шкіри й м'яких тканин. Імовірність

формування резистентності серед бактерій низька через унікальність механізму дії препарату.

■ Даптоміцин застосовується в клінічній практиці в США з 2003р., і в цей час схвалений для лікування ускладнених інфекцій шкіри й м'яких тканин; очікується, що препарат стане доступний у Європі на початку 2006 р. Результати недавно проведених і триваючих клінічних випробувань допоможуть установити діапазон клінічного застосування даптоміцину, як можливої альтернативи наявним на сьогоднішній день препаратам, зокрема, глікопептидам, при лікуванні інших грам(+) інфекцій.

Тайгециклін

■ Компанія Wyeth подала заявку на реєстрацію в США, країнах Європейського Союзу, Канаді, Австралії й Швейцарії нового тетрацикліну третього покоління - тайгецикліну (Tugacil) як засоба монотерапії ускладнених інтраабдомінальних інфекцій та ускладнених інфекцій шкіри й м'яких тканин.

■ Основу молекули тайгецикліну, як й інших антибіотиків класу тетрациклінів, становлять чотири бензольних кільця, однак, наявність додаткових єднальних ділянок підвищує потужність його дії. Препарат активний у відношенні як грампозитивних, та грамнегативних бактерій, метицилінорезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA).

• У ході чотирьох порівняльних досліджень III фази тайгециклін показав не меншу активність у порівнянні з комбінацією ванкоміцину й азтреонаму при ускладнених інфекціях шкіри й м'яких тканин та імipенема/циластатина при ускладнених інтраабдомінальних інфекціях.

■ Відповідно до заяви представника компанії, тайгециклін буде позиціюватися на ринку як препарат першої -лінії терапії вищевказаних інфекцій, оскільки має високу активність відносно широкого спектра патогенів, Іншою перевагою тайгецикліну є його доступність винятково у формі для внутрішньовенного введення в умовах стаціонару, що дозволить знизити ймовірність розвитку резистентності внаслідок надлишкового використання препарату в амбулаторній практиці.

Лінезолід-див.вище

ПОШУК НОВИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Бедаквілін - представник діарилхінолінів, має бактерицидні, стерилізуючі властивості. Бедаквілін зв'язується з субодиноцею С АТФ-синтази, гальмує продукцію енергії в клітинах мікобактерій, що веде до їх загибелі.

Деламанід - похідне нітро-дигідро-імідазооксазолу, є проліками, гальмує утворення кетоміколевої та метоксиміколевої кислоти мікробної стінки, є специфічним протитуберкульозним засобом.

Претоманід - похідне нітроімдазолу, блокує біосинтез міколінової кислоти мікробної клітини, синтез білка та ліпідів.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ (ХВПУГТ) В УРОЛОГО-АНДРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Антибактеріальна терапія на сьогоднішній день є загальновизнаним методом лікування хронічних запальних процесів уrogenітального тракту (ХВПУГТ) у чоловіків. У той же час, використання антибіотиків при ХВПУГТ є одним з найбільш складних і суперечливих розділів уроандрології. Це пояснюється насамперед нечіткістю діагностичних критеріїв патології, неоднозначними результатами мікробіологічних досліджень і недостатнім числом контрольованих клінічних випробувань.

ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ АНТИБІОТИКА

Для проведення ефективної та безпечної антибактеріальної терапії ХВПУГТ призначувати антибіотики повинні відповідати наступним критеріям:

- Висока активність проти головних збудників ХВПУГТ.
- Здатність у достатній концентрації проникати через гематопростатич

ний бар'єр.

- Добра переносимість при тривалому прийомі усередину.
- Ефективність і безпека, доведені в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Таблиця 8

Класифікація збудників ХВПУГТ у чоловіків

I	Загально визнані	Грамнегативні уропатогени: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>P. mirabilis</i> й ін.
II	Імовірні	Грам позитивні коки: ентерококи, <i>S. aureus</i>
III	Малоймовірні	Коагулазонегативні стафілококи: <i>S. epidermidis</i> й ін.
IV	Криптогенні (важко культивуємі)	Хламідії, уреоплазми, трихомонади, коринебактерії, анаероби, кандиди, бактерії в біоплівках, з дефіцитом клітинної стінки й ін.

Останнім часом дискутується місце анаеробних збудників в етіології ХВПУГТ (таблиця 8). Встановлено, що в 32 % чоловіків із ХВПУГТ із насінневої рідини виділені **анаероби** (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *B. urealyticus* й *Fusobacterium spp.*) у титрі 10^6 /КОЕ/мол. Змішана анаеробна флора, подібна по складу із флорою при бактеріальному вагінозі, може викликати ХВПУГТ і безплідність у чоловіків. Непрямим підтвердженням етіологічної ролі анаеробних бактерій є їх ерадикація, а також зникнення клінічних симптомів ХВПУГТ, після призначення етіотропної терапії (амоксцилін/клавуланат, кліндаміцин).

Активне вивчення етіології ХВПУГТ привело до виявлення нового потенційного збудника цього захворювання - *Corynebacterium séminale*. Даний мікроорганізм ідентифікують за позитивними реакціями з галактозидазою, уреазою і гідролізом ескуліну. На відміну від інших коринебактерій, які звичайно виділяються з уретри, сечі й крові, *C. séminale* виділяють із насінневої рідини. При безплідності в чоловіків із простатитом і патоспермією *C. séminale* у концентрації 10^4 - 10^5 КОЕ/мол визначалася в насінневій рідині. Збудник чутливий до бета-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, глікопептидів, але резистентний до тетрациклінів й еритроміцину.

Одним з найбільш спірних питань вивчення етіології ХВПУГТ є визначення ролі *C. trachomatis*. У серії досліджень V. Skerk і співавт. була показана можлива етіологічна роль *C. trachomatis* при ХПВУГТ. При обстеженні пацієнтів із клінікою хронічного простатиту та наявністю лейкоцитів у соку передміхурової залози, отриманому після масажу, *C. trachomatis* була виявлена в (28%) пацієнтів. Крім того, відзначений високий відсоток ерадикації *C. trachomatis* після проведення терапії макролідами, які активні відносно даного збудника.

Незважаючи на наявність досліджень, що демонструють високу частоту виділення *C. trachomatis* при ХВПУГТ, етіологічне значення цього збудника викликає сумніву, що обумовлено недостатньо високою методологічною якістю досліджень. У багатьох дослідженнях, у яких передбачалася етіологічна роль *C. trachomatis*, використали неспецифічні серологічні тести на хламідії або не була виключена можливість контамінації. Не отримано твердих доказів етіологічного значення *U. urethrae* і *M. hominis*, які зустрічаються в здорових людей, що не мають яких-небудь клінічних симптомів. Дослідження із застосуванням біопсії були не в змозі виявити яку-небудь роль цих мікроорганізмів.

ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДО АНТИБИОТИКІВ

Крім інформації про найбільш частих збудників ХВПУГТ, для раціонального вибору антибіотика необхідно володіти даними про рівень їх антибіотикорезистентності. У закордонній літературі є обмежені відомості по цій проблемі. Однак використати їх можна з певною обережністю у зв'язку з можливими географічними розходженнями в рівнях резистентності.



