

Основні принципи протимікробної хіміотерапії

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Термін «хіміотерапія» спочатку використовували для опису вживання лікарських засобів, які були «селективно токсичними» щодо патогенних мікроорганізмів (включаючи бактерії, віруси, найпростіші, гриби та гельмінти), здійснюючи мінімальний вплив на хазяїна. Цей термін також стосується використання лікарських засобів для лікування пухлин, що, принаймні в суспільній свідомості, зазвичай пов'язується із цитотоксичними протипухлинними препаратами, які спричиняють неприємні та небажані наслідки, такі як випадання волосся, нудота й блювання. У цьому розділі ми зосереджуємося на протимікробній хіміотерапії: протипухлинні препарати висвітлено в розд. 57. Доцільність стратегії селективної токсичності залежить від здатності використовувати біохімічні відмінності, які можуть існувати між інфекційним фактором і хазяїном. Хоча основна частина вступного розділу книги описує лікарські засоби, що застосовуються для боротьби з інфекціями, ми також розглядаємо природу цих біохімічних відмінностей, окреслюємо молекулярні мішені для дії лікарських засобів та обговорюємо серйозну проблему стійкості до антибіотиків.

ОБҐРУНТУВАННЯ

Усі живі організми уразливі до зараження. Люди не є винятком, вони сприйнятливі до хвороб, спричинених певними вірусами, бактеріями, найпростішими, грибами та гельмінтами (які в сукупності називають *патогенами*). Застосування хіміотерапевтичних засобів пов'язано з роботами Ерліха (Ehrlich) та інших, і призвело до розроблення селективно токсичних лікарських засобів з миш'яку, таких як сальварсан для лікування сифілісу¹. Дійсно, Ерліх запропонував термін «хіміотерапія» для опису використання синтетичних хімічних речовин з метою знищення збудників. Останніми роками визначення поняття було розширено із включенням антибіотиків – по суті, речовин, що виробляються мікроорганізмами (хоча останнім часом і фармацевтичною хімією), які вбивають або пригнічують ріст інших мікроорганізмів. Успішний розвиток таких засобів протягом останніх 80 років, особливо під час «золотого віку» досліджень антибіотиків (1940–1970),

є одним з найважливіших терапевтичних досягнень в історії медицини.

На жаль, наш успіх у розробленні лікарських засобів для нейтралізації патогенів відбувався паралельно їхньому власному успіху в протидії наслідкам, що призвело до появи *стійкості до лікарських засобів*. І на сьогодні патогени – особливо деякі бактерії – є близькими до отримання переваги. Це дуже важлива проблема, і тому ми приділимо трохи уваги механізмам опору та засобам, за допомогою яких він поширюється.

МОЛЕКУЛЯРНА ОСНОВА ХІМІОТЕРАПІЇ

Хіміотерапевтичні засоби – це хімічні речовини, визнані токсичними для патогенного організму, але нешкідливі для хазяїна. Важливо пам'ятати, що багато мікроорганізмів заселяють простори нашого тіла (наприклад, кишківник², не спричиняючи виникнення хвороб (їх називають *коменсалами*), хоча вони можуть стати патогенними за несприятливих обставин (тобто, якщо у хазяїна ослаблений імунітет або якщо пошкодження бар'єру призвело до заселення патогенами невідповідних місць у нашому тілі).

Усі живі організми можна класифікувати як *прокаріоти*, клітини без ядер (наприклад бактерії), і *еукаріоти*, клітини з ядрами (наприклад, найпростіші, гриби, гельмінти). Окрема категорія – це віруси, яким для реплікації потрібно використовувати метаболічний механізм клітини-хазяїна, і, таким чином, вони становлять особливу проблему для хіміотерапевтичної атаки. Заховавшись у таксономічній тіні, залишаються такі загадкові білкові агенти, як *пріони* (див. розд. 40), які спричиняють хвороби, але протистоять будь-яким спробам класифікації та лікування.

Практично всі істоти, як хазяїн, так і паразити, мають базовий ДНК (виняток становлять РНК-віруси), тому багато біохімічних процесів є спільними для більшості, якщо не для всіх організмів. Пошук агентів, які впливають на патогени, але не на клітини організму людини, вимагає знаходження як якісних, так і кількісних біохімічних відмінностей між ними.

¹ Ртутьмісні сполуки також колись часто використовували для лікування сифілісу. До настання ери антибіотиків побував вислів «Одна ніч з Венерою, все життя з Меркурієм».

² У кишківнику людини міститься близько 2 кг бактерій, що становлять «забутий орган» в організмі, який виконує важливі метаболічні функції і який разом із коменсалами, що живуть на шкірі та в інших органах, загальновідомий як *мікробіом*.

БАКТЕРІЇ

Бактерії спричиняють розвиток як легкої, так і тяжкої інфекційної хвороби. На рис. 51.1 у спрощеній схемі показано основні компоненти умовної бактеріальної клітини та їх функції. Навколо бактерії розміщена *клітинна стінка*, яка містить пептидоглікан (крім мікоплазми). Пептидоглікан унікальний для прокаріотичних клітин і не має аналога в еукаріотів. Усередині клітинної стінки розміщена *плазматична мембрана*, яка, як і в клітинах еукаріотів, складається з фосфоліпідного бішару та білків. Вона функціонує як селективно проникна мембрана зі специфічними транспортними механізмами для різних поживних речовин. Однак у бактерій плазматична мембрана не містить жодних *стеринів* (наприклад холестерину), і це може змінити проникнення деяких хімічних речовин.

Клітинна стінка підтримує нижче розташовану плазматичну мембрану, яка зазнає внутрішнього осмотичного тиску близько 5 атм у *грамнегативних* організмів і близько 20 атм у *грам-позитивних* організмів (див. розд. 52 для повного пояснення фарбування за Грамом). Плазматична мембрана і клітинна стінка разом утворюють *оболонку бактерій*.

Як і в клітинах еукаріотів, плазматична мембрана оточує *цитоплазму* та клітинні органели. Бактеріальні клітини не мають ядра або мітохондрій. Натомість генетичний матеріал у вигляді єдиної *хромосоми*, що містить всю генетичну інформацію, лежить у цитоплазмі, не маючи оточуючих ядерних мембран, а клітинна енергія генерується ферментними системами, розташованими в плазматичній мембрані, а не виділеними органелами.

Біохімічні реакції, які є потенційними мішенями для антибактеріальних препаратів, показані на рис. 51.1. Їх можна класифікувати у три групи:

- **Клас I:** катаболічні реакції, пов'язані з утилізацією глюкози або якогось альтернативного джерела вуглецю для виробництва енергії (АТФ) та синтезу простих сполук вуглецю, що використовуються як попередники для наступного класу реакцій.
- **Клас II:** синтетичні шляхи, які використовують ці попередники для енергозалежного синтезу всіх амінокислот, нуклеотидів, фосфоліпідів, аміноцукрів, вуглеводів та факторів росту, необхідних клітині для виживання та росту.
- **Клас III:** анаболічні реакції, які збирають ці малі молекули у макромолекули – білки, РНК, ДНК, полісахариди та пептидоглікан.

Інші потенційні лікарські мішені включають *сформовані структури*, наприклад клітинну мембрану, *мікротрубочки* у грибів або м'язову тканину в гельмінтів. Під час визначення цих мішеней увагу акцентують на бактеріях, але також розглядають найпростіших, гельмінтів, гриби та віруси. Класифікація, яка подається далі, не

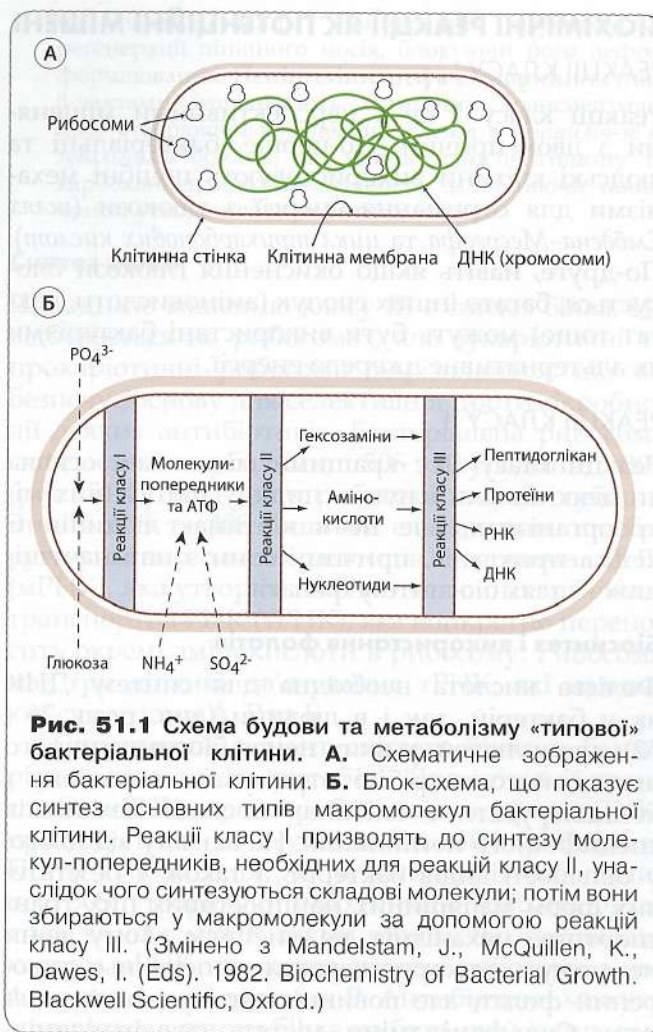


Рис. 51.1 Схема будови та метаболізму «типової» бактеріальної клітини. **А.** Схематичне зображення бактеріальної клітини. **Б.** Блок-схема, що показує синтез основних типів макромолекул бактеріальної клітини. Реакції класу I призводять до синтезу молекул-попередників, необхідних для реакцій класу II, унаслідок чого синтезуються складові молекули; потім вони збираються у макромолекули за допомогою реакцій класу III. (Змінено з Mandelstam, J., McQuillen, K., Dawes, I. (Eds). 1982. Biochemistry of Bacterial Growth. Blackwell Scientific, Oxford.)

Молекулярна основа антибактеріальної хіміотерапії

- Хіміотерапевтичні лікарські засоби мають бути токсичними для чужорідних організмів та нешкідливими для хазяїна. Така селективна токсичність залежить від виявлення біохімічних відмінностей між патогеном та хазяїном, які можуть бути належним чином використані.
- Три загальні класи біохімічних реакцій є потенційними мішенями для хіміотерапії бактерій:
 - **клас I:** біохімічні реакції, які використовують глюкозу та інші джерела вуглецю для отримання АТФ і простих сполук вуглецю;
 - **клас II:** метаболічні шляхи, що використовують енергію та сполуки класу I для утворення малих молекул (наприклад, амінокислот і нуклеотидів);
 - **клас III:** анаболічні шляхи, які перетворюють малі молекули в макромолекули, такі як білки, нуклеїнові кислоти та пептидоглікан.

є жорсткою; лікарський засіб може впливати на більше ніж один клас реакцій або на більше ніж одну підгрупу реакцій у межах класу.

БІОХІМІЧНІ РЕАКЦІЇ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ МІШЕНІ РЕАКЦІЇ КЛАСУ I

Реакції класу I не є перспективними мішенями з двох причин. По-перше, бактеріальні та людські клітини використовують подібні механізми для отримання енергії з глюкози (шлях Ембдена-Меєргофа та цикл трикарбонових кислот). По-друге, навіть якщо окиснення глюкози блокується, багато інших сполук (амінокислоти, лактат тощо) можуть бути використані бактеріями як альтернативне джерело енергії.

РЕАКЦІЇ КЛАСУ II

Реакції класу II є кращими мішенями, оскільки деякі шляхи існують лише у патогенних мікроорганізмах, але не в клітинах людини. Є кілька прикладів, причому один з найзначущіших – шлях біосинтезу фолатів.

Біосинтез і використання фолатів

Фолієва кислота необхідна для синтезу ДНК як у бактерій, так і в людини (див. розд. 26 і 52), але у людей, у яких немає біосинтетичного шляху, його потрібно отримувати з раціону і концентрувати в клітинах шляхом механізмів специфічного поглинання. На відміну від цього, у більшості видів бактерій, а також у безстатевих форм малярійних найпростіших цих транспортних механізмів не вистачає. Тому вони не можуть використовувати попередньо утворений фолат, але повинні синтезувати його *de novo*. Сульфаніламід містить сульфаніламідну частину – структурний аналог пара-амінобензойної кислоти (ПАБК), яка є важливою для бактеріального синтезу фолатів (див. розд. 52, рис. 52.1). Отже, сульфаніламід конкурують з ПАБК і, таким чином, пригнічують ріст бактерій, не порушуючи функції клітин ссавців.

Внутрішньоклітинне використання фолату у формі тетрагідрофолату як кофактора синтезу тимідилатів є гарним прикладом шляху, коли ферменти людини та бактерій виявляють різну чутливість до хімічних речовин (табл. 51.1; див.: Volpato & Pelletier, 2009). Хоча шлях у мікроорганізмів і людини практично ідентичний, один з ключових ферментів – дигідрофолатредуктаза, що відновлює дигідрофолат до тетрагідрофолату (розд. 52, рис. 52.2), у кілька разів чутливіший до інгібітора **триметоприму** в бактерій, ніж у людей. У деяких малярійних найпростіших цей фермент дещо менш чутливий, ніж бактеріальний фермент, до триметоприму, але більш чутливий до **піриметаміну** та **прогуанілу**, які використовуються як протималярійні засоби (розд. 55). Відносні значення концентрації напівінгібування (IC_{50} – концентрація, що спричиняє 50 % інгібування) для ферментів бактерій, збудника малярії, найпростіших та ссавців, наведені в табл. 51.1. Для порівняння, фермент людини дуже чутливий до дії аналога фолієвої кислоти **метотрексату**, який використовується для ліку-

Таблиця 51.1 Специфічні інгібітори дегідрофолатредуктази

Інгібітор	IC_{50} (моль/л) для дегідрофолатредуктази		
	людини	протозойної	бактеріальної
Триметоприм	260	0,07	0,005
Піриметамін	0,7	0,0005	2,5
Метотрексат	0,001	~0,1 ^a	Неактивний

^a Тестовано на *Plasmodium berghei*, збуднику малярії кроликів

вання ревматоїдного артрити (розд. 27), тяжкого псоріазу (розд. 28) та раку (розд. 57).

