

**СУЧАСНІ АНТИБІОТИКИ
ТА ПРИНЦИПИ
РАЦІОНАЛЬНОЇ
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ**

Проф. Коча Василь Степанович

Класифікація антибіотиків за їх механізмом дії

Бактерицидні			Бактеріостатичні
Інгібітори синтезу компонентів мікробної стінки	Інгібітори функції цитоплазматичної мембрани	Інгібітори синтезу білка й інгібітори ДНК-гірази бактерій	Інгібітори синтезу білка і нуклеїнових кислот
β-лактами	поліміксини	азаліди	макроліди
глікопептиди	граміцидин циклосерин	ансомакроліди (група рифампіцину)	лінкозаміди
фосфоміцин	протигрибкові антибіотики полієнового ряду	фторхінолони	тетрацикліни фузидин хлорамфенікол
		аміноглікозиди	

1. ПЕНІЦИЛІНИ

Механізм дії усіх пеніцилінів – інгібіція синтезу клітинної стінки бактерій за рахунок пригнічення транспептидаз і порушення синтезу пептидоглікану, що формує клітинну стінку.

Особливості групи:

- 1) **тип дії** бактерицидний (стрептокок, менінгокок, гонокок, дифтерія, сибірка, спірохети й ін.);
- 2) **токсичність** незначна;
- 3) добра усмоктуваність;
- 4) велика широта терапевтичної дії;
- 5) дешевизна і доступність;
- 6) перехресна алергія між пеніцилінами і частково цефалоспоринами.

ПРИРОДНІ ПЕНІЦИЛІНИ

1. Бензилпеніцилін
2. Феноксиметилпеніцилін
3. Пролонговані препарати пеніциліну (депо-препарати):
 - Біцилін-1 (бензатин бензилпеніцилін, бензицилін-1, екстенцилін, пеніцилін G прокаїн, ретарпен).
 - Біцилін-3 (бензицилін-3, дицилін-3).
 - Біцилін-5 (бензицилін-5, дицилін-5).

НАПІВСИНТЕТИЧНІ ПЕНІЦИЛІНИ

- 1. *Амінопеніциліни*: ампіцилін, амоксицилін, бакампіцилін.
- 2. *Ізоксалілові пеніциліни*: метицилін, оксацилін, клоксацилін, флуκλοксацилін.
- 3. *Карбоксипеніциліни (антисиньогнійні пеніциліни)*: карбеніцилін, тикарцилін і тикарцилін, потенційований клавуланатом (тиментин).
- 4. *Уреїдопеніциліни (антисиньогнійні пеніциліни)*: азлоцилін.
- 5. *Інші пеніциліни*: амдиноцилін, темацилін.
- 6. *Комбінації пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз*: ампіцилін/сульбактам (уназин), амоксицилін/клавуланат, амоксицилін/сульбактам, амоксицилін/метронідазол, піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат.
- *Комбінація двох пеніцилінів*: ампіцилін/оксацилін, амоксицилін/клоксацилін.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ!

Пеніциліни несумісні з макролідами, адреналіном, γ -глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, К, В₁, В₁₂, антикоагулянтами, індометацином, фенілбутазолом, саліцилатами, стрептоміцином, левоміцетином.

Розчини бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі, тиментину не змішують в одному шприці з іншими препаратами. Піперацилін несумісний з гідрокарбонатом натрію та аміноглікозидами.

Слід уникати одночасного призначення бактерицидних і бактеріостатичних антибіотиків.

Амоксиклав, тиментин інактивують аміноглікозидні антибіотики.

Не можна змішувати в одному шприці карбеніцилін з аміноглікозидними антибіотиками (інактивація).

2. ЦЕФАЛОСПОРИНИ

- β -лактамні антибіотики. Бактерицидні (пригнічують біосинтез клітинних мембран бактерій). Низька токсичність. Спектр дії залежить від генерації (покоління). Не діють на ентерококи, лістерії і MRSA.
- Побічні ефекти: алергічні реакції (у тому числі перехресні з пеніцилінами), диспепсія, флебіти, гематологічні реакції (лейкопенія, гіпопротромбінемія, еозинофілія), дисбактеріоз.

1. Цефалоспори́ни I генерації

Парентеральні: цефазолін, цефепірін, цефрадин, цефалоридин.

Для вживання усередину: цефалексин, цефадроксил, цефрадин.