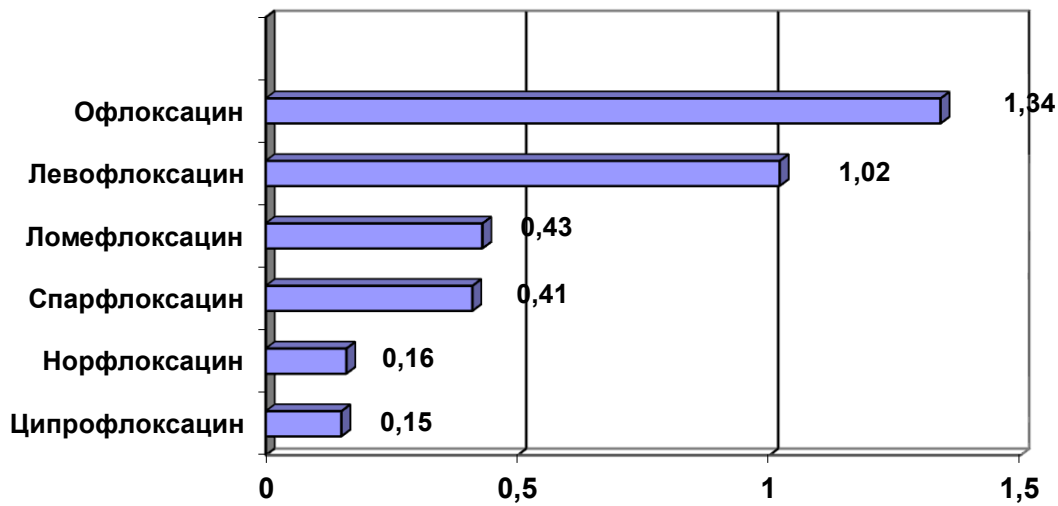
Малюнок 1. Резистентність *E.coli*, виділеної при ХВПУГТ

Як орієнтир для вибору антибіотика можна використати дані по резистентності *E.coli*, виділеної при ХВПУГТ (мал. 1).

Із антибактеріальних засобів, до яких визначалася чутливість, якщо додержуватися міжнародних рекомендацій, потенційно можна використати ко-тримоксазол і фторхінолони. Однак ко-тримоксазол не може розглядатися як препарат вибору в силу високого рівня виділення резистентних штамів - 21%. У той же час низький рівень резистентності *E. coli* до норфлуксацину, левофлуксацину й ципрофлуксацину (4%).

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВПУГТ У ЧОЛОВІКІВ

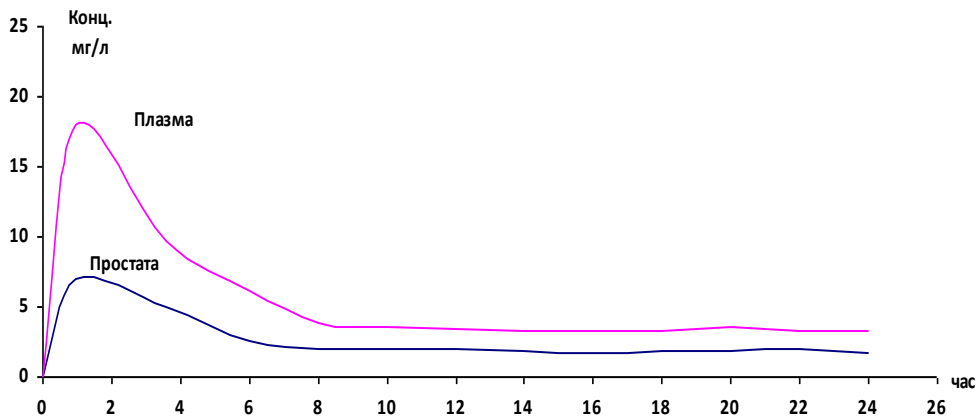
Одним з факторів, що істотно ускладнюють вибір антибіотиків для терапії ХВПУГТ у чоловіків - це обмежене число препаратів, здатних проникати через гематопростатичний бар'єр і накопичуватися в уrogenітальному тракті в концентраціях, достатніх для ерадикації збудника. Найкраще проникають у тканині уретри, передміхурової залози жиророзчинні антибіотики, з низькою молекулярною масою.



Малюнок 2. Концентрація фторхінолонів у простатичній рідині (після прийому в дозі 0,2 м)

Пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, нітрофурани не відповідають перерахованим вище вимогам і не створюють в урогенітальному тракті концентрацій, достатніх для пригнічення грамнегативної мікрофлори. Найбільшою мірою в передміхуровій залозі накопичуються фторхінолони, особливо офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин (мал. 2). Ко-тримоксазол значно гірше, ніж фторхінолони, проникає в паренхіму передміхурової залози .

В останні роки досить добре вивчена здатність фторхінолону III покоління левофлоксацина накопичуватися в секреті передміхурової залози. Зокрема, з використанням популяційної фармакокінетичної моделі показані особливості левофлоксацина, що дозволяють створювати високі концентрації в тканині передміхурової залози, коефіцієнт проникнення становить 2,96 (мал. 3).



Малюнок 3. Концентрації левофлоксацину (0,5м 1 раз у добу, 3 дні в плазмі й передміхуровій залозі).

Наступною проблемою терапії ХВПУГТ у чоловіків є формування мікробних біоплівки, що утруднюють взаємодію антибіотика та збудника, що перебуває в біоплівці, що знижує ефективність антибіотикотерапії, незважаючи на чутливість *in vitro*. Під мікробними біоплівками розуміють сукупність мікроорганізмів у різних фазах росту, їхніх позаклітинних продуктів, соматичних клітин, органічного й неорганічного матеріалу, зв'язаних між собою і якою-небудь поверхнею. При хронічному уретро-простатиті біоплівка може бути пов'язана з рубцево-зміненими та некротизованими тканинами або з інфікованими каменями. У більшості випадків доза антибіотика, бактерицидна в лабораторних умовах, не робить помітного впливу на бактерії біоплівки. Крім того, бактерії в біоплівці більше стійкі до дії факторів навколишнього середовища й захисних факторів організму.

Єдиною групою протимікробних засобів, які, з однієї сторони мають високу активність у відношенні грамнегативних мікроорганізмів, що викликають ХВПУГТ, а з іншого боку, можуть накопичуватися в передміхуровій залозі у високій контрацепції й впливати на бактерії в біоплівках, є фторхинолони.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ПРЕПАРАТІВ

Хінолони та фторхінолони

Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів, що принципово розрізняються за структурою, активністю, фармакокінетикою та широтою показань до застосування: нефторовані хінолони й фторхінолони. Хінолони та фторхінолони мають бактерицидний ефект, що реалізується шляхом інгібіції двох життєво важливих ферментів мікробної клітини - ДНК-гірази й топоізомерази IV, вони порушують синтез ДНК у бактерій.

Хінолони класифікують за часом введення в практику нових препаратів з поліпшеними антимікробними властивостями. Відповідно до робочої класифікації R. Quintiliani (1999), хінолони розділяють на чотири покоління:

I покоління: налідиксова кислота, оксолінова кислота, піпемідинова кислота

II покоління: норфлуксацин, ломефлуксацин, офлуксацин, пефлуксацин, ципрофлуксацин

III покоління: левофлуксацин, спарфлуксацин

IV покоління: моксифлуксацин.

