

такі як тетрацикліни, мають тенденцію бути *бактеріостатичними*, тобто перешкоджають росту та розмноженню. Відмінність, однак, не є клінічно значущою, оскільки результат критично залежить від реакції хазяїна на боротьбу зі скомпрометованою популяцією бактерій.

Обговорюючи фармакологію антибактеріальних препаратів, зручно розділити їх на різні групи, з огляду на механізм їх дії.

## АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ ФОЛАТІВ

### СУЛЬФАНІЛАМІДИ

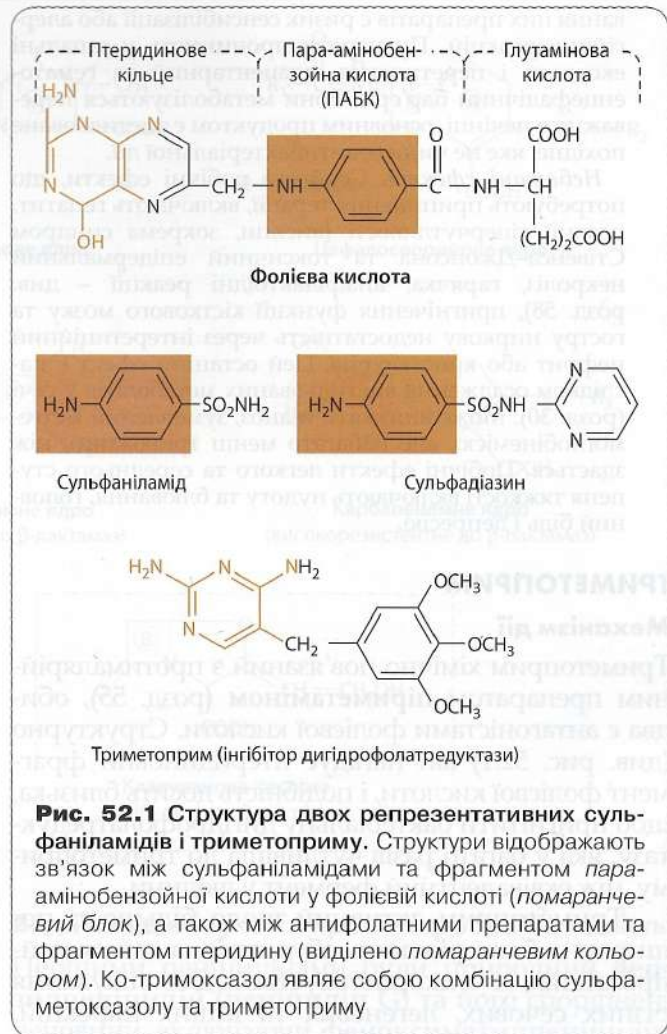
У знаковому відкритті в 1930-х роках, ще до появи пеніциліну, Домагк (Domagk) продемонстрував, що препарат пригнічує бактеріальну інфекцію. Препарат являв собою барвник під назвою **пронтозил**<sup>2</sup>, який виявився неактивним пролікарським засобом, і метаболізувався *in vivo* до активного продукту, **сульфаніламід**у (рис. 52.1). Відтоді було розроблено багато сульфаніламідів, але їх значення зменшилося в умовах зростання резистентності. Єдиними сульфаніламідними препаратами, які все ще широко використовуються як *системні* антибактеріальні засоби, є **сульфаметоксазол** (зазвичай у поєднанні з **триметопримом** (*ко-тримоксазол*)) та **сульфасалазин** (погано всмоктується у травному тракті), що використовується для лікування виразкового коліту й хвороби Крона; див. розд. 27 та 31). **Сульфадіазин** срібла призначають місцево, зокрема для лікування інфікованих опіків. Деякі лікарські засоби з різним клінічним застосуванням (антиагрегантний препарат **прасугрел**, розд. 25, та інгібітор карбоангідази **ацетазоламід**, розд. 30), є сульфаніламидами і поділяють деякі небажані ефекти цього класу.