▼ Застосування послідовної блокади комбінацією двох препаратів, які впливають на один і той самий шлях у різних точках, наприклад сульфаніламідів та антагоністів фолієвої кислоти, може бути більш успішним, ніж використання будь-якого компонента окремо. Отже, піриметамін та сульфаніламід (**сульфадоксин**) використовуються для лікування малярії, спричиненої *Plasmodium falciparum* (розд. 55). **Ко-тримоксазол** – це антибактеріальний препарат, який містить як сульфаніламід, так і триметоприм. Отримавши широке застосування, ця комбінація стала менш популярною для лікування бактеріальних інфекцій, оскільки лише триметоприм є настільки ж ефективним і не спричиняє специфічних для сульфаніаміду побічних ефектів; нині його використання переважно обмежується лікуванням *Pneumocystis jirovecii*, для яких потрібні високі дози (розд. 55).

РЕАКЦІЇ КЛАСУ III

Оскільки клітини патогенів не можуть створювати свої власні унікальні макромолекули, реакції класу III є особливо хорошими мішенями для селективної токсичності, і в цьому відношенні існують чіткі відмінності між клітинами ссавців і паразитарними клітинами. Наведемо кілька прикладів.

Синтез пептидоглікану

Клітинна стінка бактерій містить **пептидоглікан** – речовину, яка не трапляється в еукаріотів і яка містить D-амінокислоти та незвичні цукри. Це еквівалент «зашнурованого мішка, який не розтягується» й закриває цілу бактерію. У грамнегативних бактерій цей мішок складається з одного шару, але у грампозитивних бактерій може бути до 40 шарів пептидоглікану. Кожен шар складається з безлічі аміноцукрів – чергуються залишки N-ацетилглюкозаміну та N-ацетилмурамової кислоти (рис. 51.2) – останні мають короткі пептидні бічні ланцюги, які зшиті з утворенням полімерної решітки, що може становити до 10–15 % сухої маси клітини і досить міцна, щоб протистояти високому внутрішньому осмотичному тиску. Поперечні зшивки відрізняються в різних видів. Наприклад, у стафілококів вони складаються з п'яти залишків гліцину.

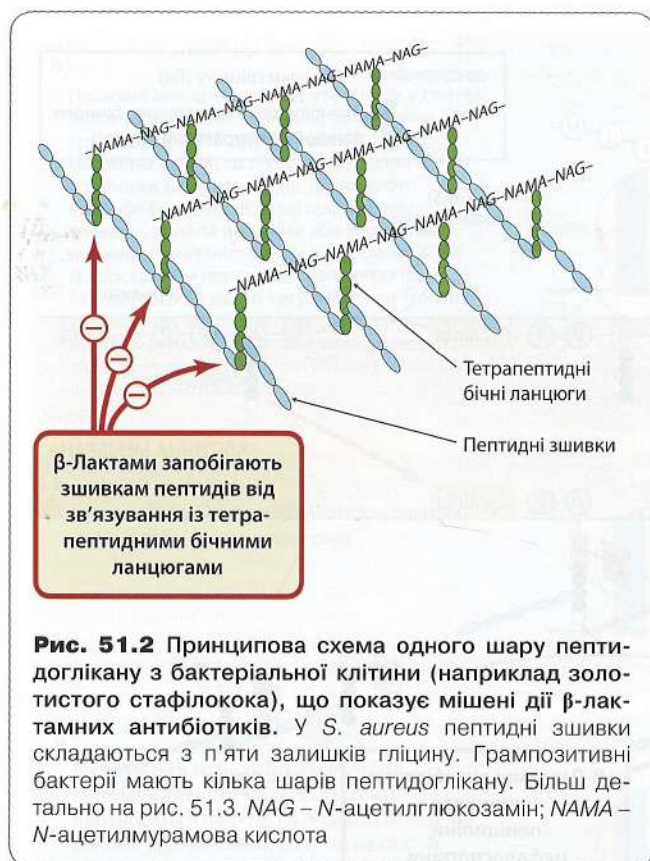


Рис. 51.2 Принципова схема одного шару пептидоглікану з бактеріальної клітини (наприклад золотистого стафілокока), що показує мішені дії β-лактамічних антибіотиків. У *S. aureus* пептидні зшивки складаються з п'яти залишків гліцину. Грампозитивні бактерії мають кілька шарів пептидоглікану. Більш детально на рис. 51.3. NAG – N-ацетилглюкозамін; NAMA – N-ацетилмурамова кислота

▼ Для створення дуже великого нерозчинного шару пептидоглікану на зовнішньому боці клітинної мембрани, бактеріальна клітина повинна транспортувати гідрофільні цитоплазматичні «будівельні блоки» через гідрофобну клітинну мембрану структуру. Це досягається шляхом прив'язки їх до дуже великого ліпідного носія, що містить 55 атомів вуглецю, який «буксирує» їх через мембрану. Процес синтезу пептидоглікану описаний на рис. 51.3. Спочатку N-ацетилмурамова кислота, приєднана до дифосфату уридину (UDP) та пентапептиду, переноситься на ліпідний носій C_{55} у мембрані з виділенням монофосфату уридину. Після цього відбувається реакція з UDP-N-ацетилглюкозаміном, унаслідок чого утворюється дисахарид-пентапептидний комплекс, приєднаний до носія. Цей комплекс є основним будівельним елементом пептидоглікану. У *Staphylococcus aureus* на цій стадії п'ять залишків гліцину прикріплені до пептидного ланцюга. Тепер будівельний блок транспортується з клітини і додається до зростаючого кінця пептидоглікану, «акцептора», з вивільненням ліпиду C_{55} , до якого все ще прикріплені два фосфати. Потім ліпідний носій втрачає одну фосфатну групу і, таким чином, стає доступним для іншого циклу. Потім відбувається зшивання між бічними ланцюгами пептидів залишків цукру в шарі пептидоглікану, гідролітичне видалення кінцевого аланіну забезпечує необхідну енергію.

Цей синтез пептидоглікану є вразливим етапом і може бути блокований у кількох точках антибіотиками (див. рис. 51.3 та розд. 52). Циклосерин, який є структурним аналогом D-аланіну, запобігає додаванню двох кінцевих залишків аланіну до початкового трипептидного бічного ланцюга на N-ацетилмурамовій кислоті шляхом конкурентного інгібування. Ванкоміцин інгібує вивільнення частини будівельного блоку з носія, тим самим запобігаючи його додаванню до зростаючого кін-

ця пептидоглікану. Бацитрацин перешкоджає регенерації ліпідного носія, блокуючи його дефосфорилювання. Пеніциліни, цефалоспорины та інші β-лактами пригнічують остаточну транспептидацію, утворюючи ковалентні зв'язки з пеніцилін-зв'язувальними білками, які мають транспептидазну та карбоксипептидазну активність, запобігаючи таким чином утворенню поперечних зв'язків.

Синтез білка

Ще однією мішенню класу III є синтез білка. Це відбувається на рибосомах, але еукаріотичні та прокаріотичні рибосоми відрізняються, що забезпечує основу для селективної протимікробної дії деяких антибіотиків. Бактеріальна рибосома складається з субодиниці 50S та субодиниці 30S (рис. 51.4), тоді як у рибосомі ссавців субодиниці – 60S та 40S. Іншими елементами, що беруть участь у синтезі пептидів, є матрична РНК (мРНК), яка утворює шаблон для синтезу білка, і транспортна РНК (тРНК), яка конкретно переносить окремі амінокислоти в рибосому. Рибосома має три ділянки зв'язування тРНК, які називаються сайтами А, Р та Е.

Спрощений варіант синтезу білка в бактеріях показаний на рис. 51.4. Для ініціації трансляції мРНК, транскрибована з матриці ДНК, приєднується до субодиниці 30S рибосоми. Потім субодиниця 50S зв'язується із субодиницею 30S, утворюючи субодиницю 70S³, яка рухається вздовж мРНК таким чином, що послідовні кодони мРНК проходять уздовж рибосоми з положення А в положення Р. Антибіотики можуть впливати на синтез білка на будь-якій із цих стадій (див. рис. 51.4 та розд. 52).

Синтез нуклеїнових кислот

Експресія генів і поділ клітин також вимагають синтезу нуклеїнових кислот, і ця реакція класу III є важливою мішенню дії багатьох хіміотерапевтичних препаратів. Втручатися в синтез нуклеїнових кислот можна п'ятьма різними способами:

- пригнічуючи синтез нуклеотидів;
- шляхом зміни властивостей базового спарювання матриці ДНК;
- шляхом інгібування або ДНК-, або РНК-полімерази;
- шляхом інгібування ДНК-гірази, яка розмотує надспірально ДНК, щоб забезпечити транскрипцію;
- безпосереднім впливом на саму ДНК. Деякі протипухлинні лікарські засоби діють таким чином, але не протимікробні препарати.

Інгібування синтезу нуклеотидів

Цього можна досягти шляхом впливу на метаболічні шляхи, що утворюють попередники нуклеотидів. Приклади засобів, які дають такі ефекти, були описані під час розгляду реакцій класу II.

³ Ви запитуєте, чи $30S + 50S = 70S$? Так, мова йдеться про одиниці Сведберга, які вимірюють швидкість осідання, що лише частково залежить від маси.

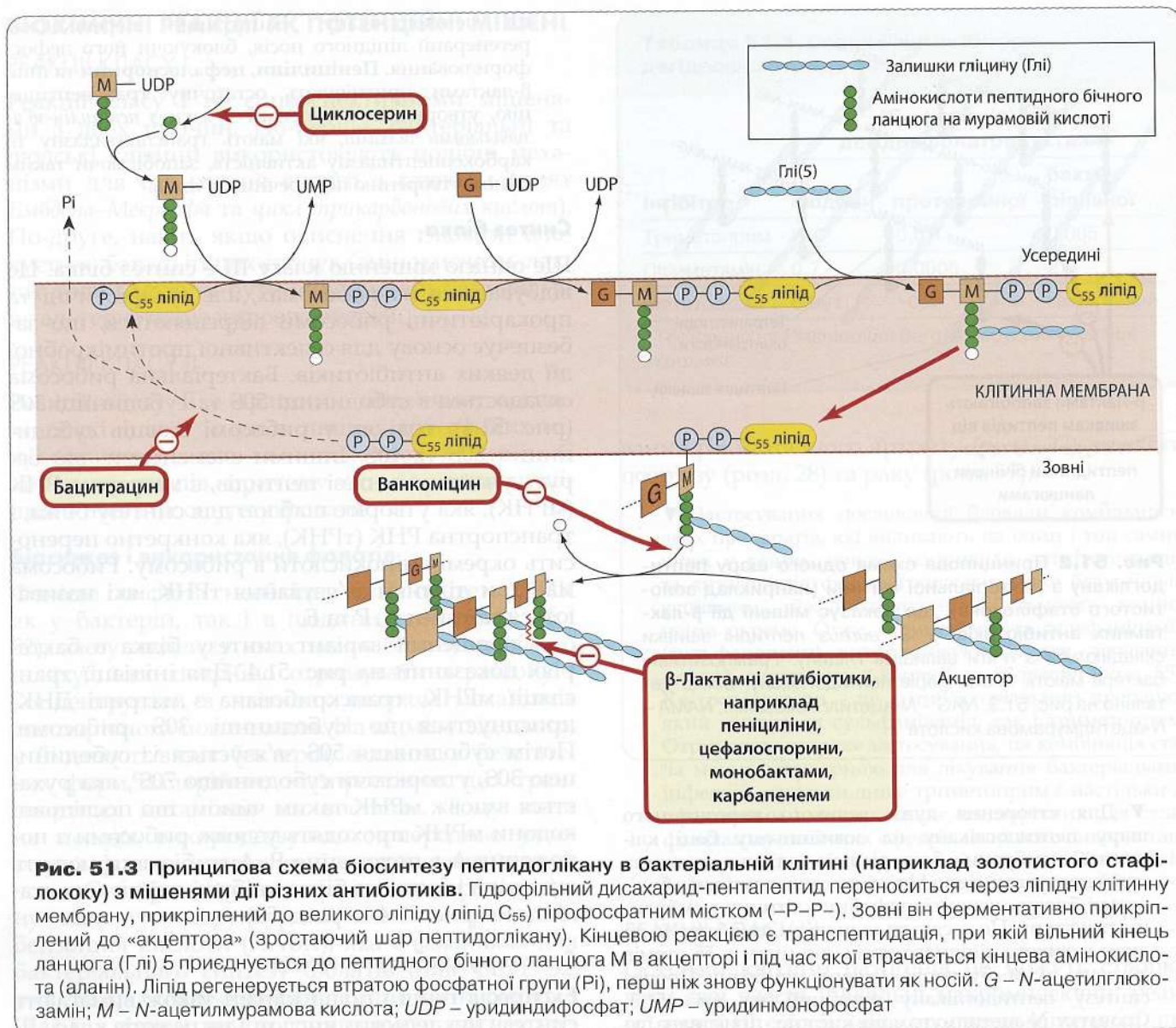


Рис. 51.3 Принципова схема біосинтезу пептидоглікану в бактеріальній клітині (наприклад золотистого стафілококу) з мішенями дії різних антибіотиків. Гідрофільний дисахарид-пентапептид переноситься через ліпідну клітинну мембрану, прикріплений до великого ліпиду (ліпід C_{55}) пірофосфатним містком ($-P-P-$). Зовні він ферментативно прикріплений до «акцептора» (зростаючий шар пептидоглікану). Кінцевою реакцією є транспептидація, при якій вільний кінець ланцюга (Глі) 5 приєднується до пептидного бічного ланцюга M в акцепторі і під час якої втрачається кінцева амінокислота (аланін). Ліпід регенерується втратою фосфатної групи (P_i), перш ніж знову функціонувати як носій. G – N-ацетилглюкозамін; M – N-ацетилмурамова кислота; UDP – уридиндифосфат; UMP – уридинмонофосфат

Пошкодження властивостей шаблону сполучення основ

Цей ефект викликають агенти, які роблять вставки у ДНК. Наприклад, акридини (**профлавін** та **акрифлавін**), які місцево застосовуються як антисептики. Акридини подвоюють відстань між сусідніми парами основ і спричиняють *мутацію зсуву кадру*, тоді як деякі аналоги пурину та піримідину зумовлюють неправильне спарювання основ.

Інгібування ДНК- або РНК-полімери

Специфічні інгібітори бактеріальної РНК-полімери, які діють шляхом зв'язування із цим ферментом у прокаріотичних, але не в еукаріотичних клітинах, включають **рифаміцин** та **рифампіцин**, які особливо ефективні для лікування туберкульозу (див. розд. 52). **Ацикловір** (аналог гуаніну) фосфорилюється в клітинах, інфікованих вірусом герпесу, причому початкове фосфорилювання відбувається за допомогою вірусспецифічної кінлази з отриманням ацикловіру трисфосфату, який

справляє інгібувальну дію на ДНК-полімеразу вірусу герпесу (розд. 53; рис. 51.5).

