

# ***КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБІОТИКІВ***



---



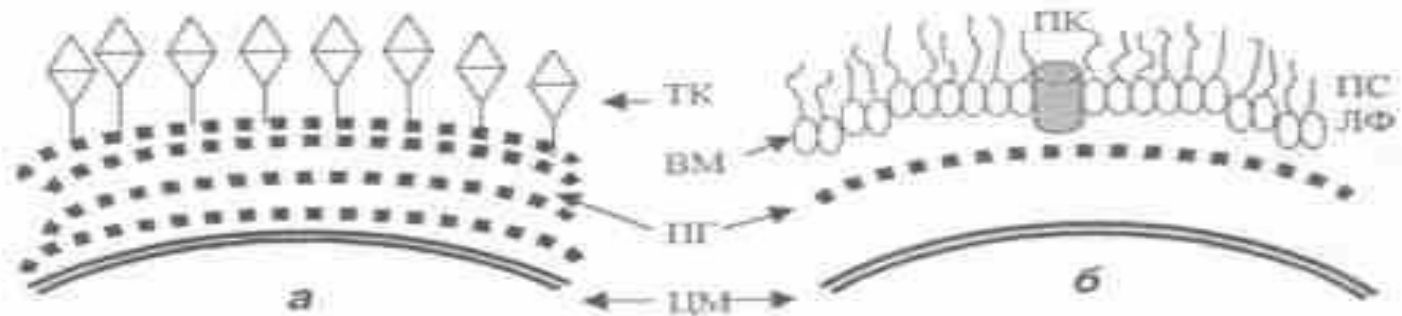
# Тактика вибору антибіотиків

---

- *I етап – залежність від збудника запального процесу*
- **Варіанти вибору:**
  - **ІДЕАЛЬНИЙ ВАРІАНТ** - ситуація, при якій збудник захворювання та його чутливість до антимікробного препарату відомі лікарю.
  - **ЙМОВІРНИЙ ВАРІАНТ** - базується на досвіді лікаря, його звичках до вибору препарата.
  - **ЕМПІРИЧНИЙ ВАРІАНТ** - науково обгрунтований вибір препарата, що базується на епідеміологічних даних про етіологічну роль збудників різних захворювань та їх чутливість до АБ в даний час, в даній країні.

# Грамположительные бактерии – окраска по Граму **фиолетового** цвета, грамотрицательные – **красного**

Рис. 2. Схематическое строение внешних структур грамположительных (а) и грамотрицательных (б) микроорганизмов.



ЦМ – цитоплазматическая (внутренняя) мембрана, представляющая собой липидный бислой; ПГ – пептидогликан, каркасная структура, представляющая собой параллельные цепи их молекул аминсахаров, связанных поперечными сшивками пептидной природы. Однослойная у грамотрицательных бактерий, многослойная – у грамположительных; ВМ – внешняя мембрана, уникальная структура грамотрицательных бактерий. По химической структуре является липополисахаридом (ЛПС – биологический полимер, состоящий из липидного фрагмента – ЛФ и полисахаридной цепи – ПС). Липополисахаридный слой непроницаем для гидрофильных веществ, их транспорт осуществляется через пориновые каналы – ПК; ТК – слой тейхоевых (липотейхоевых, тейхуроновых) кислот.

ТОНКОСТЕННЫЕ, ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ		ТОЛСТОСТЕННЫЕ, ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ	
Менингококки		Пневмококки	
Гонококки		Стрептококки	
Вейлонеллы		Стафилококки	
Палочки		Палочки	
Вибрионы		Бациллы*	
Кампилобактерии, Хеликобактерии		Клостридии*	
Спириллы		Коринебактерии	
Спирохеты		Микобактерии	
Риккетсии		Бифидобактерии	
Хламидии		Актиномицеты	

\*Расположение спор: 1 – центральное, 2 – субтерминальное, 3 – терминальное.