Препарати IV покоління (крім моксифлуксацину) відрізняються наявністю в молекулі атома фтору.

Хінолони I покоління не створюють високих концентрацій у крові й тканинах, у тому числі й у тканинах уrogenітального тракту. Крім того, нефторовані хінолони призначають 4 рази на добу, що практично у два рази знижує комплаєнтність у порівнянні із фторхінолонами, які приймаються один або два рази на добу. Тому нефторовані хінолони не знайшли застосування при терапії хронічного уретро-простатита.

Фторхінолони II покоління (норфлуксацин, офлуксацин, пефлуксацин, ципрофлуксацин) відрізняються широким спектром антимікробної дії, високою бактерицидною активністю та гарною фармакокінетикою. Препарати цієї групи в даний час набули найбільше поширення при терапії ХВПУГТ.

Фторхінолони активні відносно ряду грампозитивних: аеробних бактерій

(*Staphylococcus* spp.), більшості штамів грамнегативних, у тому числі основних збудників ХВПУГТ - *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. і ін. Фторхінолони III та особливо IV поколінь (моксифлоксацин) більш активні, ніж препарати II покоління, відносно внутрішньоклітинних мікроорганізмів, імовірних збудників ХВПУГТ (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.) і анаеробних бактерій (моксифлоксацин). У різному ступені до фторхінолонів чутливі ентерококки, *Corynebacterium* spp., *U.urealyticum*. З препаратів III-IV покоління для лікування ХВПУГТ використовується переважно левофлоксацин.

Фторхінолони не можна розглядати як однорідну групу препаратів як з мікробіологічної, так і фармакокінетичної точок зору. При терапії хронічного простатиту вирішальне значення має не тільки мікробіологічна активність, але й здатність проникати в секрет передміхурової залози. Наприклад, при прийомі рівних доз (0,2 г) офлоксацина, левофлоксацина, норфлоксацина, ципрофлоксацина, ломефлоксацина й спарфлоксацина найбільш високі концентрації відзначені при прийомі офлоксацина й левофлоксацина. Концентрації в крові ципрофлоксацину, що є еталонним фторхінолоном II покоління (0,15 мкг/мол), і фторхінолону III покоління левофлоксацину (1,02 мкг/мол) відрізняються, тому в секреті передміхурової залози їхні концентрації розрізняються в 6-7 разів.

Таблиця 14

Порівняння активності й токсичності стереоізомерів офлоксацину

Показник	ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Лівообертальний)	ОФЛОКСАЦИН (Правообертальний)
АБ активність	+++	+
Токсичність	+	++
Протисудомна активність	+	+++
Фототоксичність	+	++
Генотоксичність	+	++
Інгібіція топоізомерази II ссавців	+	+++

Незважаючи на наявність у офлоксацину потенційних фармакокінетичних переваг для терапії ХВПУГТ, цей препарат практично втратив своє значення після впровадження в клінічну практику його лівообертального ізомеру

(левофлоксаци

ну). Офлоксацин (правообертальний ізомер) поступається за своєю активністю та безпекою левофлоксацину (Таблиця 14).

Фторхінолони не можна застосовувати з лікарськими засобами, що містять полівалентні катіони металів (Al^{++} , Ca^{+++} , Fe^{++} , Mg^{++} , Zn^{++}), що може привести до зниження всмоктування антибіотика. Тому що ці катіони входять до складу препаратів заліза, антацидів, мультимінеральних домішок, їх не можна сполучати із фторхінолонами. Інтервал між прийомом фторхінолонів й катіонвміщуючих лікарських засобів повинен бути не менш 2 годин.

У даний час опубліковано кілька клінічних досліджень, що порівнюють бактеріологічну ефективність фторхінолонів при хронічному простатиті. Норфлорксацин, офлорксацин і ципрофлорксацин забезпечують бактеріологічну ерадикацію в 60 - 86% випадків (Таблиця 15).

Таблиця 15

**Фторхінолони в лікуванні ХВПУГТ із катамнестичним періодом
не менш 6 місяців**

Хінолон	Денна доза, м	Тривалість терапії, дні	Кількість пацієнтів, п	Бактеріологічна ерадикація, %	Спостереження в катамнезі, міс
Норфлорксацин	0,8	28	14	64	6
Норфлорксацин	0,4-0,8	174	42	60	8
Офлорксацин	0,4	14	21	67	12
Ципрофлорксацин	1,0	14	15	60	12
Ципрофлорксацин	1,0	28	16	63	21-36
Ципрофлорксацин	1,0	60-150	7	86	12
Ципрофлорксацин	1,0	28	34	76	6
Ципрофлорксацин	1,0	28	78	72	6
Ломефлорксацин	0,4	28	75	63	6

**ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ АНТИБІОТИКІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ХВПУГТ У
ЧОЛОВІКІВ**

Відповідно до концепції медицини, заснованої на доказах, оптимальною підставою для прийняття рішень про лікарську терапію є дані систематичних оглядів, метааналізів і рандомізованих клінічних досліджень.

Тому на сьогоднішній день не представляється можливим розробити рекомендації з лікування ХВПУГТ, засновані на суворій доказовій базі. Спроби використати для розробки рекомендацій нерандомізовані й неконтрольовані дослідження обмежені їх низькою методологічною якістю, малим числом пацієнтів, використанням нестандартних критеріїв діагностики.(табл.16)

Таблиця 16

Класифікація практичних рекомендацій з позицій доказової медицини

Джерело відомостей (доказів) для рекомендацій	
Позначення	Характеристика
Ia	Доказів, отриманих за допомогою метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень
Ib	Доказів, отриманих як мінімум в одному рандомізованому контрольованому дослідженні
IIa	Доказів, отриманих як мінімум в одному добре спланованому контрольованому дослідженні без рандомізації
IIb	Доказів, отриманих як мінімум в одному добре спланованому неконтрольованому дослідженні
III	Доказів, отриманих в добре спланованому неекспериментальному описовому дослідженні
IV	Доказу, отриманому при аналізі думок групи експертів або авторитетних фахівців
Переконливість рекомендацій	
A	Для створення рекомендацій використовується принаймні одне рандомізоване контрольоване дослідження, що лежить в основі специфічних рекомендацій
B	Для створення рекомендацій використовується принаймні одне добре сплановане нерандомізоване дослідження
C	Для створення рекомендацій використовується думка групи експертів або авторитетних фахівців.

Таким чином, сучасні рекомендації засновані на доступних дослідженнях у сполученні з думкою «експертів». У літературі існує велика кількість класифікацій практичних рекомендацій з рівня їхньої доказовості й переконливості. При розробці рекомендацій з терапії ХВПУГТ використовувалась класифікація, наведена в таблиці 16. Рівень доказовості для режимів терапії, що рекомендують, становить IIb-IV.