РНК-ретровіруси мають *зворотну транскриптазу* (вірусна РНК-залежна ДНК-полімераза), яка копіює вірусну РНК у ДНК, що інтегрується в геном клітини-хазяїна як провірус. Різні агенти (**зидовудин**, **диданозин**) фосфорилюються клітинними ферментами до трисфосфатних форм, які конкурують з попередниками клітини-хазяїна, необхідними для утворення вірусної зворотної транскриптази провірусної ДНК.

Інгібування ДНК-гірази

На рис. 51.6 представлена спрощена схема, що показує дію ДНК-гірази. **Фторхінолони** (**циноксацин**, **ципрофлоксацин**, **налідиксова кислота** та **норфлоксацин**) діють, інгібуючи ДНК-гіразу. Ці хіміотерапевтичні засоби особливо ефективні для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами (розд. 52). Вони є селективними щодо бактеріального ферменту.

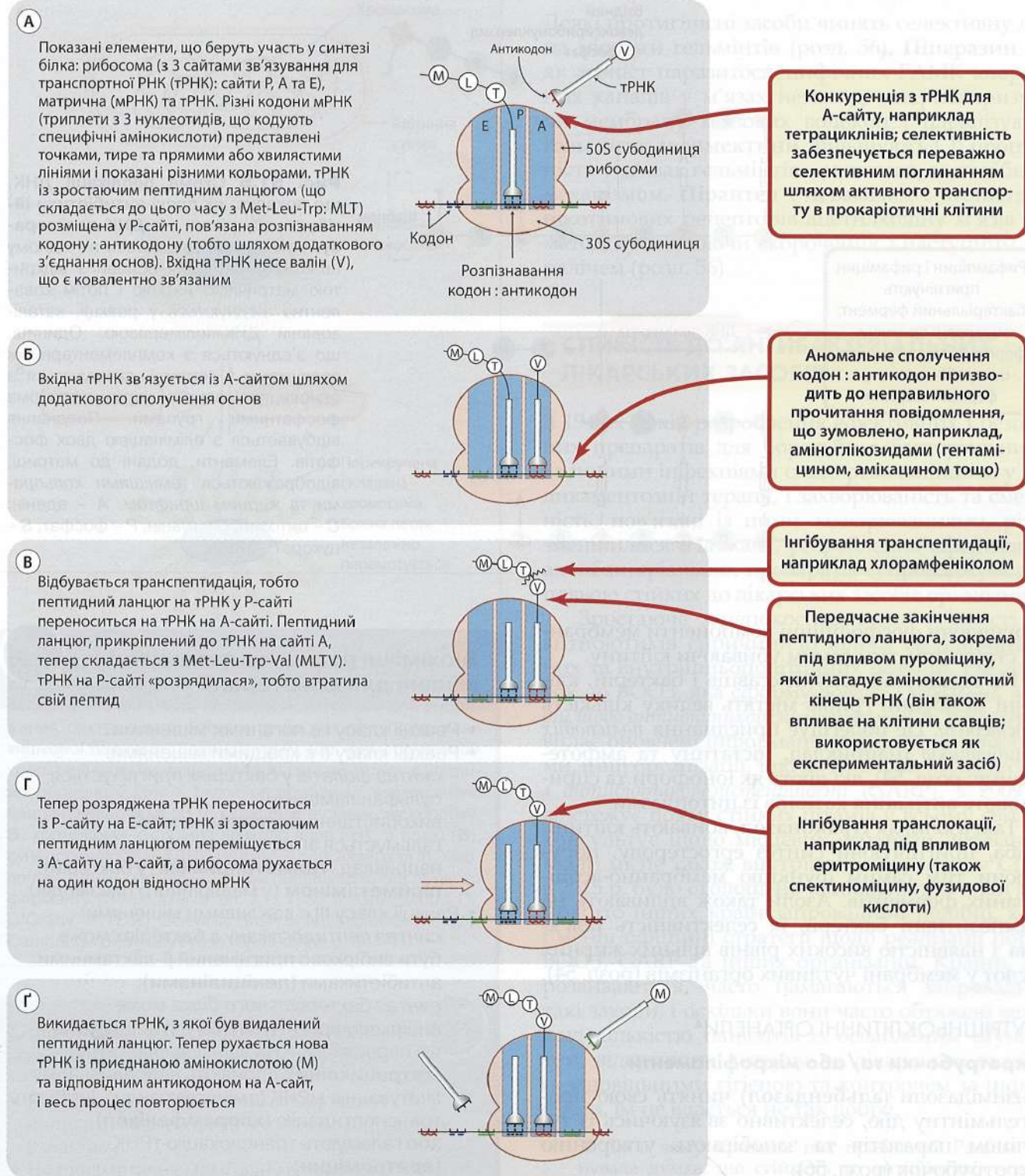


Рис. 51.4 Схема синтезу бактеріального білка із зазначенням мішеней, через які антибіотики пригнічують процес

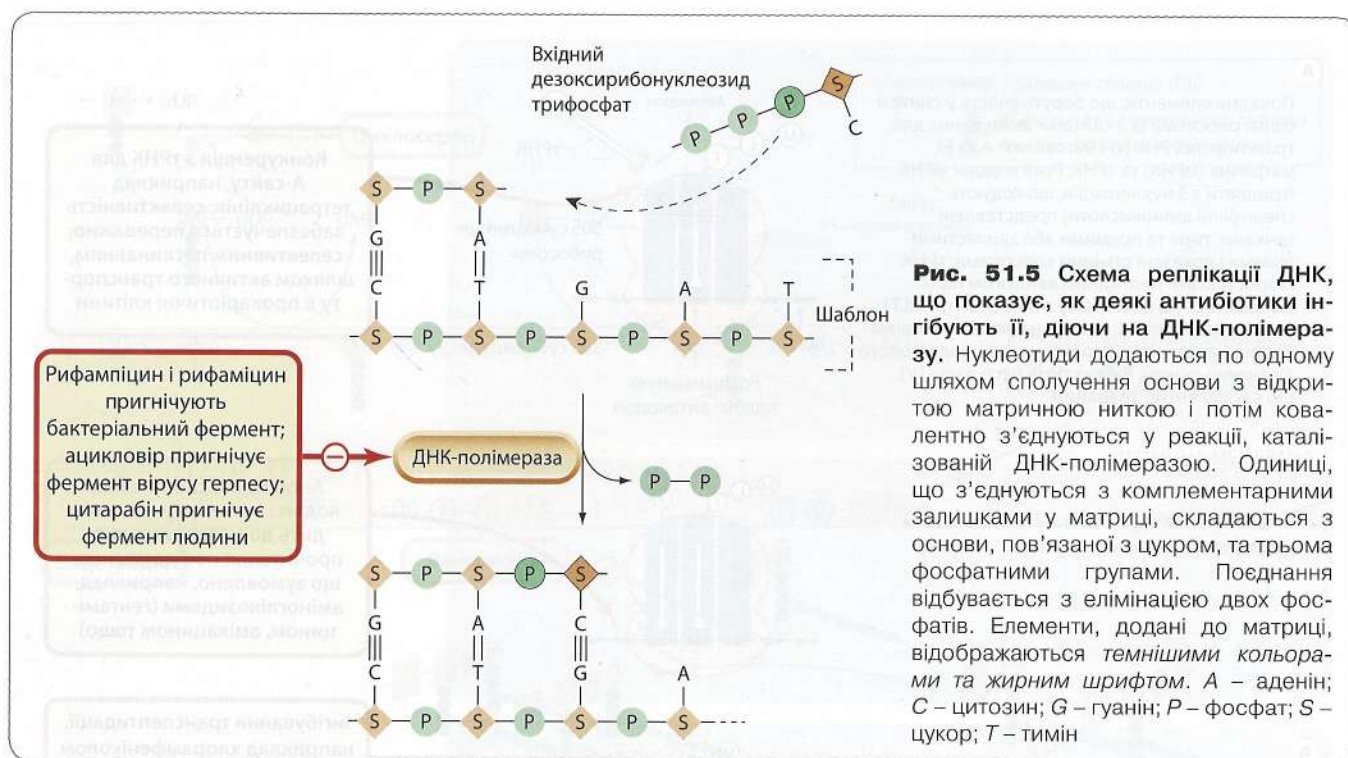
СФОРМОВАНІ СТРУКТУРИ КЛІТИНИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ МІШЕНІ

МЕМБРАНА

Плазматична мембрана бактеріальних клітин схожа на плазматичну мембрану клітин ссавців, оскільки вона складається з фосфоліпідного

бішару, в який вбудовані білки, але вона може бути легше пошкодженою у деяких бактерій та грибів.

Поліміксини – катіонні пептидні антибіотики, що містять як гідрофільні, так і ліпофільні групи, які селективно впливають на мембрани бактеріальних клітин. Вони діють як детергенти,



порушуючи фосфоліпідні компоненти мембранної структури, тим самим убиваючи клітину.

На відміну від клітин ссавців і бактерій, клітинні мембрани грибів містять велику кількість *ергостеролу*. Це полегшує приєднання *полієнових антибіотиків* (наприклад, ністатину та амфотерицину; розд. 54), які діють як іонофори та спричиняють витікання катіонів із цитоплазми.

Такі азоли, як *ітраконазол*, вбивають клітини гриба, пригнічуючи синтез ергостеролу, порушуючи тим самим функцію мембранно-асоційованих ферментів. Азоли також впливають на грампозитивні бактерії, їх селективність пов'язана з наявністю високих рівнів вільних жирних кислот у мембрані чутливих організмів (розд. 54).

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІ ОРГАНЕЛИ⁴

Мікротрубочки та/або мікрофіламенти

Бензimidазоли (*альбендазол*) чинять свою протигельмінтну дію, селективно зв'язуючись із тубуліном паразитів та запобігають утворенню мікротрубочок (розд. 56).

Харчові вакуолі

Еритроцитарна форма малярійного плазмодія харчується гемоглобіном хазяїна, який перетравлюється протеазами в харчовій вакуолі паразита, кінцевий продукт, кров, детоксифікується шляхом

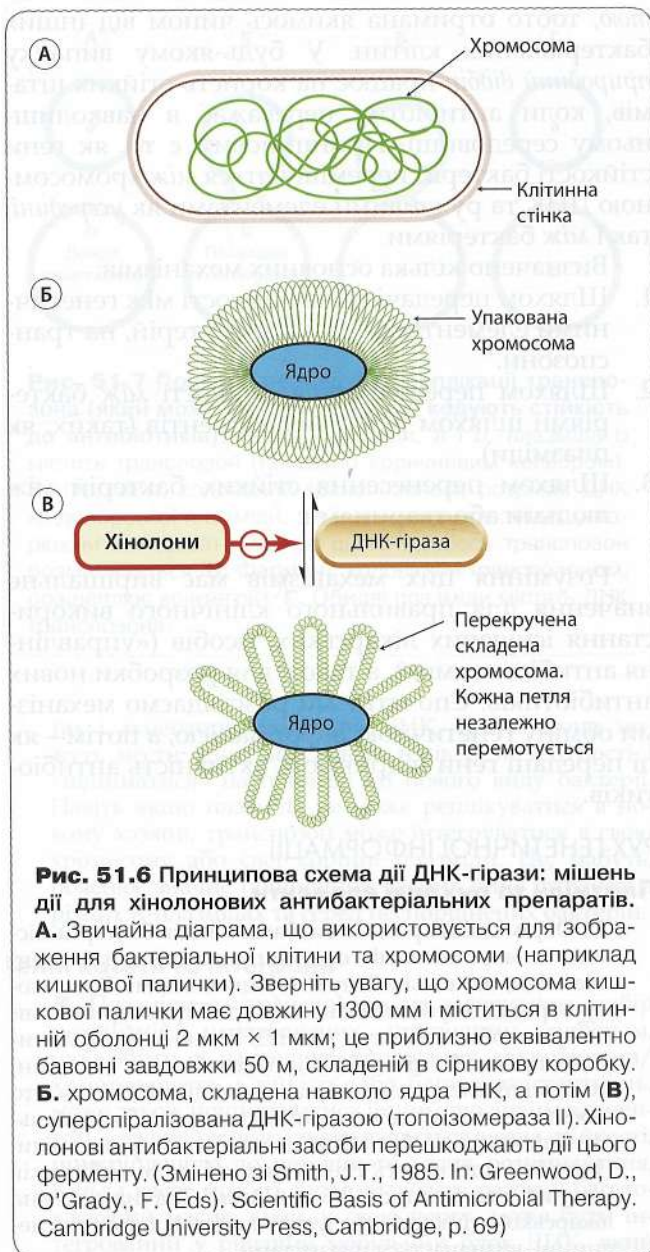
Біохімічні реакції як потенційні мішені для хіміотерапії

- Реакції класу I є поганими мішенями.
- Реакції класу II є кращими мішенями:
 - синтез фолатів у бактеріях пригнічується сульфаніламидами;
 - використання *фолієвої кислоти* гальмується антагоністами фолатів, наприклад, **триметопримом** (у бактерій), **приметаміном** (у малярійного плазмодія).
- Реакції класу III є важливими мішенями:
 - синтез пептидоглікану в бактеріях може бути вибірково пригнічений β-лактамами антибіотиками (**пеніцилінами**);
 - синтез бактеріального білка може вибірково пригнічуватися антибіотиками, які перешкоджають зв'язуванню тРНК (**тетрацикліни**), сприяють неправильному зчитуванню мРНК (аміноглікозиди), інгібують транспептидацію (**хлорамфенікол**) або гальмують транслокацію тРНК (**еритроміцин**);
 - можна пригнітити синтез нуклеїнової кислоти, змінюючи шаблон парування основ ДНК-матриці (протівірусним **відарабінном**), інгібуючи ДНК-полімеразу (протівірусними **ацикловіром** та **фоскарнетом**) або інгібуючи ДНК-гіразу (антибактеріальним **ципрофлоксацином**).

⁴ Бактерії не містять мітохондрій, тому препарати, такі як атовахін (див. розд. 55), що націлені на ці органели у паразитів, неефективні щодо бактерій. Однак вони можуть пошкодити мітохондрії хазяїна (які виникли від бактерій під час еволюції еукаріотів) та сприяти токсичності внаслідок їх використання.

полімеризації. **Хлорохін** та деякі інші протималярійні засоби здійснюють свою протималярійну дію, інгібуючи плазмодіальну гем-полімеразу (розд. 55).