### Механізм дії

Сульфаніламід є структурним аналогом *пара*-амінобензойної кислоти (ПАБК; див. рис. 52.1), яка є важливим попередником у синтезі фолієвої кислоти, необхідної для синтезу ДНК і РНК у бактеріях (див. розд. 51). Сульфаніламід конкурує з ПАБК за фермент *дигідротероатсинтетазу*, і ефекти сульфаніламідів можна подолати, додавши надлишок ПАБК. Ось чому деякі місцеві анестетики, які є ефірами ПАБК (наприклад **прокаїн**; див. розд. 44), можуть запобігати антибактеріальній дії цих засобів.

Дія сульфаніламідів послаблюється в разі наявності гною або продуктів розпаду тканин,

<sup>2</sup> Домагк (Domagk) помилково вважав, що властивість фарбувати в азобарвників, таких як пронтозил, відповідає за їх антибактеріальну вибірковість. Він використовував червоний барвник пронтозил для лікування своєї маленької дочки від небезпечної для життя стрептококової інфекції. Вона вижила, але залишилася з постійно червоною шкірою – свідченням недостатньої його селективності щодо наявних бактерій.



**Рис. 52.1** Структура двох репрезентативних сульфаніламідів і триметоприму. Структури відображають зв'язок між сульфаніламидами та фрагментом *пара*-амінобензойної кислоти у фолієвій кислоті (помаранчевий блок), а також між антифолатними препаратами та фрагментом птеридину (виділено помаранчевим кольором). *Ко-тримоксазол* являє собою комбінацію сульфаметоксазолу та триметоприму

### Клінічне застосування сульфаніламідів

- У поєднанні з **триметопримом** (*ко-тримоксазол*) при *Pneumocystis carinii* (нині відома як *P. jirovecii*), для лікування токсоплазмозу та нокардіозу.
- У поєднанні з **піриметаміном** при лікуванні малярії, резистентної до лікарських засобів (табл. 55.1), та токсоплазмозу.
- При запальних захворюваннях кишківника: **сульфасалазин** (комбінація сульфадіазин-аміносаліцилат; див. розд. 31).
- При інфікованих опіках (**сульфадіазин** срібла) призначають місцево.

оскільки вони містять тимідин та пурини, які бактерії використовують безпосередньо, минаючи потребу у фолієвій кислоті. Резистентність загалом опосередковується плазмідами (див. розд. 51) і є результатом синтезу бактеріального ферменту, нечутливого до препаратів.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Більшість сульфаніламідів можна вводити перорально і, крім сульфасалазину, вони добре всмоктуються і широко розподіляються в організмі. У разі місцевого застосу-



вання цих препаратів є ризик сенсibiliзації або алергійних реакцій. Препарати проникають у запальні екsudати і перетинають плацентарний та гематоенцефалічний бар'єри. Вони метаболізуються переважно в печінці, основним продуктом є ацетильоване похідне, яке не чинить антибактеріальної дії.

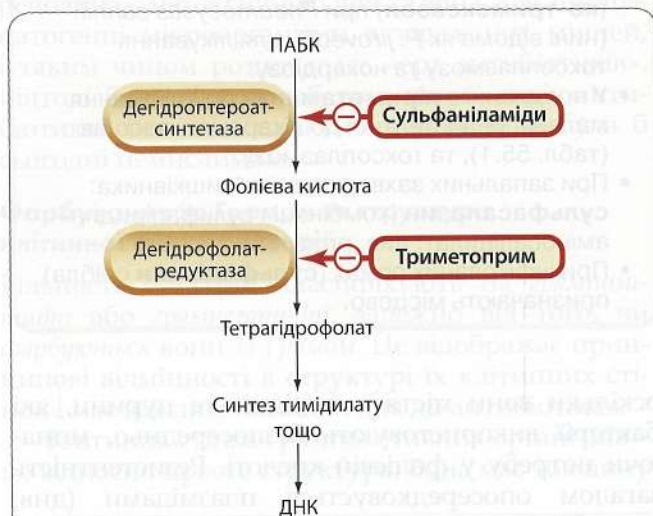
**Небажані ефекти.** Серйозні побічні ефекти, що потребують припинення терапії, включають гепатит, реакції гіперчутливості (висипи, зокрема синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, гарячка, анафілактоїдні реакції – див. розд. 58), пригнічення функції кісткового мозку та гостру ниркову недостатність через інтерстиційний нефрит або кристалурию. Цей останній ефект є наслідком осадження ацетильованих метаболітів у сечі (розд. 30). Може виникати ціаноз, зумовлений метгемоглобінемією, але набагато менш тривожний, ніж здається. Побічні ефекти легкого та середнього ступеня тяжкості включають нудоту та блювання, головний біль і депресію.