Синтез експериментальних даних і думок експертів знайшли відбиття в

наці-

ональних рекомендаціях з терапії хронічного простатиту різних країн. Найбільш зручними рекомендаціями, розробленими з урахуванням градацій рівнів доказовості, є національні рекомендації з ведення пацієнтів із хронічним простатитом, розроблені двома британськими медичними професійними суспільствами - Асоціацією по сечостатевих захворюваннях (Аоим) і Медичним суспільством по вивченню венеричних захворювань (МБЗУБ). Ці рекомендації розроблені в 1999 р. і переглянуті в 2002 р.

На сьогоднішній день препаратами вибору є фторхінолони (норфлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин). Встановлено, що застосування фторхінолонів дозволяє досягти більш високої частоти лікування, чим застосування інших груп антибіотиків. У пацієнтів з алергією на фторхінолони рекомендують застосовувати доксициклін (таблиця 17). Препаратом другої лінії є ко-тримоксазол, який можна використати у випадку наявності протипоказань до призначення фторхинолонів і доксицикліну.

Таблиця 17

Антимікробні препарати для терапії хронічного простатиту

Препарат	Разова доза, м	Кратність, доба	Тривалість, дні
Препарати вибору			
Ципрофлоксацин	0,5	2	28
Офлоксацин	0,2	2	28
Норфлоксацин	0,4	2	28
Левовфлоксацин	0,5	1	28
Альтернативний препарат			
Доксицикліну моногідрат	0,2	1	28
Препарат другої лінії			
Ко-тримоксазол	0,96	2	28

ТРИВАЛІСТЬ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХВПУГТ У ЧОЛОВІКІВ

Загальновизнано, що антибактеріальна терапія ХВПУГТ вимагає тривалого часу, причому, на відміну від сформованої в нашій країні практики, терапія проводиться, як правило, одним препаратом. Традиція зміни антибіотиків кожні 7-10 днів не має наукових обґрунтувань й у більшості клінічних ситуацій є неприйнятною.

Рекомендації із тривалості терапії при ХВПУГТ, що існують у літературі, варіюють від 4 тижнів до 5 місяців і більше. У деяких дослідженнях антибіотики для терапії хронічного уретропростатиту призначалися до 90 днів, однак: поки не існує доказів переваги курсів лікування тривалістю більше 28 днів. Тому оптимальним на сьогоднішній день вважають 28-денний курс лікування .

При тривалій, багатотижневій терапії на перший план часто: виступає проблема комплаєнтності (прихильності пацієнта до лікування). Тому особливої уваги заслуговують лікарські засоби, призначені для прийому один раз у добу, до них ставляться нові фторхінолони, такі, як левофлоксацин, і інші.

МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХВПУГТ У ЧОЛОВІКІВ

На відміну від ряду інших інфекцій, таких, наприклад, як неускладнені інфекції сечовивідних шляхів, антибактеріальна терапія хронічного уретропростатиту ефективна лише в 60-80%. Основні фактори неефективності антибактеріальної терапії ХВПУГТ можна умовно згрупувати у фактори фармакологічні, мікробіологічні й обумовлені пацієнтом. Найбільш об'єктивною причиною низької ефективності антибактеріальної терапії хронічного уретропростатиту є неадекватний вибір препарату, дози або тривалості терапії.

Основні фактори неефективності антибактеріальної терапії при ХВПУГТ у чоловіків

Фактори препарату

- Неактивний препарат
- Недостатня тривалість терапії
- Наявність лікарських та/або харчових взаємодій

Фактори збудника

- Наявність атипичних і важкокультивуємих мікроорганізмів
- Наявність резистентних збудників
- Персистенція збудника в мікроабсцесах
- Наявність біоплівки

Фактори пацієнта

- Простатолітиаз
- Низька комплаєнтність

Фармакоепідеміологічний аналіз фармакотерапії ХВПУГТ у чоловіків показав, що середня тривалість призначення антибіотика становить $13,0 \pm 6,3$ днів, що істотно, та рекомендує скорочення тривалості. Що стосується вибору препарату, то в 32,3% випадків використалися антибіотики, застосування яких не відповідає сучасним рекомендаціям.

Проте адекватний вибір антибіотика й тривалості лікування не завжди гарантує високу ефективність терапії. Необхідно приймати в увагу можливі лікарські й харчові взаємодії, які описані при характеристиці окремих препаратів.

Однією з важливих вимог проведення тривалої терапії в амбулаторних умовах, у тому числі й терапії при ХВПУГТ антибіотиками, є умова високої комплаєнтності (прихильності) пацієнта до призначеного лікування. Відомо, що застосування препаратів з високою кратністю прийому різко знижує комплаєнтність. Тому виправдано використання препаратів, призначуваних 1 раз у добу, наприклад, левофлоксацину, доксицикліну моногідрату. Таким чином, уроандрологія, та й вся медицина в цілому, вступила в XXI століття з невирішеною проблемою адекватної антибіотикотерапії хронічних запальних процесів уrogenітального тракту в чоловіків.

Тільки широкомасштабні рандомізовані клінічні дослідження із застосуванням плацебо дозволять оцінити, яке місце повинні займати антибіотики в терапії цієї патології, що доставляє стільки страждань.

ГЛАВА 6. НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ АНТИБІОТИКІВ

Антимікробні препарати являють собою одну з найцінніших фармакологічних груп лікарських засобів, які діють на причину захворювання, а не на наслідок.

При нерозумному (нераціональному) використанні антимікробних препаратів людство може втратити цю групу лікарських засобів. Так, сьогодні вже відомо мінімум три мікроорганізми (синьогнійна паличка, золотавий стафілокок, ентерокок), які здатні виробляти стійкість (резистентність) абсолютно до будь-яких антимікробних препаратів та їхніх комбінацій. У цей час у запасі в клініцистів є цілий ряд антимікробних препаратів (глікопептиди, оксазолідинони, гліцилцикліни), що проявляють високу активність стосовно грампозитивних мікроорганізмів. У той же час, за останні сім-десять років не створено жодного антимікробного препарату, надійного у відношенні грамнегативних бактерій, зокрема, стосовно синьогнійної палички. Пошуки тривають. Тому клініцистам необхідно розумно використати відомі антимікробні препарати, стежити за новинками протиінфекційних можливостей, пам'ятаючи про основні принципи раціональної антибіотикотерапії

Ускладнення антибіотикотерапії

- Алергічні реакції
- Токсична дія антибіотиків
- Побічні реакції, обумовлені безпосередньою фармакодинамічною дією антибіотиків

Алергічні реакції

Під алергією розуміють змінену реакцію організму на дію чужорідних речовин, що виникає після попереднього контакту з ними або внаслідок високої спадкоємної чутливості організму (Cooke, 1935). Алергійні реакції не пов'язані з фармакологічними властивостями ліків і виникають тільки в людей з підвищеною чутливістю (частіше сенсibilізованих).

В імунній реакції організму на будь-який антиген виділяють фазу сенсibilізації (підготовчу) і фазу прояву.

Алергія розвивається поступально:

1. виникнення антитіл у відповідь на антигенну стимуляцію;
2. утворення комплексу антиген-антитіло в тканинах, що викликає бурхливе звільнення біологічно активних речовин - гістаміну, гепарину, серотоніну;
3. дія цих речовин на судини, бронхи, нервову систему. Стадії I й III неспецифічні й однотипні при впливі будь-якого подразника (антигену). Цим пояснюється стереотипність алергічної реакції, інтенсивність і тривалість яких залежить від локалізації реакції й імунних можливостей організму.