Сформовані структури клітини, які є мішенями для хіміотерапії

- На бактеріальну клітинну стінку можуть впливати кілька класів антибіотиків, таких як β -лактами.
- На плазматичну мембрану впливають:
 - **амфотерицин**, який діє як іонофор у клітинах грибів;
 - **азоли**, які пригнічують синтез ергостерину мембрани грибів.
- Функція мікротрубочок порушується через:
 - вплив бензimidазолів (протиглисні засоби).
- На м'язові волокна впливають:
 - **авермектини** (антигельмінти), які підвищують проникність до хлору;
 - **пірантел** (антигельмінтний), який стимулює нікотинові рецептори нематод, з часом зумовлюючи м'язовий параліч, деполяризуючи нервово-м'язовий блок.

М'язові волокна

Деякі протиглисні засоби чинять селективну дію на міоцити гельмінтів (розд. 56). **Піперазин** діє як агоніст паразитоспецифічних ГАМК хлоридних каналів у м'язах нематод, гіперполяризуючи мембрану м'язових волокон і паралізуючи гельмінта; **авермектини** збільшують Cl^- проникність у м'язах гельмінтів – можливо, за подібним механізмом. **Пірантел** і **левамізол** є агоністами нікотинових рецепторів ацетилхоліну м'язів нематод, зумовлюючи скорочення з наступним паралічем (розд. 56).

СТІЙКІСТЬ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

З 1940-х років розроблення ефективних і безпечних препаратів для боротьби з бактеріальними та іншими інфекціями стало революційним у медикаментозній терапії, і захворюваність та смертність, пов'язані із цими захворюваннями, різко зменшилися. На жаль, розроблення ефективних антибактеріальних препаратів супроводжувалося появою стійких до лікарських засобів організмів.

Зростаюче занепокоєння щодо стійкості до антибіотиків спричинило кілька наднаціональних та внутрішньополітичних реакцій. На додаток до ВООЗ, яка сформулювала *Глобальний план дій щодо антибіотикорезистентності* та регулярно видає оновлені інформаційні бюлетені з проблеми, інші організації, такі як *Глобальне партнерство з антибіотикорезистентності* (GARP), з 2009 р. відстежує появу стійких штамів у всьому світі та консультує щодо місцевих стратегій лікування. Мали місце також внутрішні ініціативи: у США в 2015 р. було оголошено національний план дій, і багато інших країн запровадили подібні, хоча і менш офіційні стратегії щодо реалізації порад ВООЗ, GARP та інших організацій. Країни, що розвиваються, часто намагаються запровадити такі заходи, і оскільки вони часто обтяжені великою кількістю пацієнтів із ослабленим імунітетом, відсутністю доступу до лікарських засобів, незадовільними гігієною та контролем за інфекціями, їм це вдається не так добре.

▼ То в чому причина цієї проблеми? Раніше панувала думка, що стійкість до антибіотиків – явище, унікальне для нашого часу, яке виникло у зв'язку з неправильним застосуванням антибіотиків. Здавалося б, ця «антропогенна» позиція підтверджується відносною відсутністю елементів стійкості у зразках бактерій, відібраних з віддалених незаселених островів (зокрема з Галапагоських островів), або у древніх зразках, що передували ері антибіотиків. З іншого боку, повторне визначення відновленої ДНК із скам'янілостей плейстоцену (приблизно 30 000 років) дозволило припустити, що принаймні деякі елементи стійкості до антибіотиків мали дуже давнє походження (див.: Bhullar et al., 2012). Ця думка була підтверджена (серед іншого) відкриттям у Нью-Мексико в глибокій печерній системі мультирезистентних бактерій, які були ізолювані від контактів з

людиною й твариною протягом 4–7 млн років (див.: Bhullar et al., 2012). Детальний аналіз одного з виучених видів, *Paenibacillus*, який стійкий до більшості антибіотиків, що клінічно використовуються, виявив, що ці гени стійкості цієї бактерії, очевидно, зберігалися мільйони років. Випадково виявили також кілька невідомих досі механізмів стійкості (див.: Pawlowski et al., 2016). Цікаво, що хоча стійкість до природних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну) була незначною, відзначалася стійкість до синтетичних препаратів, таких як лінезолід. Жоден із цих генів не був експресований у зразках цієї бактерії, зібраних із сусідньої поверхні печери, що дає змогу припустити, що організми в печері експресували їх під певним тиском селекції. Такі висновки призвели до переоцінювання походження та ролі бактеріального «резистентності» й питання стійкості до антибіотиків загалом. Наразі стає зрозуміло, що ми маємо зважати на багато нюансів щодо проблеми.

Багато антибіотиків, які клінічно застосовуються, є складними, природними хімічними речовинами, отриманими з бактерій або грибів, які живуть у ґрунті. Вони вивільняються в рамках оборонної стратегії цими організмами. Очевидно, організми, які вивільняють антибіотики, мають захищатися від дії цих речовин. Тому це пояснює, принаймні частково, чому резистентність – пул генів, що беруть участь у стійкості до антибіотиків, – є настільки важливим для організмів, які живуть у ґрунті. Крім того, нині вважається, що ці ендogenous антибіотики можуть також виконувати більш «фізіологічну» роль: можливо, регулюючи метаболічні шляхи, діючи як молекули зв'язку або як частина бактеріальних механізмів «кворуму»⁵. Багато генів стійкості розташовані на рухливих елементах ДНК, а передача між організмами в ґрунті відбувається шляхом *горизонтального перенесення генів* (на відміну від *вертикального перенесення генів*, що відбувається під час розмноження). Це частково пояснює, чому частота резистентності висока у місцях, де розмножуються бактерії, а також використовуються антибіотики, наприклад у сільському господарстві чи лікарнях.

Вплив інтенсивного клінічного застосування антибіотиків став стимулом для накопичення у патогенних мікроорганізмів під «тиском відбору» вживання лікарських засобів множинних елементів резистентності. Це, очевидно, накладає серйозні обмеження на можливості фармакотерапії багатьох бактеріальних інфекцій. Хоча стійкість до хіміотерапевтичних агентів може також розвиватися у найпростіших та багатоклітинних паразитів (і в популяціях злоякісних клітин; див. розд. 57), ми обмежимося обговоренням механізмів стійкості бактерій.

ПОШИРЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Резистентність до антибіотиків може бути *вродженою* – вже існувала в певному штамі, або *набу-*

тою, тобто отримана якимось чином від інших бактеріальних клітин. У будь-якому випадку *природний відбір* працює на користь стійких штампів, коли антибіотик переважає в навколишньому середовищі. Принциповим є те, як гени стійкості бактерій переміщуються між хромосомною ДНК та рухливими елементами як *усередині*, так і *між* бактеріями.

Визначено кілька основних механізмів:

1. Шляхом передачі генів стійкості між генетичними елементами *всередині* бактерій, на транспозони.
2. Шляхом передачі генів стійкості між бактеріями шляхом рухливих елементів (таким, як плазмід).
3. Шляхом перенесення стійких бактерій між людьми або тваринами.

Розуміння цих механізмів має вирішальне значення для правильного клінічного використання існуючих лікарських засобів («управління антибіотиками»), а також для розробки нових антибіотиків. Спочатку ми розглядаємо механізми обміну генетичною інформацією, а потім – як ці передані гени підривають активність антибіотиків.

РУХ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Плазмід та рухливі елементи

▼ Окрім самої хромосоми, багато видів бактерій містять позахромосомні генетичні елементи, так звані плазмід, які вільно існують у цитоплазмі. Вони можуть розмножуватися самостійно. Структурно вони являють собою замкнуті петлі ДНК, які можуть містити один ген або цілих 500 чи навіть більше. У клітині може міститися лише кілька копій плазмід, але часто наявна велика кількість копій, і в кожній бактеріальній клітині може бути більше одного типу плазмід. Плазмід, що несуть гени стійкості до антибіотиків (r-гени), називаються *R-плазмід*ами. Значна частина лікарської стійкості, що зустрічається в клінічній медицині, визначається плазмід

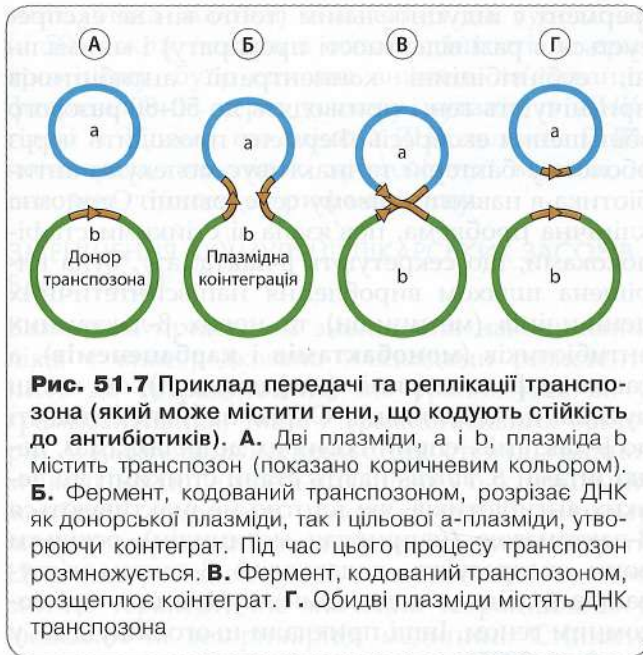
Весь процес може відбуватися з лякаючою швидкістю. Наприклад, золотистий стафілокок давній «майстер у мистецтві» резистентності до антибіотиків. Ставши повністю стійким до пеніциліну за допомогою опосередкованих плазмідних механізмів, цей організм лише за 1–2 роки зміг набути стійкості до резистентного до нападку β-лактамаз *метициліну* (див.: de Lencastre et al., 2007).

Транспозони

▼ Деякі ділянки ДНК легко переносяться (транспонуються) з однієї плазмід в іншу, а також із плазмід в хромосому або навпаки.⁶ Це тому, що може відбуватися інтеграція цих сегментів ДНК, які називаються транспозонами, в акцепторну ДНК незалежно від нормального механізму гомологічної генетичної рекомбінації. На відміну від плазмід, транспозони не здатні розмножуватися самостійно, хоча деякі можуть розмножуватися під час процесу інтеграції (рис. 51.7), унаслідок чого копіюються як донорські,

⁵ Відчуття кворуму – це механізм, за допомогою якого колонії бактерій можуть регулювати свою експресію генів (та іншу метаболічну активність) відповідно до щільності популяції.

⁶ Відповідно до запропонованих теорій, віруси могли виникнути як транспозони, які вирвалися з клітин і продовжували здійснювати свою діяльність самостійно.



так і акцепторні молекули ДНК. Транспозони можуть нести один або кілька генів резистентності і «підніматися» на плазміді до нового виду бактерії. Навіть якщо плазмиди не може реплікуватися в новому хазяїні, транспозон може інтегруватися в свою хромосому або свої корінні плазмиди. Це, мабуть, пояснює значне поширення певних генів стійкості в різних R-плазмдах та серед неспоріднених бактерій.

Генні касети та інтегриони

▼ Плазмиди та транспозони не завершують набір механізмів, передбачених природним відбором, щоб збити з пантелику сподівання мікробіолога/хіміотерапевта. Стійкість, або багаторезистентність, може також поширюватися іншим рухливим елементом – *генною касетою*, яка складається з гена стійкості, прикріпленого до невеликого місця розпізнавання. Кілька касет можуть бути упаковані разом у багатокасетний масив, який, у свою чергу, може бути інтегрований у більший мобільний блок ДНК, який називають *інтегроном*. Інтегрон (який може бути розташований на транспозоні) містить ген ферменту інтегрази (рекомбіназа), який вставляє касету(и) на унікальних ділянках у ДНК-хазяїна. Ця система – касетний масив «транспозон»/«інтегрон»/мультирезистентність – дає змогу особливо швидко та ефективно передавати стійкість до різних препаратів між генетичними елементами як усередині, так і між бактеріями.

ПЕРЕДАЧА ГЕНІВ СТІЙКОСТІ МІЖ БАКТЕРІЯМИ

▼ Горизонтальне перенесення генів між бактеріями одного або навіть різних видів вважається найважливішим механізмом поширення резистентності до антибіотиків. Існує кілька важливих механізмів, включаючи кон'югацію, трансдукцію та трансформацію, причому перший є найзначущішим.

Кон'югація

▼ Кон'югація передбачає контакт клітини з клітиною, під час якого хромосомна або екстрахромосомна ДНК переноситься від однієї бактерії до іншої і є основним механізмом поширення резистентності. Здатність кон'югувати кодується в *кон'югативних*

плазмдах: це плазмиди, що містять гени-переносники, які (наприклад у коліформних бактеріях) кодують продукцію бактеріо-хазяїном білкових поверхневих каналців, що називаються *статевими ворсинками*, які з'єднують дві клітини. Потім кон'югативна плазмиди переходить від однієї бактеріальної клітини до іншої (зазвичай одного виду).

Багато грамнегативних та деякі грампозитивні бактерії можуть кон'югувати. Деякі різномірні плазмиди можуть перетинати видовий бар'єр, приймаючи одного хазяїна так само легко, як іншого. Багато R-плазмид є кон'югативними. Некон'югативні плазмиди, якщо вони співіснують у клітині «донора» з кон'югативними плазмдами, можуть здійснити автостоп від однієї бактерії до іншої з кон'югативною плазмидою. Передача стійкості шляхом кон'югації особливо значна у популяціях бактерій, які зазвичай існують за умов високої щільності, як у кишківнику.

Трансдукція

▼ *Трансдукція* – це процес, за допомогою якого плазмидна ДНК укладається у вірус, який інфікує бактерії (називається *фагом*), і передається іншій бактерії того самого виду. Це відносно неефективний засіб передачі генетичного матеріалу, але має клінічне значення для передачі генів стійкості між штамами стафілококів та стрептококів.

Трансформація

▼ Кілька видів бактерій можуть у природних умовах зазнати трансформації шляхом вилучення ДНК із навколишнього середовища та включення її в геном за допомогою звичайної нормальної гомологічної рекомбінації. Однак цей механізм, мабуть, не важливий клінічно.

Виділяють кілька інших механізмів, завдяки яким можуть виникати гени стійкості.