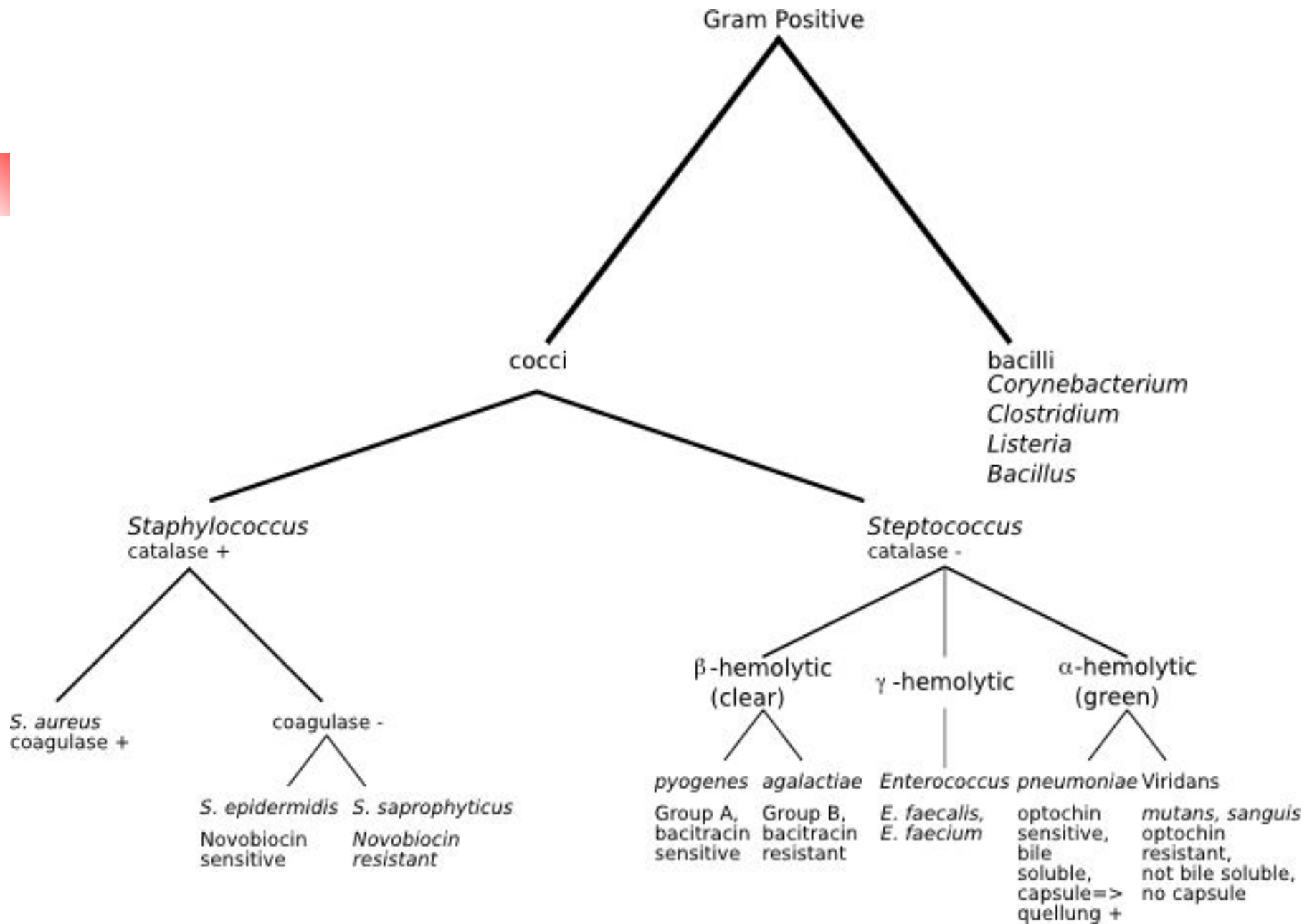
Рис. 3.2. Основные формы бактерий



# Грампозитивні бактерії

---

- Spp. Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus, Corynebacterium, Nocardia, Clostridium, Actinobacteria, and Listeria, Mycoplasma.





# Грамнегативні бактерії

---

- Escherichia coli, Salmonella, Shigella, та інші Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Moraxella, Helicobacter, Stenotrophomonas, Bdellovibrio, acetic acid bacteria, Legionella, cyanobacteria, spirochaetes.
- Медично значимі грамнегативні коки, що викликають **інфекції**, які передаються **статевим шляхом** (Neisseria gonorrhoeae), **менінгіти** (Neisseria meningitidis), та **респіраторні синдроми** (Moraxella catarrhalis).
- Інші грамнегативні бактерії також можуть викликати **респіраторні захворювання** (Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa), **проблеми з боку сечовивідної системи** (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens), та **шлунково-кишкового тракту** (Helicobacter pylori, Salmonella enteritidis, Salmonella typhi).



# Gram Negative

coccobacilli

- H. influenzae* - X & V factors required
- B. pertussis* - growth on Bordet-Gengou medium, oxidase +
- Brucella* spp. - aerobic
- F. tularensis* - requires cysteine for growth
- P. multocida* - oxidase +, catalase +
- L. pneumophila* - growth on charcoal yeast agar with iron and cysteine

cocci=*Neisseria* spp.

*N. meningitidis*  
glucose  
and maltose +

*N. gonorrhoeae*  
glucose +

bacilli

Lactose +

Fast fermenter  
*Klebsiella*  
urease +  
*E. coli*, indole +  
*Enterobacter*

Slow fermenter  
*Citrobacter*  
*Serratia*  
Others

Lactose -

Oxidase +  
*V. cholerae*  
glucose +  
*P. aeruginosa*

Urease +  
*P. mirabilis*  
*H. pylori*  
grows on  
campy agar

Oxidase -

Urease -  
*Y. pestis*, bipolar staining  
*Y. enterocolitica*, motile at 25°C, non-motile at 37°C  
*C. jejuni*, grows on campy agar  
*S. dysenteriae*, non-motile  
*Salmonella* spp. motile & produces H<sub>2</sub>S

Strict anaerobe  
*B. fragilis*





# Анаероби

---

- spp. Bacteroides, Fusobacterium, Butyrivibrio, Methanobacterium, Clostridium– при наявності кисню ГИНУТЬ,
- молочнокислі і маслянокислі бактерії належать до групи аеротолерантних анаеробів.