Антигенні властивості антибіотиків пояснюються тим, що вони є тобто неповними антигенами-гаптенами (прості хімічні сполуки).

Гаптени здобувають антигенні властивості тільки після зв'язку з білком в організмі. Це здійснюється при зв'язку з розчинними протеїнами в крові або клітинних мембранах. Встановлено, що антитіла до пеніциліну належать до класів IgG, IgM, IgE.

Клінічні прояви алергічних реакцій можуть реалізуватися негайно (це найнебезпечніші реакції) або бути сповільненого типу. Головним пусковим механізмом алергічних реакцій є ушкодження тканин імунологічною реакцією антиген - антитіло. При цьому активуються протеолітичні й ліполітичні ферменти, звільняються гістамин, серотонін й інші біологічно активні речовини. Вони мають особливу дію на апарати нервової системи, викликають посилення проникності судин, спазм гладеньких м'язів бронхів, підвищують гідрофільність волокон пухкої сполучної тканини, сприяючи виникненню великих набряків. Ці патогенетичні механізми надають алергічним реакціям особливе, іноді дуже яскраве забарвлення й визначають складний комплекс клінічних проявів.

Підкреслювали, що алергічні реакції відбивають індивідуальні властивості організму, а не фармакологічні особливості медикаменту. Однак частіше ці реакції виникають при повторних введеннях певних речовин, сенсibilізуючих організм, навіть при введенні мізерно малої кількості (сотих і тисячних часток грама). Стан сенсibilізації може зберігатися багато місяців і років. Сенсibilізація може бути обумовлена й подібними по будові хімічними

речовинами (“перехресна сенсibiliзація”). Прикладом є перехресна сенсibiliзація сульфаниламидами, стрептоміцином і пеніциліном. Цим феноменом пояснюються випадки виникнення важких алергічних реакцій і навіть анафілактичного шоку при першому (одноразовому) введенні пеніциліну. У цей час встановлено, що в розвитку алергійних реакцій на медикаменти має значення індивідуальна схильність, що звичайно є сімейним - алергічна конституція.

Типи алергічних реакцій.

Анафілактичний шок

Анафілактичний шок є найбільш грізним ускладненням, що вимагає швидкої діагностики й негайних лікувальних мір. Як правило, він розвивається дуже швидко. Йому можуть передувати продромальні явища: сверблячка, кропивниця, ангіоневротичний набряк.

Основними симптомами анафілактичного шоку є: падіння кров'яного тиску аж до колапсу з тахікардією або брадикардією, втрата свідомості, набряк обличчя й слизових оболонок, кропив'янка, рідко блювота й пронос. При важких формах спостерігаються кишкові кровотечі, диспное, набряк мозку, поразки печінки, коматозний стан. Схильність організму до розвитку шоку більше виражена у хворих, що страждали колись різними алергічними захворюваннями (бронхіальна астма, сінна лихоманка й т.д.).

Смерть від анафілактичного шоку може наступати в перші хвилини й години після введення антибіотика. Однак наводять випадки, коли хворі вмирали через кілька днів або тижнів після закінчення лікування.

Синдром сироваткової хвороби.

До важких, іноді необоротних або важко подоланих реакцій генералізованого характеру належить так звана сироваткова хвороба, що проявляється різними шкірними реакціями, ангіоневротичним набряком, болями в суглобах, артралгіями, підвищенням температури, еозинофілією крові, збільшенням селезінки й лімфатичних вузлів. Найбільш раннім симптомом є набрякання лімфатичних вузлів, іноді в сполученні з запально-некротичною

реакцією в місці введення (феномен Артюса-Сахарова). У більшості випадків при припиненні антибіотикотерапії синдром сироваткової хвороби зникає без спеціального лікування. У затяжних випадках показана десенсибілізуюча терапія, застосування антигістамінних і гормональних препаратів.

Пошкодження шкіри

Пошкодження шкіри й слизових оболонок алергічного характеру можуть носити різний характер.

Висип – макульозний, плямисті рожеоли, плямисто-папульозний, крупноточковий плямистий (по типу скарлатини) – частіше з'являється при введенні пеніциліну хворим з підвищеною чутливістю або раніше сенсибілізованим. Ці реакції легко переборні й зникають після скасування антибіотика й призначенні дезалергізуючих засобів (димедрол, піпольфен, хлорид кальцію). Однак у рідких випадках реакції з боку шкіри й слизових оболонок бувають дуже вираженими, і потрібне тривале лікування із застосуванням активних і сильнодіючих дезалергізуючих засобів. Найбільше ефективно введення преднізолону, триамцинолону, дексаметазону й ін. - у дозах, що залежать від важкості виниклої алергічної реакції.

Дерматити: еритематозний, уртикарний або бульозний висип (ексфоліативні дерматити, іноді генералізовані). Контактні дерматити найчастіше зустрічаються в робочих антибіотичних виробництвах у медичного персоналу, що мають постійний контакт із антибіотиком (особливо пеніциліном, стрептоміцином, тетрацикліном, левоміцетином, а також з іншими антибіотиками). Контактні дерматити можуть виникати й при нанесенні на шкіру мазей або розчинів, що містять антибіотики, введенні їх внутрішкірно або підшкірно для визначення сенсибілізації до препаратів.

Кропив`янка може спостерігатися як після місцевого, так і після системного (парентерального, усередину) введення антибіотиків та є одним з найчастіших серед алергічних ускладнень антибіотикотерапії (найчастіше при пеніцилінотерапії). Кропив`янка виникає в ранній термін (хвилини, години), а іноді через багато днів і тижнів після введення антибіотика.

Ангіоневротичний набряк (набряк Квинке) носить локалізований характер (набряк губ, повік, обличчя) або розповсюджується на ряд областей (гортань, трахея, легені). Ангіоневротичний набряк може мати самостійне значення або є складовою частиною загальної алергічної реакції на введення антибіотиків.

Фотодерматози – поразка шкіри, що викликають деякі антибактеріальні препарати, що проявляється після впливу сонячного світла.

Визначення чутливості до антибіотиків

Шкірна проба полягає в наступному. На сгинаючу поверхню передпліччя наносять краплю розчину антибіотика, що містить 100-1000 ОД препарату та скарифікують шкіру, як це роблять при пробі Пірке. Якщо через 15 хвилин з'являється почервоніння більше 1 див у діаметрі, реакція оцінюється як слабопозитивна (+), якщо почервоніння й папула - позитивна (++) , якщо множинні папули, везикули, розлита гіперемія - різко позитивна (+++). У випадках різко підвищеної чутливості можлива поява загальної реакції - кропивниця, уртикарний висип по всьому тілу.

Внутрішкірна проба полягає в інтрадермальному введенні розчину антибіотика (200-2000 ОД пеніциліну) в 0,2 мол фізіологічного розчину. Уводиться антибіотик на сгинаючій поверхні передпліччя, на іншій руці на симетричній ділянці вводять 0,2 мол фізіологічного розчину. Поява гіперемії (розмір папули більше 25 мм), набрякості, іноді висипань на місці ін'єкції розцінюється як позитивна проба. Шкірні проби не завжди дають негайну реакцію: вона може виявиться через 24-48 годин.