ХРОМОСОМНІ МУТАЦІЇ

Частота спонтанних мутацій у популяціях бактерій для будь-якого конкретного гена дуже низька, і ймовірність полягає в тому, що приблизно одна клітина з 10 млн при поділі дасть змогу створити дочірню клітину, що містить мутацію цього гена. Упродовж розвитку інфекції, найвірогідніше, клітин буде набагато більше, тому ймовірність мутації, що спричиняє зміну від чутливості до стійкості щодо лікарського засобу, може бути досить високою. На щастя, наявність кількох мутантів загалом недостатня для отримання стійкості: незважаючи на селективну перевагу, яка характерна для стійких мутантів, різке зменшення популяції внаслідок дії антибіотика, як правило, дозволяє природним захисним силам хазяїна (див. розд. 7) переважати принаймні при гострих, якщо не хронічних, інфекціях. Однак результат може бути не настільки сприятливим, якщо первинна інфекція спричинена медикаментозно-стійким штамом.

АМПЛІФІКАЦІЯ ГЕНІВ

▼ *Дублювання та ампліфікація генів* є важливими механізмами стійкості деяких організмів (Sandegren & Andersson, 2009). Згідно із цією ідеєю, лікування антибіотиками може спричинити збільшену кількість копій для вже наявних генів стійкості, що кодують ферменти, які руйнують антибіотики, та насоси для відтоку.

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ СТІЙКОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ

Гени стійкості перетворюються на білки, які пошкоджують дію антибіотиків кількома способами. Тут ми обговорюємо кілька з них, але нові механізми все ще розкриваються (див.: Pawlowski et al., 2016).

ВИРОБНИЦТВО ФЕРМЕНТІВ, ЩО ІНАКТИВУЮТЬ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Інактивація β-лактамних антибіотиків

Мабуть, найважливіший приклад стійкості, спричиненої інактивацією, – це стійкість до антибіотиків β-лактамів. Відповідними ферментами є β-лактамази, які розщеплюють β-лактамне кільце пеніцилінів і цефалоспоринів (див. розд. 52). Перехресна резистентність між двома класами антибіотиків є неповною, оскільки деякі β-лактамази віддають перевагу пеніцилінам, а деякі – цефалоспоринам.

Стафілококи – основний вид бактерій, які продукують β-лактамазу, а гени, що кодують ферменти, містяться на плазмідах, які можуть передаватися шляхом трансдукції. У стафілококів

фермент є індукцибельним (тобто він не експресується в разі відсутності препарату) і мінімальні, субінгібіційні концентрації антибіотиків пригнічують ген і призводять до 50–80-разового збільшення експресії. Фермент проходить через оболонку бактерій та інактивує молекули антибіотика в навколишньому середовищі. Серйозна клінічна проблема, пов'язана зі стійкими стафілококами, що секретують β-лактамазу, була вирішена шляхом вироблення напівсинтетичних пеніцилінів (метицилін) та нових β-лактамних антибіотиків (монобактамів і карбапенемів), а також цефалоспоринів (цефамандол), які менш чутливі до інактивації. Окрім набуття стійкості до β-лактамів, сприйнятливих до β-лактамаз, деякі штами *S. aureus* навіть стали стійкими до деяких антибіотиків, які істотно не інактивуються β-лактамазою (наприклад метицилін), оскільки вони експресують додатковий β-лактам-зв'язувальний білок, кодований мутованим хромосомним геном. Інші приклади цього виду див. у Lambert (2005).

▼ Грамнегативні мікроорганізми також можуть виробляти β-лактамази, і це є суттєвим фактором їх стійкості до напівсинтетичних β-лактамних антибіотиків широкого спектра дії. У цих організмах ферменти можуть кодуватися хромосомними або плазмідними генами. У першому випадку ферменти можуть бути індукованими, але в другому вони виробляються конститутивно. Коли це відбувається, фермент не інактивує лікарський засіб у навколишньому середовищі, а натомість залишається прикріпленим до клітинної стінки, перешкоджаючи доступу препарату до мембранно-асоційованих мішеней. Багато із цих β-лактамаз кодуються транспозонами, деякі з яких можуть також мати детермінанти стійкості до кількох інших антибіотиків.

Стійкість до антибіотиків

- Резистентність до антибіотиків – природне явище, яке відіграє важливу роль у нормальній бактеріальній екології.
- У багатьох видів бактерій гени стійкості (г-гени) мають давнє походження і експресуються за наявності антибіотика.
- R-гени можуть переміщуватися між генетичними елементами всередині окремих бактерій. Виділяють кілька механізмів:
 - плазміди – це позакромосомні генетичні елементи, які можуть розмножуватися самостійно і нести гени, що кодують стійкість до антибіотиків (г-гени);
 - транспозони – ділянки ДНК, які можуть бути перенесені з однієї плазміди в іншу, з плазміди в хромосому або навпаки. Плазміда, що містить г-ген, який несе транспозон, може кодувати ферменти, які зумовлюють інтеграцію плазміди з іншою. Після їх поділу цей транспозон реплікується так, що обидві плазміди потім містять г-ген.
- R-гени, включаючи багатокасетні масиви генів стійкості до лікарських засобів, також можуть передаватися іншим бактеріям того самого чи іншого виду. Існує кілька механізмів:
 - основним методом перенесення г-генів від однієї бактерії до іншої є кон'югативні плазміди. Бактерія утворює сполучну трубку з іншими бактеріями, через які плазміди проходять;
 - менш поширеним методом передачі є трансдукція, тобто передача бактеріальним вірусом (фагом) плазміди, що несе г-ген, в іншу бактерію.

Інактивація хлорамфеніколу

Хлорамфенікол інактивується хлорамфенікол-ацетилтрансферазою, ферментом, що продукується стійкими штамми як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів, причому ген стійкості переноситься плазмідною. У грамнегативних бактерій фермент виробляється конститутивно, що призводить до рівня резистентності у 5 разів вищого, ніж у грампозитивних бактерій, у яких фермент індукується.

Інактивація аміноглікозидів

Аміноглікозиди інактивуються фосфорилуванням, аденілуванням або ацетилюванням, а необхідні ферменти містяться як у грамнегативних, так і в грампозитивних мікроорганізмах. Гени стійкості переносяться на плазмідах, а деякі виявлені на транспозонах. Багато інших прикладів такого роду наводять Wright (2005) and Giedraitiene et al. (2011).

ЗМІНА САЙТУ, ЩО ЗВ'ЯЗУЄ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Ділянка зв'язування аміноглікозидів на субодиноці 30S рибосоми може бути змінена хромосомною мутацією. Плазмідно-опосередкована

зміна білка ділянки зв'язування на субодиниці 50S також лежить в основі стійкості до **еритроміцину**, було описано знижене зв'язування фторхінолонів через точкову мутацію в ДНК-гіразі A. Відомо, що змінена ДНК-залежна РНК-полімераза, внаслідок хромосомної мутації, є основою стійкості до **рифампіцину**.

ЗМЕНШЕННЯ АКУМУЛЯЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БАКТЕРІЯМИ

Важливим прикладом зменшення накопичення ліків є опосередкована плазмідями резистентність до **тетрациклінів**, що трапляється як у грампозитивних, так і у грамнегативних бактерій. У цьому випадку гени стійкості в плазмідному коді для індукційних білків у бактеріальній мембрані сприяють енергетично залежному витоку тетрациклінів, а отже, і резистентності. Цей тип резистентності є загальним і суттєво знизив терапевтичне значення тетрациклінів у людській та ветеринарній медицині. Стійкість *S. aureus* до еритроміцину та інших макролідів, а також до фторхінолонів також зумовлена енергетично залежним витоком. Інгібітори таких насосів можуть бути корисними доповненнями до антибіотиків (див.: Van Bambeke et al., 2006).

Є також нещодавні дані про плазмідно-детерміноване пригнічення синтезу *порину*, яке може вплинути на ті гідрофільні антибіотики, які потрапляють у бактерію через ці наповнені водою канали зовнішньої мембрани. Змінена проникність у результаті хромосомних мутацій із залученням полісахаридних компонентів зовнішньої мембрани грамнегативних організмів може визначати посилену стійкість до **ампіциліну**. Повідомлялося, що мутації, які впливають на компоненти оболонки, порушують накопичення аміноглікозидів, β-лактамів, хлорамфеніколу, пептидних антибіотиків і тетрацикліну.

ЗМІНА СЕЛЕКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТУ

Стійкість до триметоприму є наслідком спрямованого плазмідями синтезу *дигідрофолат-редуктази* з низькою або нульовою спорідненістю до триметоприму. Вона передається шляхом трансдукції та може поширюватися транспозонами.

Стійкість до сульфаніламідів у багатьох бактерій опосередкована плазмідями. Також вона є результатом утворення форми *дигідрофолат-синтетази* з низькою спорідненістю до сульфаніламідів, але не змінює спорідненість до пара-амінобензойної кислоти. Повідомлялося про бактерії, що спричиняють серйозні інфекції та несуть плазмід з генами стійкості як до сульфаніламідів, так і до триметоприму.

СУЧАСНИЙ СТАН АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІЙ

ВООЗ (2016) наголошує, що резистентність до антибіотиків є у всіх країнах. Без ефективних антибіотиків багато рутинних хірургічних процедур та інших медичних втручань неможливі. У Великій Британії та США смертність від інфекції, спричиненої стійкими штамми, становить близько 23 000–25 000 випадків на рік, але в країнах, що розвиваються, показники смертності принаймні вдвічі перевищують ці цифри.

Також виокремлено такі випадки, що мають особливе значення:

- *Klebsiella pneumoniae*. Стійкість цього мікроорганізму до антибіотиків резерву, таких як карбапенеми, поширилось по всьому світі, у багатьох країнах лікування неефективне приблизно в половині всіх випадків.
- *Escherichia coli*. У багатьох країнах цей мікроорганізм став стійким до фторхінолонів, знову ж таки, у деяких частинах світу лікування неефективне приблизно в половині всіх випадків.
- *Neisseria gonorrhoea*. Наразі мікроорганізм стійкий до цефалоспоринов у близько 10 країнах.
- *Staphylococcus aureus*. На сьогодні значно поширена стійкість до препаратів першої лінії, пацієнти з метицилін-стійким золотистим стафілококом (MRSA) мають у понад 2 рази більше шансів померти після зараження. Рівень смертності знижується в Північній Америці та Європі, але зростає в країнах, що розвиваються.
- *Enterobacteriaceae* spp. Ці мікроорганізми можуть спричинити інфекції, що загрожують життю, і останнім часом повідомляється про резистентність до «останньої інстанції» препарату колістину.
- *Мікобактерії туберкульозу*. Збільшується поширеність мультирезистентних штамів (MDR-TB) та екстенсивно стійких до багатьох лікарських засобів штамів (XMDR-TB), зростає смертність від цієї хвороби.

Отже, який шлях попереду? Деякі автори (Chaudhary, 2016) виступають за вирішення проблеми в момент встановлення діагнозу та призначення лікарського засобу, припускаю-

Біохімічні механізми стійкості до антибіотиків

Основними механізмами є такі:

- **Виробництво ферментів, які інактивують препарат:** наприклад, β-лактамази, що інактивують **пеніцилін**; ацетилтрансферази, які інактивують **хлорамфенікол**; кінази та інші ферменти, які інактивують аміноглікозиди.
- **Зміна ділянок зв'язування лікарських засобів:** це відбувається з аміноглікозидами, **еритроміцином**, **пеніциліном**.
- **Зменшення кумуляції лікарських засобів бактерією:** наприклад, тетрацикліни.
- **Зміна чутливості ферментів:** наприклад, дигідрофолатредуктаза стає нечутливою до **триметоприму**.

вання цих препаратів є ризик сенсibilізації 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 Стивенса-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 птеридиновий 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 інгібують іншу стадію на тому самому метаболічному шляху бактерій, вони можуть посилювати дію триметоприму (рис. 52.2).

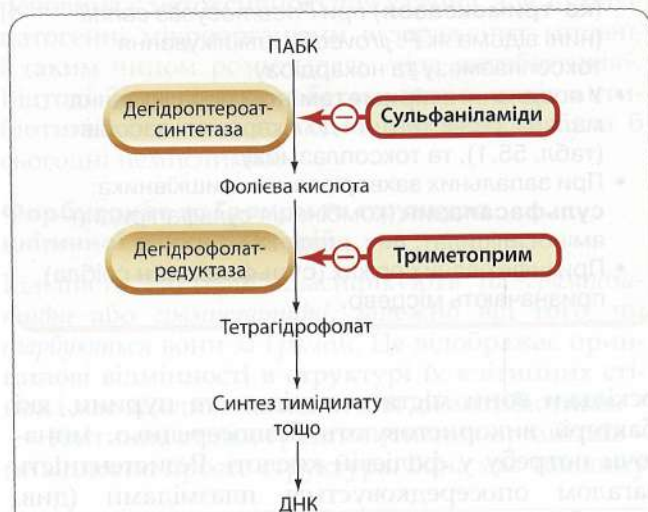


Рис. 52.2 Дія сульфаніамідів і триметоприму на синтез бактеріальної фолієвої кислоти. Докладніше про синтез тетрагідрофолатів див. у розд. 26, а порівняння антифолатних препаратів – у табл. 51.1. ПАБК – пара-амінобензойна кислота

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.

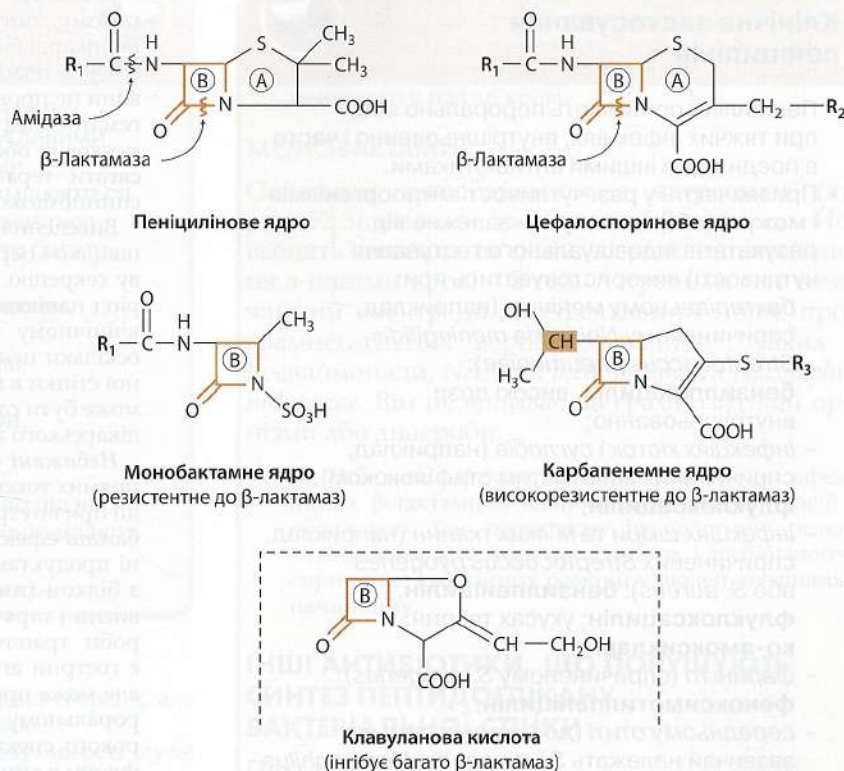
Небажані ефекти. Тривале введення триметоприму може спричинити дефіцит фолієвої кислоти з розвитком мегалобластної анемії (див. розд. 26). Інші небажані ефекти включають нудоту, блювання, захворювання крові та висип.