2. Цефалоспори́ни II покоління

Парентеральні: цефамандол, цефметазол, цефокситин, цефоніцид, цефотетан, цефуроксим.

Для вживання усередину: лоракарбеф, цефаклор, цефпрозил, цефуроксим ацетил.

3. Цефалоспори́ни III поколі́ння

Активніші відносно грамнегативних бактерій і стійкіші до β -лактамаз. Однак, як і всі інші цефалоспори́ни, не діють на MRSA і ентерококи, мають низьку антианаеробну активність, руйнуються β -лактамазами розширеного спектру.

Парентеральні: цефоперазон (цефобід), цефотаксим, цефсулодин, цефтазидим, цефтизоксим, цефтриаксон, моксалактам, цефодизим.

Для вживання усередину: цефетаметпівоксил, цефіксим, цефподоксим, цефтибутен.

β -лактамазозахищені цефалоспори́ни:

цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам
(сульперазон), цефтриаксон/сульбактам
(сульбактомакс).

4. Цефалоспори́ни IV поколі́ння

Широкий спектр дії, активність відносно псевдомонад, стійкість до β -лактамаз. Порівняно з цефалоспори́нами III поколі́ння активніші проти грампозитивних коків (але не діють на MRSA і ентерококи), грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* і проти *P. aeruginosa* (включаючи деякі штами, резистентні до цефтазидиму). За активністю схожі з карбапенемами.

Парентеральні: цефепім, цефпіром.

Інші цефалоспори́ни IV поколі́ння

(в Україні не зареєстровані): цефклідин, цефквінон, цефозопран, цефозеліз, цефлупренам.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ!

- Цефалоспорины I і II покоління не діють на синьогнійну паличку.
- Цефалоспорины II-IV поколінь мають постантибіотичний ефект.
- Розчини цефотаксиму, цефтриаксону, цефалотину, цефалоридину несумісні з розчинами інших антибіотиків в одному шприці.
- Цефазолін, цефуроксим, цефтриаксон, цефпірамід, цефепім не можна застосовувати одночасно з «петлевими» діуретиками, етанолом.
- Цефтазидим, цефтриксон, цефозидим, цефепім не комбінувати з амфотерицином В, флуконазолом, циклоспорином, цисплатином, ванкоміцином, поліміксином В.
- Цефалоспорины з аміноглікозидами фізично несумісні (така комбінація допустима тільки для цефтриаксону – синергізм дії).

3. МОНОЦИКЛІЧНІ β -ЛАКТАМИ (МОНОБАКТАМИ)

- Володіють потужним **бактерицидним** ефектом проти аеробної грамнегативної мікрофлори, зокрема *P. aeruginosa*, сальмонел, шигел, *H. influenzae*, гоно- та менінгококів, і високою стійкістю до дії β -лактамаз. **Механізм дії:** пригнічення синтезу компонентів бактерійної стінки.
- Це резервні антибіотики для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій.
- Можливі **побічні ефекти:** алергія, збільшення протромбінового часу, тромбоцитопенія, диспепсія, порушення смакових відчуттів, гепатотоксичність, ентеротоксичність, флебіт (після внутрішньовенного введення), біль у кістках.

МОНОБАКТАМИ

Азтреонам (неактивний до анаеробів і не порушує баланс нормальної мікрофлори кишок).

Куромонам (значно активніший за азтреонам. Є препаратом вибору при септичних станах).

■ **Застереження!** Мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу.

При комбінованому застосуванні монобактамів і пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, кліндаміцину або метронідазолу досягається ефект сумачії або синергізму.

Розчини монобактамів не можна змішувати з розчинами інших антибіотиків і препаратами, що містять пробенецид. При поєднанні монобактамів з фуросемідом і пробенецидом підвищується концентрація азтреонаму в крові та ризик побічних ефектів.

Не використовувати при печінковій недостатності, у вагітних і новонароджених.

4. КАРБАПЕНЕМИ (ТІЄНАМІЦИНИ)

β -лактамні антибіотики. Високостійкі до дії бактерійних β -лактамаз. **Спектр дії** найширший, охоплює практично усі клінічно значущі патогенні бактерії, включаючи стафілококи PRSA і багато MRSA, ентерококи (але не *S. faecium*), анаероби, крім *C. difficile*.