## ТРИМЕТОПРИМ

### Механізм дії

Триметоприм хімічно пов'язаний з протималярійним препаратом **піриметаміном** (розд. 55), обидва є антагоністами фолієвої кислоти. Структурно (див. рис. 52.1) він нагадує ітеридиновий фрагмент фолієвої кислоти, і подібність досить близька, щоб пригнітити бактеріальну дигідрофолатредуктазу, яка у багато разів чутливіша до триметоприму, ніж еквівалентний фермент у людини.

Триметоприм активний щодо більшості поширених бактеріальних збудників, а також найпростіших, і використовується для лікування різних сечових, легеневих та інших інфекцій. Іноді його призначають у поєднанні з сульфаметоксазолом у вигляді **ко-тримоксазолу** (див. рис. 52.1). Оскільки сульфаніламід інгібує іншу стадію на тому самому метаболічному шляху бактерій, вони можуть посилювати дію триметоприму (рис. 52.2).



**Рис. 52.2** Дія сульфаніламідів і триметоприму на синтез бактеріальної фолієвої кислоти. Докладніше про синтез тетрагідрофолату див. у розд. 26, а порівняння антифолатних препаратів – у табл. 51.1. ПАБК – пара-амінобензойна кислота

## Протимікробні засоби, що перешкоджають синтезу або дії фолієвої кислоти

- Сульфаніламід бактеріостатичні; вони діють, перешкоджаючи синтезу фолатів і, отже, синтезу нуклеотидів. Небажані ефекти включають кристалурию та гіперчутливість.
- **Триметоприм** дає бактеріостатичний ефект. Він діє, як антагоніст фолієвої кислоти.
- **Ко-тримоксазол** – це суміш **триметоприму** із **сульфаметоксазолом**, що діє на дві мішені на шляху синтезу бактеріальних нуклеотидів.
- **Піриметамін** та **прогуаніл** також є протималярійними засобами (див. розд. 55).

У Великій Британії застосування ко-тримоксазолу зазвичай обмежується лікуванням пневмонії, зумовленої грибовою інфекцією *Pneumocystis carinii* (нині відома як *P. jirovecii*), токсоплазмозу (інфекція, спричинена найпростішими) або нокардіозу (бактеріальна інфекція).

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Триметоприм добре всмоктується перорально і широко розподіляється в тканинах та рідинах організму. Він досягає високої концентрації в легенях і нирках і достатньо високої концентрації в спинномозковій рідині (лікворі). При одночасному застосуванні із сульфаметоксазолом приблизно половина дози кожного виводиться протягом 24 год. Оскільки триметоприм є слабкою основою, його виведення нирками збільшується зі зменшенням рН сечі.

**Небажані ефекти.** Тривале введення триметоприму може спричинити дефіцит фолієвої кислоти з розвитком мегалобластної анемії (див. розд. 26). Інші небажані ефекти включають нудоту, блювання, захворювання крові та висип.

## β-ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ Й ІНШІ АГЕНТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БАКТЕРІАЛЬНУ СТІNKУ АБО СИНТЕЗ МЕМБРАНИ

### ПЕНІЦИЛІНИ

Чудовий антибактеріальний ефект системного пеніциліну в людей був чітко продемонстрований у 1941 р.<sup>3</sup> Невелику кількість пеніциліну, важко видобутого із сирих культур у лабораторіях патологічної школи Dunn в Оксфорді, було введено тяжко хворому поліцейському із сепсисом та множинними абсцесами. Хоча сульфаніламід були доступні, вони не мали б ефекту через наявність гною. Внутрішньовенні ін'єкції пеніциліну вводили кожні 3 год. Всю сечу пацієнта збирали, і щодня основну частину виділе-

<sup>3</sup> За 10 років до того Пейн (Paine), випускник кафедри Сент-Мері, отримав цвіль пеніциліну від Флемінга й успішно використав пеніцилін *місцево* у п'яти пацієнтів з очними інфекціями.