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

ПЕНІЦИЛІНИ

Чудовий антибактеріальний ефект системного пеніциліну в людей був чітко продемонстрований у 1941 р.³ 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-

³ 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.



ного пеніциліну вилучали та використовували повторно. Через 5 днів стан пацієнта значно покращився, і було очевидним зникнення абсцесів. Крім того, здавалося, що препарат не викликав токсичних ефектів. На жаль, коли запас пеніциліну був остаточно вичерпаний, стан пацієнта поступово погіршився, і через місяць він помер.

Пеніциліни, часто в поєднанні з іншими антибіотиками, залишаються надзвичайно важливими в антибактеріальній хімотерапії, але, на жаль, вони руйнуються бактеріальними амідазами та β-лактамазами (пеніциліназами; рис. 52.3). Цей механізм лежить в основі одного з основних типів стійкості до антибіотиків.

Механізми дії

Усі β-лактамні антибіотики перешкоджають синтезу пептидоглікану бактеріальної клітинної стінки (див. розд. 51, рис. 51.3). Після приєднання до пеніцилін-зв'язувального білка бактерії (їх може бути 7 або більше типів у різних організмів) вони інгібують фермент транспептидації, який зшиває пептидні ланцюги, прикріплені до хребта пептидоглікану.

Остаточна бактерицидна дія – інактивація інгібітора автолітичних ферментів у клітинній стінці, що призводить до лізису бактерії. Деякі організми, які називаються «толерантними», мають дефектні автолітичні ферменти, у цьому випадку лізис не відбувається у відповідь на вживання препарату. Резистентність до пеніциліну може виникати внаслідок різних причин і детально обговорюється в розд. 51.

Види пеніциліну та їх протимікробна активність

Першими пеніцилінами були природний бензилпеніцилін (пеніцилін G) та його споріднені речовини, включаючи феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V). Бензилпеніцилін активний проти широкого спектра організмів і є препаратом першого вибору при багатьох інфекціях (див. блок про клінічне застосування). Основними його недоліками є погана абсорбція в травному тракті (це означає, що його необхідно вводити шляхом ін'єкцій) та його чутливість до бактеріальних β-лактамаз.

До напівсинтетичних пеніцилінів, що включають різні бічні ланцюги, приєднані до ядра пеніциліну (при R₁ на рис. 52.3), відносять стійкі до β-лактамаз пеніциліни (метицилін⁴, флуклоксацилін, темоцилін) та пеніциліни широкого спектра дії (ампіцилін, амоксицилін). Пеніциліни розширеного спектра дії (тикарцилін, піперацилін), що діють проти псевдомонад, певним чином подолали проблему серйозних інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*. Іноді амоксицилін та тикарцилін уводять у комбінації з інгібітором β-лактамази клавулановою кислотою (амокси-клав). Півмецилінам є проліками мецилінаму, який також має широкий спектр дії.

⁴ Метицилін був першим β-лактамазостійким пеніциліном. Зараз його клінічно не застосовують, оскільки він асоціюється з інтерстиційним нефритом, але використовують в аббревіатурі «MRSA» – стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus*, який резистентний до інших β-лактамазостійких пеніцилінів, а також до метициліну.

Клінічне застосування пеніцилінів

- Пеніциліни приймають перорально або, при тяжких інфекціях, внутрішньовенно і часто в поєднанні з іншими антибіотиками.
- Призначають у разі чутливості мікроорганізмів і можуть (або не можуть – залежно від результатів індивідуального тестування чутливості) використовуватись при:
 - бактеріальному менінгіті (наприклад, спричиненому *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*): **бензилпеніцилін**, високі дози внутрішньовенно;
 - інфекціях кісток і суглобів (наприклад, спричинених золотистим стафілококом): **флуклоксацилін**;
 - інфекціях шкіри та м'яких тканин (наприклад, спричинених *Streptococcus pyogenes* або *S. aureus*): **бензилпеніцилін**, **флуклоксацилін**; укусах тварин: **ко-амоксиклав**;
 - фарингіті (спричиненому *S. pyogenes*): **феноксиметилпеніцилін**;
 - середньому отиті (до мікроорганізмів зазвичай належать *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*): **амоксицилін**;
 - бронхіті (часто змішані інфекції): **амоксицилін**;
 - пневмонії: **амоксицилін**;
 - інфекціях сечових шляхів (наприклад, кишкова паличка): **амоксицилін**;
 - гонореї: **амоксицилін** (плюс **пробенецид**);
 - сифілісі: **прокаїн бензилпеніцилін**;
 - ендокардиті (наприклад, спричиненому *Streptococcus viridans* або *Enterococcus faecalis*): високі дози внутрішньовенного **бензилпеніциліну** іноді з аміноглікозидом;
 - тяжких інфекціях *Pseudomonas aeruginosa*: **тикарцилін**, **піперацилін**.

Цей список не є вичерпним. Лікування пеніцилінами іноді починають емпірично, якщо ймовірний збудник є чутливим до пеніциліну, в очікуванні результатів лабораторних досліджень для ідентифікації організму та визначення його чутливості до антибіотиків.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Пероральне всмоктування пеніцилінів змінюється залежно від їх стабільності в кислоті та їх адсорбції до харчових продуктів у кишках. Пеніциліни можна вводити внутрішньовенно. Також доступні препарати для внутрішньом'язової ін'єкції, зокрема препарати з повільним вивільненням, такі як бензатин бензилпеніцилін. Він ефективний у лікуванні сифілісу, оскільки *Treponema pallidum* – дуже повільно ділиться. Інtrateкальне введення бензилпеніциліну (історично використовувався для лікування менінгіту) більше не застосовується, оскільки препарат може спричиняти судоми⁵.

Пеніциліни широко розподіляються в рідинах організму, потрапляючи в суглоби; у плевральну та перикардальну порожнини; у жовч, слину і молоко і через плаценту. Будучи нерозчинними в ліпідах, вони не проникають у клітини ссавців і перетинають гематоенцефалічний бар'єр лише в разі запалення мозкових оболонок, у цьому випадку вони можуть досягати терапевтично ефективних концентрацій у спинномозковій рідині.

Виведення більшості пеніцилінів відбувається швидко і переважно нирками, 90 % – через канальцеву секрецію. Порівняно короткий плазматичний період напіввиведення є потенційною проблемою при клінічному застосуванні бензилпеніциліну. Однак, оскільки пеніцилін діє, запобігаючи синтезу клітинної стінки в мікроорганізмах, що діляться, перевагою може бути саме переривчастий, а не постійний вплив лікарського засобу.

Небажані ефекти. Пеніциліни відносно вільні від прямих токсичних ефектів (крім їх проконвульсивної дії при внутрішньотекальному введенні). Основні небажані ефекти – це реакції гіперчутливості, зумовлені продуктами розпаду пеніциліну, які поєднуються з білком-хазяїном і стають антигенними. Поширені висип і гарячка; відстрочений тип сироваткової хвороби трапляється нечасто. Набагато серйознішим є гострий анафілактичний шок, який хоча й рідко, але може призвести до летального наслідку. При пероральному застосуванні пеніциліни, особливо широкого спектра дії, порушують уміст бактеріальної флори в кишках. Це може бути пов'язано з порушеннями в органах травного тракту, а в деяких випадках із суперінфекцією іншими, нечутливими до пеніциліну, мікроорганізмами, що призводить до розвитку, зокрема псевдомембранозного коліту (спричиненого *Clostridium difficile*, див. далі).

ЦЕФАЛОСПОРИНИ І ЦЕФАМІЦИНИ

Цефалоспорины та цефаміцины – це β-лактамі антибіотики, вперше виділені з грибів. Усі вони мають той самий механізм дії, що й пеніциліни.

Напівсинтетичні цефалоспорины широкого спектра дії були отримані шляхом додавання до ядра цефалоспорины С різних бічних ланцюгів у R₁ та/або R₂ (див. рис. 52.3). Ці засоби є водорозчинними і відносно кислотостійкими. Вони різняться за чутливістю до β-лактамаз. У наш час для клінічного застосування доступно багато цефалоспоринов і цефаміцинів (див. список у табл. 52.2). Резистентність до цієї групи препаратів зросла через плазмідно кодовану або хромосомну β-лактамазу. Остання наявна майже в усіх грамнегативних бактерій, і вона активніше гідролізує цефалоспорины, ніж пеніциліни. У кількох організмів одна мутація може призвести до конститутивної продукції цього ферменту на високому рівні. Резистентність також виникає, коли зменшується проникнення лікарського засобу в результаті зміни білків зовнішньої мембрани або мутацій білків у місці зв'язування.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Деякі цефалоспорины вводяться перорально, але більшість – парентерально, внутрішньом'язово (що може бути болючим) або внутрішньовенно. Після всмоктування вони широко розподіляються в організмі, а деякі, такі як **цефотаксим**, **цефуросим** та **цефтріаксон**, перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться пе-

⁵ Справді, пеніциліни, що вводять місцево в кору головного мозку, використовують для індукування судом у тваринній моделі епілепсії (див. розд. 46).

Клінічне застосування цефалоспоринів

Цефалоспорини використовуються для лікування інфекцій, спричинених чутливими організмами. Як і у випадку з іншими антибіотиками, моделі чутливості змінюються географічно, і лікування часто починається емпіричним шляхом. Можна лікувати багато різних видів інфекцій, включаючи:

- септицемію (наприклад, **цефуросим**, **цефотаксим**);
- пневмонію, спричинену чутливими мікроорганізмами;
- менінгіт (наприклад, **цефтріаксон**, **цефотаксим**);
- інфекцію жовчних шляхів;
- інфекцію сечових шляхів (особливо під час вагітності або у пацієнтів, які не відповідають на інші лікарські засоби);
- синусит (наприклад **цефадроксил**).

реважно нирками шляхом каналцевої секреції, але 40 % цефтріаксону виводиться з жовчю.

Небажані ефекти. Реакції гіперчутливості дуже схожі на ті, що можуть спостерігатися при застосуванні пеніциліну, а також може бути певна перехресна чутливість; у близько 10 % чутливих до пеніциліну осіб виявляють алергійні реакції на цефалоспорини. Повідомлялося про нефротоксичність (особливо цефрадину), а також про непереносимість алкоголю, спричинену лікарськими засобами. Діарея виникає часто і може бути спричинена *C. difficile*.

ІНШІ β -ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ

Карбапенеми та монобактами (див. рис. 52.3) були розроблені для боротьби з грамнегативними організмами, що продукують β -лактамазу, стійкими до пеніцилінів.

КАРБАПЕНЕМИ

Іміпенем (карбапенем) діє так само, як і інші β -лактами (див. рис. 52.3). Він має дуже широкий спектр протимікробної активності, виявляючи свої ефекти щодо багатьох аеробних та анаеробних грамположитивних і грамнегативних організмів. Однак багато з «резистентних до метициліну» стафілококів менш сприйнятливі, і під час терапії з'явилися стійкі штами *P. aeruginosa*. Стійкість до іміпенему спочатку була низькою, але зростає, оскільки деякі організми тепер мають хромосомні гени, які кодують іміпенем-гідролізувальні β -лактамази. Препарат іноді призначають разом з **циластатином**, який пригнічує його інактивацію нирковими ферментами. **Меропенем** є подібним, але не метаболізується нирками. **Ертапенем** має широкий спектр антибактеріальної дії, проте ліцензований лише для обмеженого діапазону показань. Більшість карбапенемів не є перорально активними і використовуються лише в особливих ситуаціях.

▼ **Небажані ефекти**, як правило, подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні інших β -лактамів, найчастіше спостерігаються нудота та блювання. Нейротоксичність може виникати в разі високих концентрацій у плазмі крові.

МОНОБАКТАМИ

Основним монобактамом є **азтреонам** (див. рис. 52.3), стійкий до більшості β -лактамаз. Його вводять шляхом ін'єкцій, період напіввиведення з плазми крові – 2 год. Азтреонам має незвичайний спектр дії та ефективний лише проти грамнегативних аеробних паличок, таких як псевдомонади, *Neisseria meningitidis* та *Haemophilus influenzae*. Він не впливає на грампозитивні організми або анаероби.

▼ **Небажані ефекти** зазвичай подібні до ефектів інших β -лактамних антибіотиків, але цей засіб не обов'язково має перехресну імунологічну реакцію з пеніциліном та його продуктами, і здебільшого не спричиняє алергійних реакцій у людей, чутливих до пеніциліну.

ІНШІ АНТИБІОТИКИ, ЩО ПОРУШУЮТЬ СИНТЕЗ ПЕПТИДОГЛІКАНУ БАКТЕРІАЛЬНОЇ СТІНКИ

ГЛІКОПЕПТИДИ

Ванкоміцин – це глікопептидний антибіотик, **тейкопланін** є подібним, але тривалішої дії. Ванкоміцин пригнічує синтез клітинної стінки (розд. 51, рис. 51.3). Він ефективний переважно проти грампозитивних бактерій. Ванкоміцин не всмоктується в кишківнику і вводиться лише перорально для лікування інфекції кишківника, спричиненої *C. difficile*.

Основним клінічним показанням до застосування ванкоміцину є лікування стійкого до метициліну золотистого стафілокока (MRSA). Часто це препарат останньої інстанції для цієї інфекції, що викликає тривогу, з огляду на появу *S. aureus*, резистентного до ванкоміцину (VRSA). Він також ефективний при деяких інших серйозних інфекціях, зокрема тяжких стафілококових інфекціях у пацієнтів з алергією як до пеніцилінів, так і до цефалоспоринів.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Для системного застосування препарат вводять внутрішньовенно, період напіввиведення з плазми крові – близько 8 год.

Небажані ефекти включають гарячку, висип та флебіт у місці інфузії. Можуть виникнути ототоксичність та нефротоксичність, іноді спостерігаються реакції гіперчутливості.