Можлива токсичність: алергічні реакції, при внутрішньовенному введенні – флебіти, при внутрішньому'язовому – болючість, набряк тканин, диспепсія, діарея, псевдомембранозний коліт, нейротоксичність (іміпенем-циластатин), гепатотоксичність (меропенем).

КАРБАПЕНЕМИ

- меропенем, ертапенем, паніпенем, іміпенем/циластатин (конет, ластинем, синерпен, тіенам).

Застереження!

- *Карбапенеми мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу. При поєднанні іміпенему з іншими β -лактамними антибіотиками та аміноглікозидами спостерігається антагонізм. Усі карбапенеми несумісні з гепарином. При їх поєднанні з ганцикловіром зростає ризик судом.*
- *Резистентність до карбапенемів обумовлена наявністю карбапенемаз, які нині стрімко розповсюджуються з Індії та Пакистану. У зв'язку з цим проходить клінічні випробування новий інгібітор карбапенемаз – NXL104.*

5. АМІНОГЛІКОЗИДИ

- **Механізм дії:** зв'язуються з рибосомами, що приводить до незворотного пригнічення протеосинтезу.
- **Спектр дії:** бактерицидні до багатьох грамнегативних і деяких грампозитивних бактерій. Володіють постантибіотичним ефектом.
- Усі вони потенційно **нефро- й ототоксичні**. Можливі нервово-м'язова блокада (курареподібна дія), еритематозне висипання, гарячка, диспепсія.
- В останні десятиліття вони застосовуються усе рідше: їх активність порівняно невисока, резистентні штами дуже поширені, а за токсичністю вони лише незначно «поступаються» тетрациклінам. Частота побічних ефектів досягає 40 %. До 80 % глухонімих у ранньому дитинстві лікувалися аміноглікозидами або одержували їх на етапі внутрішньоутробного розвитку.
- Практично не всмоктуються в травному каналі. Порівняно з β -лактамами і фторхінолонами гірше проходять через різні тканинні бар'єри.

АМІНОГЛІКОЗИДИ

- **I покоління:** стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин.
- **II покоління:** гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин.
- **III покоління:** амікацин, ізепаміцин, пароміцин, фраміцетин.

АМІНОГЛІКОЗИДИ *Застереження!*

- *Синергічними* є такі комбінації аміноглікозидів: з окремими β-лактамними антибіотиками; антианаеробними препаратами.
- Аміноглікозиди не можна поєднувати між собою та з іншими ото- і нефротоксичними препаратами.

Несумісні:

- стрептоміцин — з куфареподібними препаратами, глюкозою, вітаміном В1, тіосульфатом натрію, карбеніциліном, еритроміцином;
- неоміцин і нетилміцин — з пеніциліном, поліміксинами, міофрелаксантами;
- гентаміцин — з пеніциліном, ампіциліном, амфотерицином В, вітаміном В2, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, гепарином;
- амікацин — з пеніцилінами, цефалоспоринами, тетрациклінами, еритроміцином, карбеніциліном, вітамінами групи В і С, амфотерицином, гепарином, калію хлоридом, «петлевими» діуретиками;
- тобраміцин — з фуросемідом та етакриновою кислотою;
- канаміцин — з «петлевими» діуретиками, етакриновою кислотою, міофрелаксантами, анестетиками. Однак він потенціює антибактерійну дію пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів.

За ступенем зростання токсичності аміноглікозиди можна розмістити так:
сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.

- Пневмококи стійкі до аміноглікозидів, тому помилкою є їх застосування при позалікарняній пневмонії.

6. МАКРОЛІДИ, АЗАЛІДИ, КЕТОЛІДИ, СТРЕПТОГРАМІНИ І ПРИСТІНАМІЦИНИ

- **Механізм дії:** інгібіція протеосинтезу в бактерійній клітині. Макроліди I покоління (*еритроміцин і олеандоміцин*) діють бактеріостатично. На зміну їм прийшли препарати нового покоління (*азитроміцин, дитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, спіраміцин*). У низьких дозах вони діють бактеріостатично, а у високих – бактерицидно; мають ширший спектр дії. Низька токсичність.
 - Важливою особливістю макролідів є їх здатність пригнічувати розвиток фагоцитованих мікроорганізмів. Тому ці препарати створюють високі концентрації у вогнищі запалення, їм властивий постантибіотичний ефект. Активність проти грампозитивних коків, у т.ч. стафілококів, а також проти мікоплазм, хламідій і спірохет. Макроліди II та III покоління накопичуються в нейтрофілах й макрофагах і разом з ними транспортуються у вогнища запалення.
 - Однак, до макролідів (як і до β -лактамів) стійкі близько 60 % штамів бактерій. Тому монотерапія макролідами в Європі обмежена.
- Побічні ефекти:** алергічні реакції, диспепсії, перехресна стійкість (передусім поряд з лінкозамидами).