### Протимікробні засоби, що впливають на синтез білка бактерій

- **Тетрацикліни** (наприклад **міноциклін**). Це перорально активні, бактеріостатичні антибіотики широкого спектра дії. Резистентність до них зростає. Часто відзначаються порушення функцій травного тракту. Вони також хелатують кальцій і відкладаються в зростаючій кістці. Вони протипоказані дітям і вагітним.
- **Хлорамфенікол** – пероральний активний бактеріостатичний антибіотик широкого спектра дії. Можливі серйозні токсичні ефекти, включаючи пригнічення функції кісткового мозку та «синдром сірого малюка». Препарат має бути зарезервований для небезпечних для життя інфекцій.
- **Аміноглікозиди** (наприклад **гентаміцин**). Препарати вводять шляхом ін'єкцій. Це бактерицидні антибіотики широкого спектра дії (але з низькою активністю щодо анаеробів, стрептококів і пневмококів). Резистентність до них зростає. Основними побічними ефектами є залежні від дози нефротоксичність та ототоксичність. Необхідно контролювати рівень препарату в сироватці крові. (**Стрептоміцин** – це протитуберкульозний аміноглікозид.)
- **Макроліди** (наприклад **еритроміцин**). Можна вводити перорально та парентерально. Препарати бактерицидні/бактеріостатичні. Антибактеріальний спектр такий самий, як і для пеніциліну. Еритроміцин може зумовити жовтяницю. Новішими засобами є **klarитроміцин** та **азитроміцин**.
- **Лінкозаміди** (наприклад **кліндаміцин**). Можна вводити перорально та парентерально. Можуть спричинити псевдомембранозний коліт.
- **Стрептограміни** (наприклад, **хінупристин/далфопристин**) вводять у вигляді комбінації препаратів шляхом внутрішньовенної інфузії. Значно менш активні при окремому введенні. Активні проти кількох штамів стійких до лікарських препаратів бактерій.
- **Фузидова кислота**. Це антибіотик вузького спектра дії, який пригнічує синтез білка. Він проникає в кістки. Небажані наслідки включають розлади функцій травного тракту.
- **Лінезолід**. Вводять перорально або внутрішньовенно. Активний проти кількох штамів стійких до лікарських засобів бактерій.

помірну бактеріостатичну активність, але поєднано у вигляді внутрішньовенної ін'єкції вони активні проти багатьох грампозитивних бактерій. Цю комбінацію використовують для лікування серйозних інфекцій, зокрема у випадках, якщо інші антибактеріальні засоби не підходять. Наприклад, ця комбінація ефективна проти MRSA та резистентного до ванкоміцину

### Клінічне застосування фторхінолонів

- Ускладнені інфекції сечових шляхів (**норфлораксацин, офлораксацин**).
- Респіраторні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів з муковісцидозом.
- Інвазивний зовнішній отит («злюкисний отит»), спричинений *P. aeruginosa*.
- Хронічний грамнегативний бацилярний остеомиєліт.
- Ліквідація *Salmonella typhi* в носіїв.
- **Гонорея** (**норфлораксацин, офлораксацин**).
- Бактеріальний простатит (**норфлораксацин**).
- **Цервіцит** (**офлораксацин**).
- **Сибірська виразка**.

*Enterococcus faecium*. Наразі їх не використовують у Великій Британії.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Обидва препарати зазнають значного метаболізму в печінці при першому проходженні, тому їх слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії. Період напіввиведення кожної сполуки становить 1–2 год.

**Небажані ефекти** включають запалення та біль у місці інфузії, артралгію, міалгію та нудоту, блювання й діарею. На сьогодні стійкість до хінупристину та далфопристину, здається, не є основною проблемою.

### КЛІНДАМІЦИН

Лінкозамід кліндаміцин активний проти грампозитивних коків, включаючи резистентних до пеніциліну стафілококів та анаеробних бактерій, такі як *Bacteroides* spp. Він діє так само, як і макроліди та хлорамфенікол (розд. 51, рис. 51.4). На додаток до його застосування при інфекціях, спричинених бактеріями *Bacteroides*, препарат призначають для лікування стафілококових інфекцій кісток і суглобів. Його також застосовують місцево як очні краплі, при стафілококовому кон'юнктивіті та як протипротозойний препарат (див. розд. 55).