Далтоміцин є відносно новим антибактеріальним ліпопептидом зі схожим спектром дії з ванкоміцином. Його використовують у поєднанні з іншими препаратами для лікування MRSA. **Телаванцин** (інший ліпопептид) також активний проти MRSA і має тривалішу дію, ніж ванкоміцин.

ПОЛІМІКСИНИ

До складу поліміксинових антибіотиків входять **поліміксин В** і **колістиметат**. Вони мають каті-

онні детергентні властивості та руйнують зовнішню клітинну мембрану бактерій (розд. 51). Препарати виявляють вибірково, швидку бактерицидну дію на грамнегативні палички, особливо щодо псевдомонад та коліформних організмів.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Вони не всмоктуються з травного тракту. Клінічне застосування цих препаратів обмежене їх токсичністю, а також стерилізацією кишківника та місцевим лікуванням вушних, очних або шкірних інфекцій, спричинених сприйнятливими організмами.

Небажані ефекти можуть бути серйозними і включати нейротоксичність та нефротоксичність.

Фосфоміцин – це невелика органічна молекула, спочатку виявлена в *Streptomyces*, яка блокує синтез пептидогліканів, інактивуючи ключовий фермент *Mur A*. Він виявляє хороший спектр активності, але на сьогодні обмежений у використанні лише для лікування інфекцій сечових шляхів.

ПРОТИМІКРОБНІ АГЕНТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ БІЛКІВ БАКТЕРІЙ

ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрацикліни – антибіотики широкого спектра дії. До цієї групи входять **тетрациклін, окситетрациклін, демеклоциклін, лімециклін, доксициклін, міноциклін і тайгециклін**.

Механізм дії

Після проникнення в чутливі організми шляхом активного транспорту тетрацикліни діють, пригнічуючи синтез білка (див. розд. 51, рис. 51.4). Вони бактеріостатичні.

Антибактеріальний спектр

Спектр протимікробної активності тетрациклінів дуже широкий і включає грампозитивні та грамнегативні бактерії, мікоплазму, рикетсію, хламідії, спірохети й деякі найпростіші (наприклад амеби). Міноциклін також ефективний проти *N. meningitidis* і був використаний для видалення цього організму з носоглотки носіїв. Однак широка резистентність до цих агентів знизила їх ефективність. Вона передається переважно плазмідами, і оскільки гени, що контролюють стійкість до тетрациклінів, тісно пов'язані з генами стійкості до інших антибіотиків, організми можуть розвивати стійкість до багатьох лікарських засобів одночасно.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Як правило, тетрацикліни вживають перорально, але їх також можна вводити парентерально. Міноциклін і доксициклін добре всмоктуються перорально. Усмоктування більшості тетрациклінів є нерегулярним і неповним, але покращується за відсутності їжі. Оскільки тетрацикліни хелатують іони металів (кальцію, маг-

нію, заліза, алюмінію), утворюючи комплекси, що не всмоктуються, абсорбція зменшується за наявності молока, деяких антацидів і препаратів заліза.

Небажані ефекти. Найпоширенішими небажаними наслідками є порушення функцій травного тракту, спричинені спочатку безпосереднім подразненням, а пізніше – модифікацією кишкової

β-Лактамні антибіотики



Бактерицидні, оскільки пригнічують синтез пептидогліканів.

Пеніциліни

- Препарат першого вибору при багатьох інфекціях.
- **Бензилпеніцилін:**
 - вводиться шляхом ін'єкцій, має короткий період напіввиведення і руйнується β-лактамазами;
 - спектр: грампозитивні та грамнегативні коки й деякі грамнегативні бактерії;
 - багато стафілококів наразі є стійкими.
- β-Лактамазорезистентні пеніциліни (наприклад **флуклоксацилін**):
 - вживають перорально;
 - спектр: як у бензилпеніциліну;
 - багато стафілококів наразі є стійкими.
- Пеніциліни широкого спектра дії (наприклад **амоксацилін**):
 - вживають перорально; руйнуються β-лактамазами;
 - спектр: як у **бензилпеніциліну** (хоча і менш потужний); вони також активні проти грамнегативних бактерій.
- Пеніциліни розширеного спектра дії (наприклад **тикарцилін**):
 - вживають перорально; вони чутливі до β-лактамаз;
 - спектр: як у пеніцилінів широкого спектра дії; вони також активні проти псевдомонад.
- Побічні ефекти пеніцилінів: переважно гіперчутливість.
- Комбінація **клавуланової кислоти** плюс **амоксациліну** або **тикарциліну** ефективна проти багатьох організмів, що виробляють β-лактамази.

Цефалоспорины та цефаміцини

- Препарат другого вибору при багатьох інфекціях.
- Пероральні препарати (наприклад **цефаклор**) застосовуються при інфекціях сечових шляхів.
- Парентеральні препарати (наприклад, **цефуроксим**, активний проти золотистого стафілокока, гемофільної палички, ентеробактерій).
- Побічні ефекти: переважно гіперчутливість.

Карбапенеми

- **Іміпенем** – антибіотик широкого спектра дії.
- Іміпенем застосовується разом з **циластином**, що запобігає його розщепленню в нирках.

Монобактами

- **Азтреонам:** активний лише проти грамнегативних аеробних бактерій і стійкий до більшості β-лактамаз.

мікрофлори. Може виникнути дефіцит комплексу вітаміну В, а також суперінфекція. Оскільки вони хелатують Ca^{2+} , тетрацикліни осідають у кістках, які ростуть, і зубах, зумовлюючи фарбування, а іноді гіпоплазію зубів та деформації кісток. Тому їх не можна призначати дітям, вагітним або матерям, які годують груддю. Ще одна небезпека для вагітних – гепатотоксичність. Також спостерігається фототоксичність (сенсibilізація до сонячного світла), особливо при застосуванні демеклоцикліну. Міноциклін може спричинити вестибулярні порушення (запаморочення та нудоту). Високі дози тетрациклінів можуть зменшити синтез білка в клітинах-хазяїнах, що є антианаболіч-

ним ефектом, який може призвести до пошкодження нирок. Тривала терапія може зумовити порушення роботи кісткового мозку.

ХЛОРАМФЕНІКОЛ

Хлорамфенікол спочатку був виділений з культур *Streptomyces*. Він інгібує синтез бактеріального білка, зв'язуючись із рибосомною субодиницею 50S (див. розд. 51, рис. 51.4).

Антибактеріальний спектр

Хлорамфенікол має широкий спектр протимікробної активності, включаючи грамнегативні та грампозитивні організми й рикетсії. Він є бактерицидним для більшості організмів, але бактерицидний щодо *H. influenzae*. Резистентність, зумовлена продукуванням ацетилтрансферази-хлорамфеніколу, опосередковується плазмідами.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** У разі перорального вживання хлорамфенікол швидко і повністю всмоктується і досягає максимальної концентрації в плазмі крові протягом 2 год. Його також можна вводити парентерально. Препарат широко розподіляється в тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Період напіввиведення становить близько 2 год. Близько 10 % виводиться у незміненому вигляді із сечею, а решта інактивується у печінці.

Небажані ефекти. Найважливішим побічним ефектом хлорамфеніколу є тяжке ідіосинкратичне пригнічення функції кісткового мозку, що призводить до панцитопенії (зменшення всіх клітинних елементів крові) – ефекту, який, хоча й рідко, може виникати у деяких осіб навіть при застосуванні низьких доз. Хлорамфенікол слід застосовувати з особливою обережністю у новонароджених, проводячи моніторинг концентрації в плазмі крові, оскільки неадекватна інактивація та екскреція препарату може спричинити синдром сірого немовляти – блювання, діарею, млявість, низьку температуру тіла та попелясто-сірий колір шкіри. Цей синдром призводить до смерті у 40 % випадків. Можуть виникнути реакції гіперчутливості, а також порушення функції травного тракту, що є наслідком зміни мікрофлори кишків.

Різні антибактеріальні засоби, що перешкоджають синтезу клітинної стінки або мембрани

- **Глікопептидні антибіотики. Ванкоміцин** чинить бактерицидну дію, пригнічуючи синтез клітинної стінки. Він застосовується внутрішньовенно при мультирезистентних стафілококових інфекціях та перорально при псевдомембранозному коліті. Побічні ефекти включають ототоксичність і нефротоксичність.
- **Поліміксини** (наприклад **колістиметат**). Порушуючи мембрани клітин бактерій, вони є бактерицидними. Препарати дають виражені нейротоксичні та нефротоксичні ефекти і застосовуються лише місцево.

Клінічне застосування тетрациклінів

- Застосування тетрациклінів зменшилося у зв'язку з поширеною резистентністю до лікарських засобів, однак наразі відновилося, зокрема при респіраторних інфекціях, оскільки стійкість знизилася при зменшенні використання. Більшість представників групи мікробіологічно подібні; **доксидиклін** призначають 1 раз на день, його можна призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Застосування (іноді в поєднанні з іншими антибіотиками) включає:
 - рикетсіозні та хламідійні інфекції, бруцельоз, сибірську виразку та хворобу Лайма;
 - як препарат другого вибору, зокрема у пацієнтів з алергією, при лікуванні кількох інфекцій (див. табл. 52.1), включаючи мікоплазму та лептоспіру;
 - інфекції дихальних шляхів (наприклад, загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія);
 - акне;
 - неналежне виділення антидіуретичного гормону (наприклад, у разі деяких злоякісних пухлин легень), що спричиняє гіпонатріємію: **демеклоциклін** пригнічує дію цього гормону, незалежно від його антибактеріальної дії (розд. 34).

Клінічне застосування хлорамфеніколу

- Системне застосування має бути зарезервоване для серйозних інфекцій, в разі яких користь препарату перевищує його незвичайну, але серйозну гематологічну токсичність. Таке використання може включати:
 - інфекції, спричинені *Haemophilus influenzae*, які є стійкими до інших препаратів;
 - **менінгіт** у пацієнтів, у яких пеніцилін не можна застосовувати;
 - **черевний тиф**, але **ципрофлоксацин** або **амоксиксиклін** та **ко-тримоксазол** однаково ефективні та менш токсичні.
- Місцеве застосування безпечно й ефективно при бактеріальному кон'юнктивіті.

АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди – це група антибіотиків зі складною хімічною структурою, що нагадують один одного за протимікробною дією, фармакокінетичними характеристиками та токсичністю. Основними агентами є **гентаміцин, стрептоміцин, амікацин, тобраміцин та неоміцин**.

Механізм дії

Аміноглікозиди пригнічують синтез бактеріального білка (див. розд. 51). Існує кілька можливих мішеней дії. Їх проникнення через клітинну мембрану бактерії частково зумовлено киснево-залежним активним транспортом за допомогою системи носія поліаміну (що блокується хлорамфеніколом), і вони чинять мінімальну дію проти анаеробних організмів. Аміноглікозиди викликають бактерицидний ефект, їх дія посилюється за рахунок засобів, що перешкоджають синтезу клітинної стінки (наприклад пеніцилінів).

Резистентність

Стійкість до аміноглікозидів стає проблемою, оскільки вона розвивається за допомогою кількох

різних механізмів, найважливішим з яких є інактивація мікробними ферментами, яких відомо понад 9. Амікацин був розроблений як субстрат для цих ферментів, але деякі організми також можуть інактивувати цей агент. Резистентність унаслідок невеликого проникнення може бути значною мірою пригнічена одночасним застосуванням пеніциліну та/або ванкоміцину, за рахунок збільшення ризику тяжких побічних ефектів.

Антибактеріальний спектр

Аміноглікозиди ефективні проти багатьох аеробних грамнегативних і деяких грампозитивних організмів. Найбільш широко їх застосовують проти грамнегативних кишкових організмів та при сепсисі. Їх можна вводити разом з пеніциліном у разі стрептококових інфекцій та інфекцій, спричинених *Listeria spp.* та *P. aeruginosa* (табл. 52.1). Гентаміцин частіше використовують, хоча тобраміцин є кращим представником цієї групи для інфекції *P. aeruginosa*. Амікацин має найширший протимікробний спектр і може бути ефективним при інфекціях, що резистентні до гентаміцину та тобраміцину.

Таблиця 52.1 Деякі клінічно значущі патогенні бактерії

Рід	Морфологія	Штами	Захворювання
Грамнегативні			
<i>Bordetella</i>	Коки	<i>B. pertussis</i>	Кашлюк
<i>Brucella</i>	Маленькі палички, коки	<i>B. abortus</i>	Бруцельоз (велика рогата худоба, люди)
<i>Campylobacter</i>	Вигнуті палички	<i>C. jejuni</i>	Харчове отруєння
<i>Escherichia</i>	Палички	<i>E. coli</i>	Сепсис, ранова інфекція, інфекція сечових шляхів
<i>Haemophilus</i>	Палички	<i>H. influenzae</i>	Гостра інфекція респіраторного тракту, менінгіт
<i>Helicobacter</i>	Рухомі палички	<i>H. pylori</i>	Пептична виразка, рак шлунка
<i>Klebsiella</i>	Капсульовані палички	<i>K. pneumoniae</i>	Пневмонія, сепсис
<i>Legionella</i>	Палички із джгутиками	<i>L. pneumophila</i>	Легіонельоз
<i>Neisseria</i>	Коки, парні	<i>N. gonorrhoeae</i>	Гонорея
<i>Pseudomonas</i>	Палички із джгутиками	<i>P. aeruginosa</i>	Сепсис, інфекції дихальних і сечових шляхів
<i>Rickettsiae</i>	Коки або нитки	Several spp.	Інфекції, що передаються кліщами та комахами
<i>Salmonella</i>	Рухливі палички	<i>S. typhimurium</i>	Харчове отруєння
<i>Shigella</i>	Палички	<i>S. dysenteriae</i>	Бактеріальна дизентерія
<i>Yersinia</i>	Палички	<i>Y. pestis</i>	Бубонна чума
<i>Vibrio</i>	Палички із джгутиками	<i>V. cholera</i>	Холера
Грампозитивні			
<i>Bacillus</i>	Палички, ланцюжки	<i>B. anthrax</i>	Сибірська виразка
<i>Clostridium</i>	Палички	<i>C. tetani</i>	Правець
<i>Corynebacterium</i>	Палички	<i>C. diphtheria</i>	Дифтерія
<i>Mycobacterium</i>	Палички	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. leprae</i>	Туберкульоз Лепра
<i>Staphylococcus</i>	Коки, кластери	<i>S. aureus</i>	Ранова інфекція, фурункули, сепсис
<i>Streptococcus</i>	Коки, парні	<i>S. pneumoniae</i>	Пневмонія, менінгіт
	Коки, ланцюжки	<i>S. pyogenes</i>	Скарлатина, ревматична гарячка, целюліт
Інші			
<i>Chlamydia</i>	Грам-невизначені	<i>C. trachomatis</i>	Захворювання очей, безпліддя
<i>Treponema</i>	Вигнуті палички із джгутиками	<i>T. pallidum</i>	Сифіліс

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Аміноглікозиди є полікатіонами і тому дуже полярні. Вони не всмоктуються з травного тракту і зазвичай вводяться внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Вони проникають через плаценту, але не проходять через гематоенцефалічний бар'єр, хоча високі концентрації можуть бути створені в суглобовій та плевральній рідині. Період напіввиведення з плазми крові становить 2–3 год. Виведення практично повністю відбувається шляхом клубочкової фільтрації в нирках, 50–60 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 год. Якщо функція нирок порушена, накопичення відбувається швидко, що призводить до збільшення залежних від дози токсичних ефектів (таких як ототоксичність та нефротоксичність).