Макроліди у комбінації з іншими антимікробними препаратами

- Орністат – комплекс з 3 препаратів для лікування хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*: кларитроміцину, орнідазолу і рабепразолу натрію (інгібітор протонної помпи шлунку).
- Сафлаб-Кіт – комплекс з 4 засобів: антибіотика азитроміцину, протигрибкового флуконазолу, протитрихомонадного секнідазолу і молочнокислих бактерій *Lactobacillus sporogenes*.

Використовується при піхвових інфекціях, одночасно спричинених грампозитивними бактеріями, грибами роду *Candida*, хламідіями, трихомонадами.

- **Кетоліди** (телітроміцин) є новим підкласом напівсинтетичних макролідів. Високо активні проти різних збудників інфекцій дихальних шляхів, включаючи полірезистентні штами *S. pneumoniae*, інших грампозитивних коків і *H. influenzae*. Не пройшли клінічних випробувань.
- **Стрептограміни** (хінупристин/дальфопристин (синерцид) і віргініаміцин). Спектр дії включає більшість грампозитивних патогенів, зокрема *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. faecalis* (на *E. faecium* не діють); грамнегативні збудники: *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та ін.
- Впливають на мікроорганізми, які мають набуту резистентність до інших антибіотиків (стафілококи і стрептококи, стійкі до макролідів, метицилінорезистентні стафілококи, ванкомицинорезистентні ентерококи, пеніцилінорезистентні стрептококи групи «*viridans*»).
- **Пристінаміцини** (пристінаміцин) активні відносно стрепто- і стафілококів, диплококів, коринебактерій, клостридій, хламідій, уреоплазм, легіонел. Вони можуть бути застосовані для профілактики ендокардиту за наявності у хворих алергії до β -лактамних антибіотиків.

МАКРОЛІДИ Застереження!

- При комбінації з препаратами, що метаболізуються системою цитохрому P450 (карбамазепін, циклоспорин, амінофілін, астемізол, препарати ріжків), може зростати їх концентрація у сироватці і, відповідно, посилюватись токсичний ефект.
- Макроліди й азаліди не варто комбінувати з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамідами, хлорамфеніколом.
- Синергізм — з фторхінолонами, тетрациклінами (виняток — еритроміцин), аміноглікозидами, рифампіцином, стрептоміцином, сульфаніламидами.
- Пристінаміцини пригнічують метаболізм цефалоспоринів, пролонгуючи їх дію.
- При вагітності допустиме використання еритроміцину, джозаміцину, спіраміцину; тільки за життєвої необхідності — азитроміцину, рокситроміцину, мідекаміцину; абсолютно протипоказаний кларитроміцин.

7. ГЛІКОПЕПТИДИ

- **Механізм дії:** інгібіція синтезу клітинної стінки й пошкодження цитоплазматичної мембрани бактерійної клітини. **Тип дії** переважно бактеріостатичний. **Спектр дії** вузький: активність тільки на грампозитивні бактерії.
- **Можлива токсичність:** ототоксичність переважно в людей похилого віку і при порушенні функції нирок, нефротоксичність, флебіт, синдром «червоної людини» при швидкому введенні, гіпотензія, гарячка, висипання, свербіння шкіри, нудота, діарея, бронхоспазм, запаморочення, біль голови, нейтропенія. Глікопептиди підвищують ризик грибкової суперінфекції.

ГЛІКОПЕПТИДИ

- Ванкоміцин
- Тейкопланін
- Ристоміцин (нині вже не використовується через його високу токсичність).

Застереження! Глікопептиди не можна комбінувати з аміноглікозидами, поліміксинами, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, аби уникнути посилення нефротоксичності та нефротоксичності. Несумісні з пеніцилінами та глюкокортикостероїдами.