▼ **Небажані ефекти** полягають переважно у порушеннях роботи травного тракту, починаючи від антибіотикасоційованої діареї та завершуючи потенційно смертельним псевдомембранозним колітом, спричиненим токсинуотворювальним *C. difficile*<sup>6</sup>.

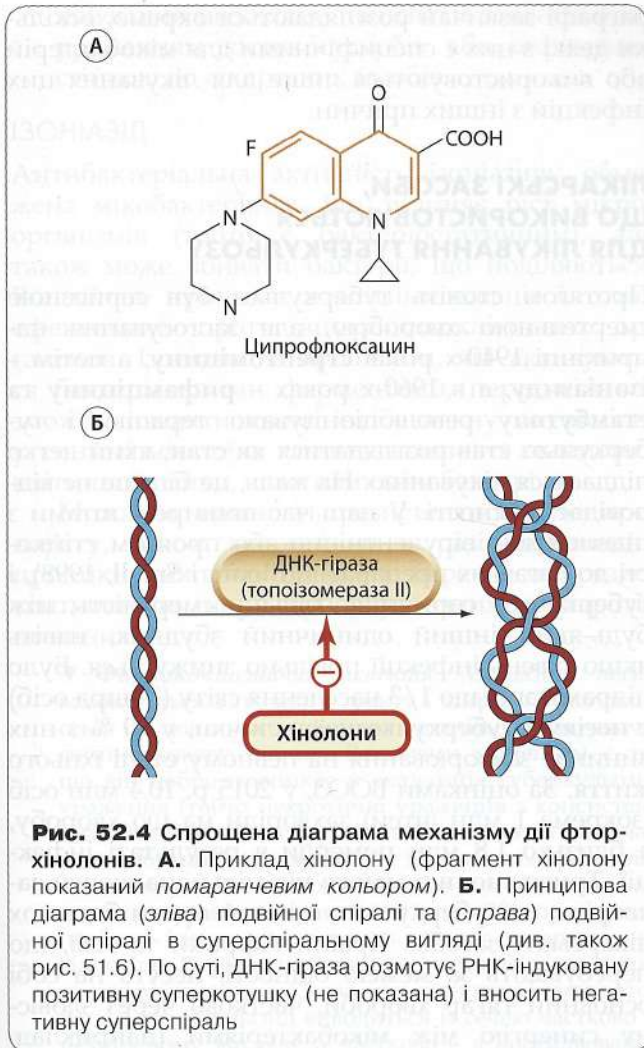
### ПРОТИМІКРОБНІ АГЕНТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТОПОІЗОМЕРАЗУ

#### ХІНОЛОНИ

До складу хінолонів входять засоби широкого спектра дії – **ципрофлораксацин, левофлораксацин, офлораксацин, норфлораксацин та моксифлораксацин**.

<sup>6</sup> Його також можуть спричинити пеніциліни широкого спектра дії та цефалоспорины.





**Рис. 52.4** Спрощена діаграма механізму дії фторхінолонів. **А.** Приклад хінолону (фрагмент хінолону показаний помаранчевим кольором). **Б.** Принципова діаграма (зліва) подвійної спіралі та (справа) подвійної спіралі в суперспіральному вигляді (див. також рис. 51.6). По суті, ДНК-гіраза розмотує РНК-індуковану позитивну суперкотушку (не показана) і вносить негативну суперспіраль

цин, а також налідиксова кислота – препарат вузького спектра дії, що застосовується при інфекціях сечових шляхів. Більшість із них фторовані (фторхінолони). Ці агенти інгібують топоізомераза II (бактеріальну ДНК-гіразу) – фермент, який виробляє негативну суперспіраль у ДНК і таким чином дозволяє транскрипцію або реплікацію (рис. 52.4).