Токсична дія антибіотиків

Нейротоксичні реакції.

Нейротоксичні прояви виникають після застосування антибіотиків ряду груп і проявляються:

1. поразкою VIII пари черепномозкових нервів (мономіцин, канаміцин, неоміцин, стрептоміцин, флориміцин, ристоміцин);
2. дією на вестибулярний апарат (стрептоміцин, флориміцин, канаміцин, неоміцин, гентаміцин). Токсична дія стрептоміцину та інших

аміноглікозидів на VIII пару черепних нервів виражається у втраті слуху та вестибулярних розладах. У характері поразок органа слуху є різниця між стрептоміцином і неоміцином. При лікуванні стрептоміцином ці реакції бувають здебільшого тимчасовими (в окремих

випадках може виявитися стійка та прогресуюча поразка VIII пари черепномозкових нервів). Багато хворих туберкульозом здатні переносити без ускладнень ін'єкції стрептоміцину протягом декількох місяців. Неоміцин викликає ускладнення значно частіше, у більше вираженій і стійкій ступіні. Вони можуть виникнути вже після 7 - 10 денного застосування цього препарату. З огляду на даний факт, неоміцин можна застосовувати тільки місцево й усередину;

3. поразкою зорового нерва (стрептоміцин, левоміцетин, циклосерин, поліміксин);

4. розвитком поліневриту (стрептоміцин, поліміксин, амфотерицин В, циклосерин);

5. виникненням парестезії, головних болів, запаморочень, атаксії (поліміксин, стрептоміцин, циклосерин, амфотерицин В);

6. розвитком різних поразок центральної нервової системи (циклосерин, поліміксин, гризеофульвін, амфотерицин В, пеніцилін, стрептоміцин);

7. виникненням нервово-м'язової блокади (аміноглікозиди, поліміксин);

8. прямою токсичною дією при інтратебальному введенні, що проявляється у вигляді галюцинацій, епілептиформних випадків, судом окремих груп м'язів і загальній гіпертензії мускулатури (пеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін, левоміцетин і ряд інших антибіотиків). Нейротоксичні реакції можуть спостерігатися при призначенні великих доз бензилпеніциліну (внутрішньовенно більше 40 000 000 ОД на добу).

Нефротоксичні реакції можуть супроводжувати лікування поліміксином, амфотерицином В, неоміцином, мономіцином, канаміцином, гентаміцином, сизоміцином, тобраміцином, стрептоміцином, цефалоридином, гризеофульвіном, ристоміцином, сульфонамідами.

Хворі з порушенням видільної функції нирок особливо чутливі до нефротоксичної дії ліків, що пов'язане з їхньою кумуляцією й створенням високих концентрацій у крові внаслідок порушення виведення. При порушенні функції виділення нирок нефротоксичність багатьох препаратів підсилюється з одночасним поширен-

ням токсичної дії на печінку. У цих випадках треба призначати препарати з менш вираженою нефротоксичною дією й у першу чергу пеніциліни та цефалоспорини.

Пеніциліни - природні і їхні напівсинтетичні похідні навіть у великих дозах відносно малотоксичні.

Цефалоспорини. Нефротоксичні реакції найбільш часто спостерігаються при застосуванні «старих» цефалоспоринів: цефалотина й цефалоридина (останній з більшою частотою). При застосуванні цефалоридина в більших дозах описані важкі поразки ниркових каналців (аж до некрозу). Частота виникнення та тяжкість прояву нефротоксичності зростає при комбінації цефалоспоринів з аміноглікозидами. Для цефалоспоринів I та III поколінь (цефазодин, цефамандол, цефокситин, цефуроксим й ін.) ці реакції менш хараткрені.

Аміноглікозиди. Нефротоксичність є одним із проявів побічної дії даної групи антибіотиків. Серед аміноглікозидів, що найбільш часто застосовують парентерально, ефективними препаратами є канамицин і гентаміцин й інші нові аміноглікозиди (тобрамицин, сизимицин, амікацин). При тривалому лікуванні цими препаратами або у дозах, що перевищують звичайну добову, можуть спостерігатися поразки проксимальних відділів каналців, що клінічно виражається в зниженні клубочкової фільтрації, появі альбумінурії, мікрогематурії, ензимурії. Застосування цих антибіотиків при нирковій недостатності вимагає більшої обережності. При призначенні аміноглікозидів необхідно постійно стежити за функцією нирок і вибирати оптимальну добову дозу антибіотиків за критерієм як ефективності, так і нешкідливості.

Поліміксини володіють нефротоксичною дією, однак при нормальній функції нирок і дотриманні обережності у виборі доз ці явища можуть бути зведені до мінімуму.

Ристоміцин, віоміцин (флориміцин) відносяться до потенційно нефротоксичних речовин. Ці препарати варто застосовувати тільки в тих

випадках, коли інші менш токсичні антибіотики не дають терапевтичного ефекту.

Тетрацикліни не мають прямої нефротоксичної дії, однак, у хворих при нирковій недостатності може підвищуватися рівень сечовини в крові. При вираженій

нирковій недостатності тетрацикліни можуть викликати азотемію, ацидоз, блювоту. При застосуванні препаратів тетрациклінів з минулим терміном придатності, у яких утримуються продукти деградації - ангідротетрациклін й епіангідротетрациклін, можливий розвиток синдрому Фанконі (нудота, рвота альбумінурія, ацидоз, глюкозурія, аміноацидурія). При цьому спостерігаються дегенеративні зміни в дистальних відділах ниркових канальців; клубочки залишаються інтактними. Прояви звичайно носять оборотний характер.

Гепатотоксичні реакції. Багато антибіотиків накопичуються у великих концентраціях у жовчі (тетрацикліни, еритроміцин, рифампіцин) і можуть викликати поразки печінки.

Описано гепатити, пов'язані із прямою токсичною або токсично-алергічною дією сульфонамідів. Тому що печінка має детоксикуючу функцію, а нирки - видільну, часто обоє ці органа можуть бути одночасним об'єктом побічної дії препаратів. При будь-яких порушеннях функції цих систем треба мати на увазі можливість розвитку токсичних побічних явищ. Відповідно з цим лікар повинен уважно стежити за розвитком даних симптомів і вибрати менш токсичний засіб, знижувати дозу або уникати призначення препаратів стрептоміцину.

Апластичні анемії при використанні левоміцетину. Лейкопенія з агранулоцитозом описана при лікуванні левоміцетином, ристоміцином, гризеофульвіном, тромбоцитопенія - при застосуванні ристоміцину, левоміцетину, рифампіцину. Як правило, кровотворення відновлюється після припинення лікування. Важкі поразки кісткового мозку спостерігаються при лікуванні левоміцетином, особливо при його тривалому застосуванні.

У розвитку агранулоцитоза та гіпоплазії кровотворення не можна виключити роль аутоімунних механізмів або зниження стійкості кліток крові до

лікарських речовин внаслідок дефіциту ферментів (по типу розвитку деяких гемолітичних анемії, наприклад, лікарська гемоглобінурія та ін.). З огляду на велику рідкість гіпоплазії кровотворення при лікуванні антибіотиками, деякі автори порушують питання про те, що це ускладнення виникає в осіб, що вже мають генетичний дефект кістко-

во-мозкового кровотворення. Антибіотики при цьому можуть відігравати роль поштовху в реалізації процесу.