8. ПОЛІПЕПТИДИ

- **Механізм дії:** пошкодження цитоплазматичної мембрани бактерій. **Бактерицидні. Вузький спектр дії:** грамнегативні бактерії, крім *Proteus spp.* Основне клінічне значення має активність поліміксинів стосовно *P. aeruginosa* та бактерій кишкової групи (*E. coli*, сальмонели, шигели, клебсієли та ін.). До них нечутливі усі види *Proteus* (відмінна ознака), серації, стрептококи, стафілококи, ентерококи, анаероби. З травного каналу не всмоктуються, тож діють у просвіті кишок.
- **Можлива токсичність:** нефро-, нейротоксичні, нейром'язова блокада, гематотоксичні (але тільки при парентеральному введенні).

ПОЛІПЕПТИДИ

- Поліміксин М. Усередину при гострих кишкових інфекціях, місцево при рановій синьогнійній інфекції, у т. ч. опіковій.
- Поліміксин В. Парентерально при тяжкій, у т.ч. інфекції, спричиненій *P. aeruginosa*.
- Бацитрацин. Зовнішньо для профілактики інфекційно-запальних захворювань при незначних ранах.
- Граміцидин. Місцево у вигляді спиртових, водних і масляних розчинів, а також у таблетках для розсмоктування.

Застереження! Поліміксини не можна поєднувати з нефротоксичними препаратами (аміноглікозиди, амфотерицин В та ін.), а також з міорелаксантами. Доцільно комбінувати разом з антибіотиками, активними до грампозитивних мікроорганізмів.

- Граміцидин володіє сильною сперматоцидною дією.

9. ЦИКЛІЧНІ ЛІПОПЕПТИДИ

- **Механізм дії:** бактерицидний за рахунок швидкої деполаризації бактерійної мембрани, зумовленої виходом калію. На відміну від β -лактамних антибіотиків, бактерицидна дія не пов'язана з руйнацією бактерій.
- Циклічні ліпопептиди (даптоміцин) є альтернативною глікопептидам при лікуванні грампозитивних ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також пацієнтів з ендокардитом і бактеріємією, зумовленими *S. aureus*. Біодоступність близька до 100 %.
- **Можливі побічні ефекти:** грибкові суперінфекції, анемія, еозинофілія, тромбоцитоз, диссомнія, диспепсії, біль голови, реакції у місці введення, міалгії, рідко – гепато- і нефротоксичність.

Застереження! Антагонізму між даптоміцином та іншими антибіотиками немає. Відзначається синергізм при комбінуванні даптоміцину з рифампіцином, ампіциліном, гентаміцином.

- Легеневий сурфактант суттєво знижує активність даптоміцину, у зв'язку з чим він не застосовується для лікування пневмонії. Несумісний з глюкозою.

10. ТЕТРАЦИКЛІНИ І ГЛІЦИЛЦИКЛІНИ

- **Механізм дії:** пригнічення білкового синтезу бактерій. **Тип дії** бактеріостатичний. **Спектр дії** широкий. Резистентність деяких грампозитивних коків до цих препаратів досягає 50-70 %, особливо при госпітальних інфекціях.
- **Можлива токсичність:** ентеротоксичність, диспепсія, ерозії стравоходу, гепатотоксичність, нефротоксичність, дисбактеріоз і суперінфекція, дисколорація (зміна кольору) зубів у дітей, дефекти емалі, підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому вживанні, фотодерматит, алергічні реакції, порушення білкового обміну. Застосування цих препаратів при вагітності супроводжується в 17 % випадків загибеллю матері й у 58 % загибеллю плоду. Часта перехресна стійкість до них мікроорганізмів.
- **Природні:** тетрациклін, окситетрациклін.
- **Напівсинтетичні:** метациклін, міноциклін, доксициклін, морфоциклін, ролітроциклін.

ГЛІЦИЛЦИКЛІНИ (тігециклін)

структурно подібні до тетрациклінів, однак менш токсичні. Пригнічують трансляцію білка бактерій. Спектр дії широкий. Тип дії переважно бактеріостатичний. Можлива токсичність: ентеротоксичність, диспепсія, флебіт у місці введення, гепатотоксичність, дисбактеріоз і суперінфекція.

Застереження! Тетрацикліни категорично протипоказані при вагітності й у педіатричній практиці. Їх не застосовують одночасно з макролідами, стрептоміцином, пеніциліном; молочними продуктами, антацидами, препаратами заліза, кальцію, магнію (утворюються нерозчинні хелатні сполуки), циклоспорином, вітаміном С, антикоагулянтами; препаратами, що містять дигідровані алкалоїди ріжків.