#### Антибактеріальний спектр та клінічне застосування

Найчастіше застосовують ципрофлоксацин, який є типовим для групи. Це антибіотик широкого спектра дії, ефективний як проти грампозитивних, так і грамнегативних організмів, включаючи ентеробактерії (ентеробактеріальні грамнегативні палички), багатьох організмів, стійких до пеніцилінів, цефалоспоринів та аміноглікозидів, та проти *H. influenzae*, що продукує пеніциліназу *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* spp. і псевдомонад. З грампозитивних організмів лише слабо інгібуються стрептококи та пневмококи, і спостерігається висока частота резистентності в стафілококів. Ципрофлоксацин не слід застосовувати при інфекціях MRSA. Клінічно фторхінолони найкраще резервувати для інфек-

#### Протимікробні засоби, що впливають на ДНК-топоізомераза II

- Хінолони перешкоджають перекручуванню ДНК.
- **Ципрофлоксацин** має широкий антибактеріальний спектр, особливо активний щодо грамнегативних кишкових коліформних організмів, включаючи багато організмів, стійких до пеніцилінів, цефалоспоринів та аміноглікозидів; він також ефективний проти *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, що продукує пеніциліназу, *Campylobacter* spp. і псевдомонад. Відзначається висока частота резистентності до стафілококів.
- Побічні ефекти включають порушення роботи травного тракту, реакції гіперчутливості та, рідко, порушення з боку центральної нервової системи.

цій, спричинених факультативними та аеробними грамнегативними паличками та коками<sup>7</sup>.

Виникли стійкі штами *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Після вживання всередину фторхінолони добре всмоктуються. Препарати накопичуються в кількох тканинах, особливо в нирках, передміхуровій залозі та легенях. Усі хінолони сконцентровані у фагоцитах. Більшість не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але офлоксацин проникає. Антациди алюмінію та магнію перешкоджають поглинанню хінолонів. Виведення ципрофлоксацину та норфлоксацину частково відбувається шляхом метаболізму в печінці ферментами P450 (які вони можуть пригнічувати, зумовлюючи взаємодію з іншими лікарськими засобами), а частково здійснюється нирками. Офлоксацин виводиться із сечею.

**Небажані ефекти.** У лікарнях зараження *C. difficile* може виявитися небезпечним, однак загалом побічні ефекти трапляються рідко, як правило, середнього ступеня тяжкості та оборотні. Найчастішими проявами є розлади травного тракту та висип. Повідомлялося про артропатію в молодих осіб. Відзначалися симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) – головний біль та запаморочення, рідше – судоми, пов'язані з патологією ЦНС або одночасним застосуванням теофіліну чи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (розд. 27).

Існує клінічно важлива взаємодія між ципрофлоксацином і теофіліном (через інгібування ферментів P450), що може призводити до токсичності теофіліну в астматиків, які отримують фторхінолони. Це питання обговорюється в розд. 29. Моксифлоксацин подовжує електрокардіографічний інтервал Q-T і широко використовується відповідно до вказівок FDA як позитивний контроль у дослідженнях на здорових добровольцях, які вивчають можливий вплив нових препаратів на реполяризацію серця.

<sup>7</sup> Коли було синтезовано ципрофлоксацин, клінічні фармакологи та мікробіологи запропонували, щоб він був зарезервованим для організмів, вже стійких до інших препаратів, щоб запобігти появі резистентності. Однак до 1989 р. було підраховано, що препарат був призначений кожному 44-му американцю.



## РІЗНІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

**Фідаксоміцин** – відносно новий препарат, який спочатку був відкритий в актиноміцетів. Він інгібує бактеріальну РНК-полімеразу. Препарат не використовують для лікування системних інфекцій, оскільки погано всмоктується з кишківника, але можна призначати при лікуванні інфекцій *C. difficile*.

### МЕТРОНІДАЗОЛ

**Метронідазол** був синтезований як протипротозойний засіб (див. розд. 55), але він також активний проти анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Clostridia* spp. і деяких стрептококів. Метронідазол ефективний у терапії псевдомембранозного коліту, а також відіграє важливу роль при лікуванні серйозних анаеробних інфекцій (наприклад, сепсису, вторинного до захворювання кишківника). Він справляє дію, подібну до дисульфіраму (див. розд. 50), тому пацієнти повинні уникати вживання алкоголю під час приймання метронідазолу.