З найбільшою частотою важкі ураження кровотворення (апластична анемія) виникають під впливом левоміцетину. Анемія може носити гіпопластичний або апластичний характер із тромбоцитопенією та агранулоцитозом, що приводить до летальних результатів. Виходячи з можливості таких важких явищ, показання до застосування левоміцетину варто строго обмежити і препарат застосовувати лише під контролем лікаря, у стаціонарі, у випадках, коли не можна призначати інші, менш токсичні речовини.

Ембріотоксична дія антибіотиків - побічна дія препаратів на плід, пов'язана з їхнім проникненням через плацентарний бар'єр. Описані випадки поразки слуху в немовлят при лікуванні вагітних стрептоміцином, слуху й нирок, при лікуванні неоміцином і канаміцином. Під дією тетрацикліну при призначенні його вагітним можуть виникати пігментація зубів та ушкодження зубної емалі, підвищена схильність до карієсу в дітей. Описаний вплив на ріст кісток плода (уповільнення скелетоутворення) при введенні вагітним великих доз тетрациклінів. У зв'язку з можливістю токсичної дії на плід за 3-6 тижнів до пологів протипоказане застосування левоміцетину, тетрацикліну, стрептоміцину, і інших препаратів.

Побічні реакції, пов'язані з біологічною дією антибіотиків

У цю групу входять обумовлені біологічною дією антибіотиків суперінфекції та внутрішньо лікарняні інфекції, а також побічні явища, пов'язані з порушенням складу так званої нормальної мікрофлори організму хворого (дисбактеріоз), реакцією бактеріолізу (Яриша-Герксгеймера).

Суперінфекції можуть носити як ендогенний, так й екзогенний характер. У процесі антибіотикотерапії, що забезпечує лікування головного процесу, одночасно пригнічується чутлива до призначуваних препаратів нормальна мікрофлора. Багато апатогенних або умовно патогенних мікроорганізмів починають посилено розмножуватися, і можуть стати джерелом нового захворювання (ендогенна суперінфекція).

Ендогенні суперінфекції можуть бути викликані різними мікроорганізмами - стафілококами, синьогнійною паличкою, протеем, ентеробактером, сераціями, кишковою паличкою, анаеробами, патогенними грибами й ін., природно-нечутливими до даного антибіотика або набувшими стійкість у процесі антибіотикотерапії.

Форми впливу суперінфекцій можуть бути різними: менінгіти, абсцеси мозку (внаслідок ендокардиту й сепсису), поразки сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів, дихальних шляхів, Лор-органів, слизових оболонок і шкірних покривів, очей й т.д.

Екзогенна суперінфекція (у результаті вторинного інфікування) може бути обумовлена тим же видом мікроорганізму, що викликає основний патологічний процес, але з іншим ступенем чутливості до антибіотиків, а також новим видом порушення. Це явище спостерігається при лікуванні дифтерії, пневмонії, туберкульозу, скарлатини й може служити джерелом нових ускладнень у даного хворого. Екзогенна інфекція передається повітряним шляхом або шляхом безпосереднього контакту. Джерелом інфекції служать носоглотка хворих і персоналу, повітря приміщень, медичні інструменти й т.д.

Кандидози. До цієї суперінфекції належать захворювання, викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida*. Антибіотикотерапія (особливе застосування препаратів широкого спектра дії) порушує звичайні співвідношення між різними представниками нормальної мікрофлори (пригнічення росту бактерій і посилене розмноження дріжджеподібних грибів) і сприяє активації *Candida* й їх розповсюдженню в ослаблених хворих.

Відповідно до класифікації А.Н. Аравійського виділяють наступні основні форми кандидозів:

А. Кандидози зовнішніх покривів: поразки шкіри, поразки придатків шкіри (нігтів й колонігтьових валиків, волосистої частини голови); поразки слизової оболонки (порожнини рота й слизових оболонок зовнішніх статевих органів).

Б. Вісцеральні, системні кандидози: дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, м'язової системи, кісткової системи, серцево-

судинної системи, нервової системи; Лор-органів, органа зору, системні захворювання органів, септикопиемічні форми з поразкою багатьох органів.

В. Поширені й локалізовані левуриди.

М. Кандидозні ускладнення.

У свою чергу вісцеральні кандидози підрозділяються на наступні групи (А.М. Ариєвич):

1. первинні кандидози;
2. вторинні кандидози (суперінфекції);
3. термінальні кандидози, що виникають у хронічних і виснажених хворих.

Кандидози найчастіше зустрічаються у немовлят, що не володіють досить розвиненими захисними реакціями, а також у різко послаблених хворих із глибокими порушеннями обміну речовин.

Необхідно відзначити, що висів *Candida* зі слизових оболонок, з мокротиння, калу, сечі спостерігається й у нормі, без зв'язку із застосуванням антибіотиків. У термінальних стадіях захворювання в різко послаблених хворих основною хворобою осіб може відбутися генералізована інвазія *Candida* з поразкою внутрішніх органів і без втручання антибіотиків. Імовірність кандидасепсиса при лікуванні антибіотиками у процентному відношенні невелика. Однак перебільшений жах перед можливими кандидозами приводить у деяких лікувальних установах до відмови від обмеження антибіотичної терапії навіть у тих випадках, коли вона є обов'язково необхідною за життєвими показаннями до масивного застосування антибіотиків.

Місцеві кандидози, поверхневі поразки слизових оболонок не становлять небезпеки й звичайно не повинні бути сигналом для припинення

антибіотичного лікування. Тим часом у ряді випадків при явному терапевтичному ефекті від застосованого антибіотика необґрунтовано скасовують його з появою на слизуватій оболонці порожнини рота у хворого молочниці (білого нальоту) або окремих кандидозних елементів.

Скасування антибіотиків широкого спектра дії й заміна їх іншими, з більше вузькою спрямованістю дії, відповідно до етіології захворювання, введення нистатину або леворину в комплексі з вітамінами повністю виліковують хворих від місцевих кандидозів.

Разом з тим необхідно дотримувати розумну обережність як у клінічному, так й у лабораторному плані. Необхідно всіляко усувати фактори, що сприяють розвитку кандидозів, поліпшувати харчування й вітамінний баланс хворих, активізувати захисні механізми. При необхідності варто приймати такі міри, як терапія стероїдами та гемотрансфузія, енергійно лікувати основне захворювання, ретельно спостерігати за станом слизових оболонок. Швидке розповсюдження уражень слизових оболонок і шкіри, наростання кількості *Candida* у посівах зішкрібів зі слизуватих, сечі, мокротиння й калу є сигналами можливості розвитку важких кандидозних уражень. У таких випадках при рішенні питання про подальше продовження антибіотикотерапії варто підходити до хворого строго індивідуально, оцінюючи стан основного процесу. При перших ознаках генералізації грибкової інфекції (виявлення міцелію при мікроскопії нативних препаратів сечі, мокротиння ексудатів порожнин та ін., наростання міцеліальних і клітинних елементів при повторних обстеженнях, поява клінічних симптомів кандидозного сепсису або ураження вісцеральних органів) введення антибактеріальних антибіотиків негайно припиняють і проводять лікування протигрибковими препаратами. Лікування кандидозів є складним завданням, хоча звичайно вони піддаються зворотньому розвитку після скасування антибіотиків.