Небажані ефекти. При застосуванні аміноглікозидів можуть відзначатися серйозні дозозалежні токсичні ефекти, які посилюються впродовж лікування, головною небезпекою є ототоксичність і нефротоксичність.

Ототоксичність призводить до прогресивного пошкодження та врешті-решт руйнування сенсорних клітин у завитку та вестибулярному апараті вуха. Результат є необоротним, може виявлятися у вигляді запаморочення, атаксії та втрати рівноваги в разі пошкодження вестибулярного апарату, а також порушення слуху або глухоти у разі кохлеарного ушкодження. Будь-який аміноглікозид може спричиняти обидва ефекти, але стрептоміцин та гентаміцин впливають на вестибулярну функцію, тоді як неоміцин та амікацин переважно впливають на слух. Ототоксичність посилюється при одночасному застосуванні інших ототоксичних препаратів (наприклад петльових діуретиків; розд. 30), а чутливість визначається генетично за допомогою мітохондріальної ДНК (див. розд. 12).

Нефротоксичність полягає у пошкодженні ниркових каналців та може потребувати діалізу, хоча функція зазвичай відновлюється, якщо введення припиняються, як тільки виявляється токсичність для нирок. Нефротоксичність здебільшого виникає у пацієнтів з наявною нирковою недостатністю або в умовах, коли зменшується об'єм сечі, а одночасне застосування інших нефротоксичних засобів (наприклад, цефалоспоринів першого покоління, ванкомицину) збільшує цей ризик. Оскільки виведення цих препаратів відбувається майже повністю нирками, нефротоксична дія може погіршити їх власну екскрецію і може виникнути хибне коло. Слід регулярно контролювати концентрацію препарату в плазмі крові та відповідно коригувати дозу.

Рідкісна, але серйозна токсична реакція – параліч, спричинений нервово-м'язовою блокадою. Зазвичай це спостерігається, лише якщо препарати вводять одночасно з нервово-м'язовими блокаторами. Така реакція є наслідком інгібування поглинання Ca^{2+} , необхідного для екзоцитотичного вивільнення ацетилхоліну (див. розд. 14).

МАКРОЛІДИ

Термін «макролід» належить до структури – багаточленного лактонного кільця, до якого приєднаний один або кілька дезоксицукрів. Основними макролідами та супутніми антибіотиками є еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин. Телітроміцин не дуже ефективний.

Механізм дії

Макроліди пригнічують синтез бактеріального білка, впливаючи на рибосомну транслокацію

(розд. 51, рис. 51.4). Препарати зв'язуються з тією самою субодиницею 50S бактеріальної рибосоми, що і хлорамфенікол та кліндаміцин, і будь-який із цих препаратів може конкурувати, якщо застосовувати їх одночасно.

Протимікробний спектр

Протимікробний спектр еритроміцину дуже подібний до спектра дії пеніциліну, і це безпечна та ефективна альтернатива для пацієнтів з алергічними реакціями на пеніцилін. Еритроміцин ефективний проти грампозитивних бактерій та спірохет, але не проти більшості грамнегативних організмів. Виняток становлять *N. gonorrhoeae* і, меншою мірою, *H. influenzae*. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. і деякі хламідії також чутливі (див. табл. 52.1). Резистентність може виникнути і є наслідком контрольованої плазмідами зміни місця зв'язування еритроміцину на бактеріальній рибосомі (розд. 51, рис. 51.4).

Азитроміцин менш активний, ніж еритроміцин, щодо грампозитивних бактерій, але значно ефективніший проти *H. influenzae* і може бути більш активним щодо *легіонел*. Його можна використовувати для лікування *Toxoplasma gondii*, оскільки він вбиває цисти. Кларитроміцин настільки ж активний, а його метаболіт удвічі активніший проти *H. influenzae*, ніж еритроміцин. Він також ефективний проти *Mycobacterium avium-intracellulare* (який може уражувати імунологічно ослаблених осіб та пацієнтів похилого віку з хронічними захворюваннями легень) та проти *Helicobacter pylori*, може бути ефективним при проказі (див. розд. 31). Обидва ці макроліди також ефективні при хворобі Лайма.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Макроліди вводять перорально або парентерально, хоча внутрішньовенні ін'єкції можуть спричинити локальний тромбофлебіт. Вони легко дифундують у більшість тканин, але не перетинають гематоенцефалічний бар'єр, а також погано проникають у синовіальну рідину. Період напіввиведення еритроміцину становить близько 90 хв; кларитроміцину – у 3 рази більший, азитроміцину – у 8–16 разів більший. Макроліди потрапляють і концентруються у фагоцитах: концентрація азитроміцину в лізосомах фагоцитів може бути в 40 разів вищою, ніж у крові. Також вони можуть посилювати внутрішньоклітинне знищення бактерій фагоцитами.

Еритроміцин частково інактивується в печінці; азитроміцин більш стійкий до інактивації, а кларитроміцин перетворюється в активний метаболіт. Інгібування цитохромної системи P450 цими агентами може впливати на біодоступність інших препаратів, що призводить до клінічно важливих взаємодій, наприклад з теофіліном (див. розд. 12). Основний шлях виведення – жовч.

Небажані ефекти. Порушення функцій травного тракту часті і неприємні, але не серйозні. Також повідомлялося, що при застосуванні еритроміцину відзначаються такі реакції гіперчутливості, як висип та гарячка, тимчасові порушення слуху та, зрідка, після лікування, що триває понад 2 тиж., холестатична жовтяниця. Можуть виникнути опортуністичні інфекції травного тракту або піхви.

Таблиця 52.2 Загальний огляд антибактеріальних засобів та механізм їх дії

Сімейство	Приклади	Патогени-мішені	Клітинні мішені
Сульфаніламід	Сульфадіазин, сульфаметоксазол (використовується разом із триметопримом)	<i>T. gondii</i> , <i>P. jirovecii</i>	Синтез бактерією фолатів або їх дія Загалом бактеріостатичні
β-Лактами	Пеніциліни Бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін	Переважають грампозитивні штами; деякі грамнегативні штами	Бактеріальна мембрана або клітинна стінка / синтез пептидоглікану. Переважно бактерицидний вплив
	Пеніциліназо-резистентні пеніциліни Флуклоксацилін, темоцилін	Використовуються при стафілококовій інфекції	
	Пеніциліни широкого спектра дії Амоксицилін, ампіцилін	Широкий спектр грампозитивних і грамнегативних штамів	
	Антисиньогнійні пеніциліни Піперацилін, тикарцилін (використовуються з інгібіторами β-лактамаз)	Селективні грамнегативні штами, особливо <i>P. aeruginosa</i>	
	МЕЦИЛІНАМИ Півмецилінам	Переважають грамнегативні	
	ЦЕФАЛОСПОРИНИ Цефалкор, цефадроксил, цефалексин, цефіксим, цефотаксим, цефрадин, цефтаролін, цефтазидим, цефтріаксон, цефуроксим	Широкий спектр дії щодо грамнегативних і грампозитивних штамів	
	КАРБАПЕНЕМИ Ертапенем, іміпенем, меропенем	Багато грамнегативних і грампозитивних штамів Деякі анаероби	
Глікопептиди	МОНОБАКТАМИ Азтреонам	Грамнегативні аероби	Будова зовнішньої клітинної мембрани бактерій
	Ванкоміцин, тейкопланін, телеванцин, даптоміцин (насправді ліпопептид)	Багато грампозитивних spp. У тому числі MRSA	
Фосфонові кислоти	Фосфоміцин	Багато грампозитивних і грамнегативних штамів Лікування інфекції сечових шляхів	
Поліміксини	Колістиметат, поліміксин В	Грамнегативні штами	
Тетрацикліни	Демеклоциклін, доксициклін, лімециклін, міноциклін, окситетрациклін, тетрациклін, тайгециклін	Широкий спектр дії проти багатьох грамнегативних і грампозитивних штамів	
Аміноглікозиди	Амікацин, гентаміцин, неоміцин, стрептоміцин, тобраміцин	Багато грамнегативних, деякі грампозитивні штами	
Макроліди	Азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин	Подібно до пеніциліну	Бактеріальний синтез білка (гальмується багато механізмів, включаючи ініціацію, транспептидацію і транслокацію, див. текст) Загалом бактеріостатичний вплив
Оксазолідинони	Лінезолід	Грампозитивні штами, включаючи MRSA	
Лінкозаміди	Кліндаміцин	Грампозитивні штами. Багато анаеробів	
Амфеніколи	Хлорамфенікол	Активність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних штамів	
Стрептограміни	Хінупристин, далфопристин	Грампозитивні штами	
Стероїди	Фузидова кислота	Вузький спектр. Грампозитивні штами	

Таблиця 52.2 Загальний огляд антибактеріальних засобів та механізм їх дії – продовження

Сімейство	Приклади	Патогени-мішені	Клітинні мішені
Хінолони	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, налидиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин	Грамнегативні і грампозитивні штами	
Макроцикліки	Фідаксоміцин	Використовують для лікування <i>Clostridium difficile</i>	Синтез бактеріальної ДНК, структура або реплікація
Анзаміцини	Рифаксимін	Діарея мандрівників	Загалом бактеріостатичні
Нітроїмідазоли	Метронідазол і тинідазол	Лікування <i>C. difficile</i> та інших інфекцій	
Нітрофурани	Нітрофурантоїн	Грамнегативна інфекція сечових шляхів	
Протитуберкульозні	Бедаквілін, капреоміцин, клофазимін, циклосерин, даламанід, дапсон, етамбутол, ізоніазид, піразинамід, рифабутин, рифампіцин ^a	Найчастіше використовують проти мікобактерій туберкульозу	Різні механізми, не пов'язані між собою (див. текст)
Різне	Метенамін	Грамнегативна інфекція сечових шляхів	Проліки формальдегіду Бактеріостатична дія

Суміші лікарських засобів (наприклад, кофлауампіцил-флуоксацилін з ампіциліном) не показані.

^a Ці препарати часто використовуються в комплексі.

MRSA – метицилін-резистентний золотистий стафілокок

ОКСАЗОЛІДИНОНИ

Оксазолідинони, які спочатку називали «першим по-справжньому новим класом антибактеріальних засобів, що надійшли на ринок за кілька десятиліть» (Zurenko et al., 2001), інгібують синтез бактеріального білка за новим механізмом: пригнічення зв'язування N-формілметіоніл-тРНК з 70S рибосою. **Лінезолід** – перший представник цієї нової родини антибіотиків. Він активний проти широкого спектра грампозитивних бактерій і особливо ефективний для лікування стійких до ліків бактерій, таких як MRSA, пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae* та резистентні до ванкоміцину ентерококи. Препарат також ефективний проти деяких анаеробів, зокрема *C. difficile*. Більшість поширених грамнегативних організмів не чутливі до препарату. Лінезолід можна призначати для лікування пневмонії, сепсису й інфекцій шкіри та м'яких тканин. Його застосування обмежується серйозними бактеріальними інфекціями, коли інші антибіотики виявилися неефективними, а повідомлень про резистентність поки що мало.

▼ **Небажані ефекти** включають тромбоцитопенію, діарею, нудоту і, рідко, висип та запаморочення. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази, тому необхідно дотримуватися відповідних запобіжних заходів (див. розд. 48).

ФУЗИДОВА КИСЛОТА

Фузидова кислота – це стероїдний антибіотик вузького спектра дії, активний переважно проти грампозитивних бактерій. Він діє, пригнічуючи синтез бактеріального білка (розд. 51, рис. 51.4), але стійкість зазвичай виникає, якщо його використовувати як єдиний засіб. Препарат призначають у поєднанні з іншими антистафілококовими засобами при стафілококовому сепсисі і застосовують місцево при стафілококових інфекціях (як очні краплі або крем).

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Як натрієва сіль, препарат добре абсорбується з кишківника і широко розподіляється в тканинах. Одна частина виводиться з жовчю, а інша – метаболізується.

Небажані ефекти, зокрема порушення функцій травного тракту, трапляються досить часто. Можуть відзначатися висип на шкірі та жовтяниця. Резистентність виникає, якщо препарат застосовують системно як єдиний засіб, тому фузидову кислоту завжди в разі системного застосування поєднують з іншими антибактеріальними засобами.

СТРЕПТОГРАМІНИ

Хінупристин і далфопристин – циклічні пептиди, які інгібують синтез бактеріального білка, зв'язуючись із 50S субодиницею бактеріальної рибосоми. Далфопристин змінює структуру рибосоми так, щоб сприяти зв'язуванню хінупристину. Кожний окремо вони виявляють дуже

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 **кларитроміцин** та **азитроміцин**.
- **Лінкозаміди** (наприклад **кліндаміцин**). Можна вводити перорально та парентерально. Можуть спричинити псевдомембранозний коліт.
- **Стрептограміни** (наприклад, **хінупрістин/далфопрістин**) 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 (**норфлоксацин, офлоксацин**).
- Респіраторні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів з муковісцидозом.
- Інвазивний зовнішній отит («злоякісний отит»), спричинений *P. aeruginosa*.
- Хронічний грамнегативний бацилярний остеомієліт.
- Ліквідація *Salmonella typhi* в носіїв.
- Гонорея (**норфлоксацин, офлоксацин**).
- Бактеріальний простатит (**норфлоксацин**).
- Цервіцит (**офлоксацин**).
- 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 уводити 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 хінупрістину та далфопрістину, 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 токсиноутворювальним *C. difficile*⁶.

ПРОТИМІКРОБНІ АГЕНТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТОПОІЗОМЕРАЗУ

ХІНОЛОНИ

До складу хінолонів входять засоби широкого спектра дії – **ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин та моксифлокса-**

⁶ Його також можуть спричиняти пеніциліни широкого спектра дії та цефалоспорины.