### НІТРОФУРАНТОЇН

**Нітрофурантоїн** – синтетична сполука, активна проти ряду грампозитивних та грамнегативних організмів. Розвиток резистентності в чутливих організмів відбувається рідко, і немає перехресної резистентності. Його механізм дії, ймовірно, пов'язаний з його здатністю пошкоджувати бактеріальну ДНК.

**Метанамін** має подібну з нітрофурантоїном клінічну цінність, а також схожі побічні ефекти. Препарат чинить свою дію після повільного перетворення (у кислій сечі) у формальдегід.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Нітрофурантоїн вживають усередину, він швидко і повністю всмоктується з травного тракту і так само швидко виводиться нирками. Його застосування обмежується лікуванням інфекцій сечових шляхів.

**Небажані ефекти.** Порушення з боку травного тракту трапляються відносно часто, і можуть виникати реакції гіперчутливості з боку шкіри та кісткового мозку (наприклад лейкопенія). Також повідомлялося про гепатотоксичність та периферичну нейропатію.

## АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

Основними мікобактеріальними інфекціями в людини є туберкульоз та лепра (проказа), хронічні інфекції, спричинені відповідно *Mycobacterium tuberculosis* та *M. leprae*. Іншою мікобактеріальною інфекцією є *M. avium-intracellulare* (насправді два організми), яка може зумовити інфікування в деяких хворих на СНІД. Мікобактерії можуть виживати всередині макрофагів після фагоцитозу, якщо ці клітини не «активуються» цитокінами, виробленими Т-хелперними (Th) 1 лімфоцитами (див. розд. 7 та 19). Лікарські засоби в цьому па-

раграфі зазвичай розглядаються окремо, оскільки деякі з них є специфічними для мікобактерій або використовуються лише для лікування цих інфекцій з інших причин.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Протягом століть туберкульоз був серйозною смертельною хворобою, але застосування наприкінці 1940-х років стрептоміцину, а потім – ізоніазиду, а в 1960-х роках – рифампіцину та етамбутолу революціонізувало терапію, і туберкульоз став розглядатися як стан, який легко піддається лікуванню. На жаль, це більше не відповідає дійсності. У наш час поширені штами з підвищеною вірулентністю або проявом стійкості до багатьох препаратів (Bloom і Small, 1998), і туберкульоз спричиняє більшу смертність, ніж будь-який інший одиничний збудник, навіть якщо рівень інфекції повільно знижується. Було підраховано, що 1/3 населення світу (2 млрд осіб) є носіями туберкульозної палички, у 10 % з них виникне захворювання на певному етапі їхнього життя. За оцінками ВОЗ, у 2015 р. 10,4 млн осіб (зокрема 1 млн дітей) захворіли на цю хворобу, а близько 1,8 млн померли в результаті інфекції. Тривожно, що майже пів мільйона людей захворіли на туберкульоз, стійкий проти багатьох лікарських засобів. Країни Африки та Азії, що перебувають за межею бідності, несуть на собі основний тягар хвороби, частково через зловідому синергію між мікобактеріями (наприклад, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*) та ВІЛ. Останні інфекції збільшують ризик захворіти на туберкульоз у 20–30 разів, а близько 1/4 ВІЛ-асоційованих смертей спричинені туберкульозом.

Лікування проводять препаратами першої лінії: ізоніазидом, рифампіцином, рифабутинном, етамбутолом та піразинамідом. До препаратів другої лінії належать капреоміцин, циклосерин, стрептоміцин (зараз рідко використовується у Великій Британії), кларитроміцин та ципрофлоксацин. Їх призначають для лікування інфекцій, які, ймовірно, є стійкими до препаратів першої лінії, або коли від першої лінії доводиться відмовитися через побічні ефекти. Два новіші лікарські засоби – бедаквілін та деламанід – нещодавно були застосовані під час протитуберкульозної терапії інфекції з множинною лікарською резистентністю, зазвичай разом з іншими препаратами.

Щоб зменшити ймовірність появи стійких організмів, обов'язковою є комбінована медикamentозна терапія. Зазвичай вона включає:

- початкову фазу лікування (близько 2 міс.) комбінацією ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду (плюс етамбутол за підозри, що організм резистентний);
- другу, продовжувальну фазу (близько 4 міс.) терапії ізоніазидом та рифампіцином. Тривале