- Тігециклін несумісний з амфотерицином В, діазепамом і омепразолом.
- Аддитивна дія й синергізм з бактерицидними антибіотиками — аміноглікозидами, лінкозамідами.

11. ХІНОЛОНИ/ФТОРХІНОЛОНИ

- Це не «класичні» антибіотики, а синтетичні антибактерійні сполуки – похідні хіноліну і нафтиридину.
- **Механізм дії:** порушення синтезу ДНК бактерій шляхом інгібіції топоізомераз. **Тип дії** бактерицидний. **Спектр дії** широкий, у т.ч. *P. aeruginosa*, кампілобактери, мікоплазми, хламідії, легіонели. Пригнічують розвиток фагоцитованих (внутрішньоклітинних) мікроорганізмів. Мають постантибіотичний ефект.
- Фторхінолони добре проникають в тканини. Для них характерне створення високих протимікробних концентрацій у слизових оболонках носоглотки (105-360 % від концентрації в сироватці крові), мигдаликах (до 500 %), легенях (до 1000 %), дещо слабше проникають у плевральну порожнину (82-93 %).
- Не діють на спірохети й лістерії, недостатньо ефективні при стрептококових інфекціях.
- **Побічні ефекти:** фторхінолони малотоксичні, однак можливі реакції з боку травного каналу, тендиніт, алергічні реакції, васкуліт, нефрит, флебіт, лейкопенія.

1) Хінолони I покоління, нефторовані хінолони (уроантисептики)

- Налідиксова кислота (невіграмон, неграм), піпемідова кислота (пімідель).

2) Фторхінолони II покоління (грамнегативно-активні, «класичні» фторхінолони)

До них малочутлива більшість стрептококів (у т.ч. пневмокок), ентерококи, хламідії, мікоплазми, зовсім нечутливі спірохети, лістерії й більшість анаеробів.

- Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин, флероксацин.

3) Фторхінолони III покоління («респіраторні» фторхінолони)

Володіють вищою активністю стосовно пневмококів (включаючи пеніцилінорезистентні) й атипових збудників (хламідії, мікоплазми).

- Левофлоксацин, гатифлоксацин, грепафлоксацин.

4) Фторхінолони IV покоління («респіраторні й антианаеробні» фторхінолони)

За антипневмококовою активністю та дією на атипових збудників перевершують хінолони попередніх поколінь. Високоактивні проти неспорутворювальних анаеробів (*B. fragilis* та ін.), що дає потенційну можливість застосовувати їх при інтраабдомінальних і тазових інфекціях у вигляді монотерапії.

- Моксифлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, руфлоксацин.

5) Фторхінолони у комбінації з іншими антимікробними препаратами

- **Тифлокс** (офлоксацин + орнідазол – активний відносно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а також деяких анаеробів).
- **Цифран** (ципрофлоксацин + тинідазол – активний відносно облигатних анаеробів, у т.ч. *Helicobacter pylori*, а також найпростіших – *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia*).

Застереження! Дітям до 16 років фторхінолони слід застосовувати коротким курсом лише в разі тяжкої грамнегативної інфекції. Абсолютно протипоказані вагітним і матерям у період лактації (пошкоджують хрящ, що росте).

- У пацієнтів з хронічним алкоголізмом, або при одночасному використанні теофіліну чи нестероїдних протизапальних препаратів зростає ризик нейротоксичності аж до розвитку судом. Подовжують інтервал QT на ЕКГ, що може провокувати розвиток шлуночкових аритмій.
- Можливість розвитку фотосенсибілізації.
- Ципрофлоксацин зменшує метаболізм теофіліну і кофеїну, а також потенціює ефект антикоагулянтів кумафінового ряду.
- Темафлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, клінафлоксацин усунені з ринку через виявлені можливі небезпечні побічні ефекти.

12. ЛІНКОЗАМІДИ

- **Механізм дії:** інгібіція синтезу білка в бактерійній клітині. **Спектр активності вузький** – діють на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії, включаючи внутрішньоклітинні збудники *Mycoplasma spp.* (лінкоміцин), а **кліндаміцин** (далацин Ц) – ще й на грамнегативні анаероби, хламідії, малярійних плазмодіїв, токсоплазм.
- **Тип дії** – бактеріостатичний. Здатні накопичуватися в кістковій і хрящовій тканині.
- **Побічна дія:** диспепсія, дисбактеріоз. При тривалому (понад 10 діб) застосуванні – загроза розвитку псевдомембранозного коліту.