Реакція бактеріолізу, реакція Яриша-Герксгеймера («терапевтичний шок»). При антибіотикотерапії деяких інфекцій можливі своєрідні реакції із звільненням великої кількості ендотоксинів. Ці явища

спостерігаються звичайно на початку антибіотикотерапії при введенні великих доз бактерицидних і бактеріостатичних антибіотиків. Вони розвиваються швидко, починаються із ознобу, лихоманки, тахікардії, заливного поту, можлива діарея. У важких випадках відзначаються зниження температури, колапс, втрата свідомості, олігурія, анурія, при відсутності ліку

вання може наступити летальний результат. Симптоми реакції бактеріолізу нагадують явища, які спостерігаються при ендотоксичному, а також гемотрансфузійному шоці.

Утворення ендотоксинів характерно для наступних збудників інфекційних захворювань: сальмонел, шигел, бруцел, кишкової палички, синьогнійної палички, протей, збудника коклюшу, пастерел, спірохет, мікобактерій.

Прояви реакції бактеріолізу різної інтенсивності описані при антибіотикотерапії черевного тифу, коклюшу, сифілісу, бруцельозу, лептоспірозу й ін. Звичайно симптоми інтоксикації з'являються незабаром після введення антибіотика, а їхнє виникнення свідчить про високу чутливість збудника до даного етіотропного засобу.

Запобігти розвитку важких реакцій бактеріолізу в більшості випадків можна при дотриманні режиму антибіотикотерапії, сполученням застосування антибіотиків з антигістамінними препаратами й т.п.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Фармакологія : підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Козак [та ін.]. - Вінниця : Нова книга, 2017. - 784 с.
2. Фармакологія з основами патології : підручник / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, О.О. Нагорна, Н.В. Бухтіярова, О.О. Моргунцова. - Запоріжжя, 2017. – 526 с.
3. Фармакологія : підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. - Вінниця : Нова книга, 2014. - 432 с.
4. Дроговоз С. М. Лікарська токсикологія : підручник-довідник / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман. - Х. : Титул, 2015. - 592 с.
5. Дроговоз С. М. Фармакологія на долонях : навч. посіб.-довід. для студ. вищ. мед. фармац. навч. закл. / С. М. Дроговоз, К. Г. Щокіна ; за ред. С. М. Дроговоз. - Харків : Плеяда, 2015. - 112 с.
6. Дроговоз, С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підруч.-довід. / С. М. Дроговоз. - Харків : ХАІ, 2015. - 480 с.

Додаткова

1. Побічна дія ліків: підручник-довідник / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, В. А. Бутко, В. В. Дроговоз. - Х. : ЦИМ, 2010. - 480 с.
2. Хронофармакологія наочно (хронофармакологія в таблицях і малюнках) / С. М. Дроговоз, С. И. Рапопорт, А. В. Кононенко [та ін.] – Х. : Титул, 2014. - 128 с.
3. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика : Практика дозирования лекарств : монография / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. - М. : Литтерра, 2005. - 288 с.
4. Кольман Я. Наглядная биохимия : пер. с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рем ; под ред. П.Д. Решетова и Т.И. Соркиной. - М. : Мир, 2000. - 469 с.
5. Маргітич В. Сучасні підходи до створення оригінальних лікарських засобів / В. Маргітич, О. Сяркевич // Вісник фармакології та фармації. - 2008. - № 6. - С. 2-7.
6. Молекулярная биология клетки : в 3. т. / Б. Албертс [и др.]. - М. : Мир, 1994. - Т. 2 / пер. Т. Я. Абаимова [и др.] ; ред. пер. Г. П. Георгиев, Ю. С. Ченцов. - [Б. м.] : [б.в.], 1994. - 539 с.
7. Покровська С. В. Інформаційне та патентне забезпечення етапів створення ліків / С. В. Покровська, Л. Д. Лабушевська, С. Л. Шаповаленко // Ліки. - 2006. - № 1-2. - С. 30-33.
8. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике : учеб. пособие / С.Б. Середенин. - М. : МИА, 2004. - 303 с.

9. Сидоренко С. В. Инфекции в интенсивной терапии / С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев. - 2. изд., перераб. и доп. - М. : Бионика, 2003. - 207 с.
10. Страчунский Л. С. Клиническая фармакология антибиотиков : метод. пособие для студентов / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, А. В. Дехнич. - Смоленск : СГМА, 2004. - 127 с.
11. Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия : рук. для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. - М. : Боргес, 2002. - 436 с.
12. Клиническая фармакогенетика : учебное. пособие для студентов медицинских вузов / Д. А. Сычев [и др.] ; под. ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 245 с.
13. Антибактериальная терапия : практ. рук. / В. А. Аковбян и др. ; под ред. Л. С. Страчунского [и др.]. - М., 2000. - 190 с.
14. Чекман І. С. Квантова фармакологія / І. С. Чекман. – Київ : Наукова думка, 2012. - 181 с.
15. Чекман І. С. Нанофармакологія / Й. С. Чекман. - К.: ПВП «Задруга», 2011. - 424 с.
16. Клінічна фармакогенетика / О. О. Яковлева, Н. В. Коновалова, А. І. Косован [та ін.]. - Вінниця : Нова книга, 2011. - 160 с.
17. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy / A. Shang, K. Huwiler-Muntener, L. Nartey [et al.] - Lancet. - 2005. - № 2. - P. 726-32.
18. Pharmacology : textbook / V. M. Bobyrov [et al.]. - 4th. ed. updated. - Vinnytsya : Nova Knyha, 2018. - 552 p.
19. Pardee A. B. Multiple Molecular Levels of Cell Cycle Regulation // J. Cell. Biochem. - 1994. - Vol. 54. - P. 375-378.
20. Pharmacology / ed. R. A. Harvey, P. C. Champe. – 3rd ed. - Walters Kluwer Company, 2006. - 552 p.
21. Woosley R. L. Розробка медичних препаратів й ініціатива FDA по створенню програми критичного шляху / R. L. Woosley, J. Cossman // Провізор. - 2007. - № 16. - С. 30-33.

Інформаційні ресурси:

1. Веб-сайт ДЦФ МОЗ України. - URL www.pharma-center.com.ua.
2. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis(2016 update)[web-page][www/who/int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/](http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/)(Керівництво ВООЗ з лікування туберкульозу з медикаментозною резистентністю. Редакція.2016р.[web-page] <http://tb.ucdc.gov.ua/uploads/files/mdr/ukr.pdf>)

Для нотаток

Для **нотаток**

Підписано до друку 12.03.2019.
Формат 210x148. Папір офсетний. Друк
різографічний. Гарнітура Times.
Ум. друк. арк. 1,75.
Тираж 100 прим. Зам. №1303
Видавництво ПП «Кулик В.В.»
Адреса видавництва та друкарні: 49000,
Дніпро, вул. ім. О. Гончара, буд. 15.