Застереження! Синергізм з цефтазидимом; примахіном; хлорохіном; піриметаміном, телітроміцином або кетолідами, азтреонамом, аміноглікозидами, фторхінолонами, рифампіцином.

- Не бажано поєднувати з макролідами та хлорамфеніколом, тому що вони мають подібні механізми антибактерійної активності.
- Лінкоміцин несумісний з ампіциліном, карбеніциліном, цефалотином, цефалоридином і канаміцином.
- Кліндаміцин проявляє антагонізм з еритроміцином.

13. ОКСАЗОЛІДИНОНИ

Лінезолід (зивокс).

- **Механізм дії:** інгібіція протеосинтезу на ранніх етапах. Відсутність перехресної резистентності з іншими антибіотиками, що пригнічують синтез білка в клітинах бактерій.
- **Спектр дії** вузький: грампозитивні бактерії, а також анаеробні бактероїди і клостридії. **Тип дії:** на коки – бактеріостатичний, на грампозитивні анаероби – бактерицидний. Біодоступність 100 %.
- **Можливі побічні ефекти:** біль голови, нудота, блювання, діарея, нейтропенія.
- Висока ефективність, у т.ч. при нозокоміальних інфекціях.
- **Застереження!** При боротьбі з поліасоційованою флорою, за наявності грамнегативних збудників, лінезолід допустимо використовувати у комбінації з цефалоспорином III-IV покоління, або з фторхінолоном.
- Зивокс в розчині для інфузій хімічно несумісний з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобіонат, триметоприм/сульфаметоксазол, цефтриаксон.

14. АНТИБІОТИКИ РІЗНИХ ГРУП

- Хлорамфенікол. Спектр дії широкий: коки, грамнегативні бактерії. Тип дії: бактеріостатик. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр.
- Тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат – комплексний препарат, що включає антибіотик тіамфенікол і муколітик ацетилцистеїн. Бактерицидний, широкий спектр.
- Фузидин – бактеріостатик. Спектр дії вузький: грампозитивні коки.
- Рифаміцин SV – широкий спектр дії. Активний проти стафілококів, гемолітичних стрептококів, пневмококів, мікобактерій туберкульозу. Діє бактерицидно.
- Рифампіцин – напівсинтетичний похідний рифаміцину.
- Рифабутин – механізм, спектр і тип дії подібні з рифампіцином, але активність проти мікобактерій туберкульозу посилена в 10 раз.
- Рифаксимін – широкий спектр дії. Практично не всмоктується з травного каналу і тому діє в його просвіті.
- Фосфоміцин трометамол – бактерицидний. Активний стосовно грамнегативної флори.
- Мупіроцин – антибіотик місцевої дії.
- Спектиноміцин – спектр дії вузький – тільки на гонокок.
- Діоксидин – для місцевого застосування.

15. ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Антибіотики – полієни:

- амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин.

Азоли:

для системного застосування:

- кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол (віфенд).

для місцевого застосування:

- клотримазол, міконазол, біфоназол, еконазол, ізоконазол, оксиконазол.

Алліламіни:

для системного застосування:

- тербінафін;

для місцевого застосування:

- нафтифін.

Ехінокандини:

- каспофунгін.

Піримідини:

для системного застосування:

- флуцитозин;

для місцевого застосування:

- циклопірокс.

Препарати різних груп:

для системного застосування:

- грізеофульвін, калію йодид;

для місцевого застосування:

- аморолфін.

ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

■ 1. Правило відповідності

Нозокоміальна пневмонія, що виникла у відділенні реанімації, особливо при штучній вентиляції легень, як правило, спричинена грамнегативною, часто псевдомонадною флорою, тому стартовими слід обрати бактерицидні А широкого спектру: карбоксипеніциліни або уреїдопеніциліни + аміноглікозиди III покоління.

Пневмонія «домашня» найчастіше спричинена пневмококом (*S. pneumoniae*). Як стартові тут можливі амінопеніциліни або ізоксалілові пеніциліни, чи цефалоспорины II, III покоління.

■ 2. Правило тактичної переваги й обмеження

Призначення А обов'язкове, у т.ч. й у легких випадках, при стрептококовій інфекції: ангіна, скарлатина, бешиха. При ГРВІ з ознаками пневмонії, отиту, гнійного синуситу АТ доцільна.

Не застосовуються А при:

- гострих респіраторних інфекціях, оскільки вони переважно вірусного походження;
- гострих кишкових інфекціях з водянистою діареєю і невиявленим збудником, у т.ч. в дітей незалежно від віку – рекомендації ВООЗ;
- гарячках, лейкоцитозі, паличкоядерному зсуві, бактерійна природа яких не доведена.

ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

■ 3. Правило дозування

Дози А. повинні відповідати ступеню тяжкості хвороби. Мегадозы припустимі при найтяжчих, у т.ч. септичних, інфекціях і тільки для β -лактамних (пеніциліни, цефалоспорини) антибіотиків. Застосування А в дозах нижчих від терапевтичних («трішки і на всяк випадок») неприпустиме! Лікувальна дія при цьому не забезпечується, зате побічні впливи (алергізація, дисбактеріоз й особливо адаптація збудника та супутніх бактерій до антибіотика) проявляються повною мірою.

■ 4. Правило обмеження антибіотикопрофілактики

При «чистих» операціях антибіотикопрофілактика не обов'язкова, за винятком випадків, коли:

- хірург сумнівається в режимі асептики;
- у рані залишається стороннє тіло (дренаж, імплантація чужорідного матеріалу);
- «чиста» операція виконується в імуноскомпрометованому організмі (застосування цитостатиків, діабет, хронічна ниркова недостатність, рак і т.п.).
- При «умовно чистих» і «забруднених» операціях антибіотикопрофілактика обов'язкова.

«Профілактичне» призначення А за відсутності бактерійної інфекції не раціональне тому, що А не має іншої, крім терапевтичної, дії. Отже, замість профілактики буде весь «набір» неминучих побічних ефектів А.

ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

■ 5. Правило стартової антибіотикотерапії

Антибіотики резерву (карбапенеми, цефалоспорины IV генерації, оксазолідинони) не повинні бути засобом стартової АТ. Однак, якщо при тяжкій інфекції в перші 3-5 діб терапевтичний ефект за допомогою рутинних А не досягнутий і тяжкість стану наростає, варто вдатися до А резерву.

■ 6. Правило поєднання антибіотиків

Поєднана АТ може сприяти синергізму дії, якщо:

- 1) комбінуються однакові за типом дії, але різні за механізмом дії А;
- 2) використовується не більше 2 А, тому що зі збільшенням їх числа побічні явища наростають швидше, ніж терапевтичний ефект.

Синергісти	Антагоністи
Пеніциліни + аміноглікозиди	Пеніциліни + левоміцетин
Пеніциліни + цефалоспорины	Пеніциліни + макроліди
Цефалоспорины + фторхінолони	Пеніциліни + тетрацикліни
Монобактами + інші β -лактами	Цефалоспорины + аміноглікозиди
Макроліди + аміноглікозиди	Макроліди + левоміцетин
Макроліди + фторхінолони	Лінкозаміди + левоміцетин
Даптоміцин + будь-які антибіотики	Карбапенеми + інші β -лактами
Лінезолід + цефалоспорины	Карбапенеми + аміноглікозиди
Лінезолід + фторхінолони	Зивокс + амфотерицин В

ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

■ 7. Правило тривалості антибіотикотерапії

За відсутності терапевтичного ефекту бактерицидний А відмінюється/замінюється через 3 доби, а бактеріостатичний – через 5 діб.

При успішній АТ відміна А можлива на 2-3-ю добу нормальної температури тіла, якщо інфекційна хвороба циклічна, а при ациклічній (сепсис) – не раніше 5-ї доби нормальної температури тіла й наявності клінічних доказів ліквідації всіх запальних вогнищ.

■ 8. Правило «східчастої» антибіотикотерапії

Після 2-3 або дещо більше днів успішного парентерального лікування переходять на пероральну АТ тим же або подібним А.

■ 9. Правило стриманості

У сумнівних ситуаціях від АТ краще утриматися. *“Якщо антибіотик не показаний – він протипоказаний”*, – В.Г. Бочоришвілі (1988 р.).

Повну версію методичних рекомендацій “Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії” можна отримати за адресою

www.infect.druzi.biz

**Дякую за
увагу!**