# Анаероби

---

- **Грам-негативні анаероби:**
- Bacteroides, Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella
- **Грам-позитивні анаероби:**
- Actinomyces, Clostridium: C. perfringens, C. botulinum, C. tetani, and C. difficile; Peptostreptococcus, Propionibacterium



# *АТИПОВІ ЗБУДНИКИ*

---

- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Chlamydophila psittaci*
- *Coxiella burneti*
- *Francisella tularensis*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

# Overview of Bacterial infections

## Bacterial meningitis

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Listeria monocytogenes*

## Otitis media

- *Streptococcus pneumoniae*

## Pneumonia

Community-acquired:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*

Atypical:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

Tuberculosis

- *Mycobacterium tuberculosis*

## Skin infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Pseudomonas aeruginosa*

## Sexually transmitted diseases

- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Haemophilus ducreyi*

## Eye infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*

## Sinusitis

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

## Upper respiratory tract infection

- *Streptococcus pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*

## Gastritis

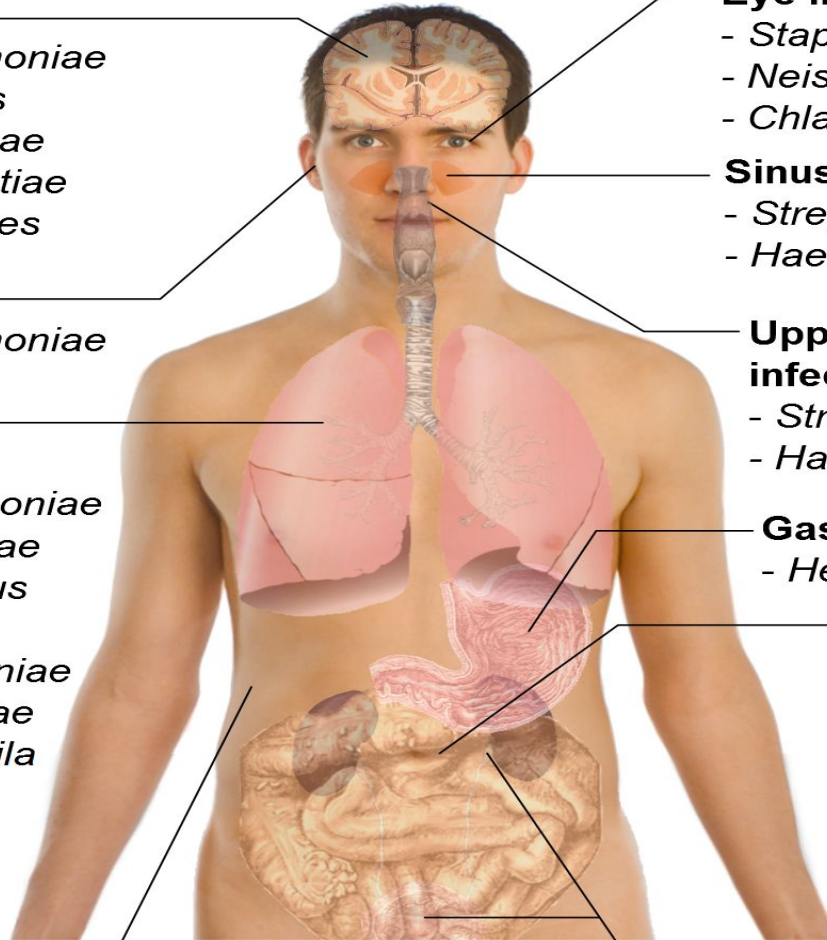
- *Helicobacter pylori*

## Food poisoning

- *Campylobacter jejuni*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Clostridium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*

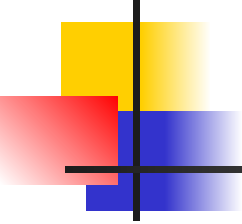
## Urinary tract infections

- *Escherichia coli*
- Other Enterobacteriaceae
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Pseudomonas aeruginosa*



# РОЗПОДІЛ АНТИБІОТИКІВ ЗА ПЕРЕВАЖНИМ СПЕКТРОМ ДІЇ

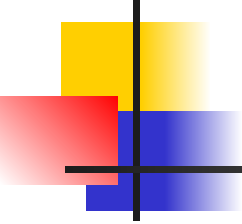
<i>Характер флори</i>	<i>Групи антибіотиків</i>
<b>Грам (+)</b>	пеніциліни, цефалоспорины I-II покоління, макроліди, лінкозаміни, ванкоміцин
<b>Грам (-)</b>	цефалоспорины III-IV покоління; аміноглікозиди III покоління (амікацин, нетілміцин); фторхінолони, поліміксини, левоміцетин, тетрацикліни
<b>Атипова флора</b>	макроліди, фторхінолони, тетрацикліни
Анаеробна інфекція	кліндаміцин, метронідазол

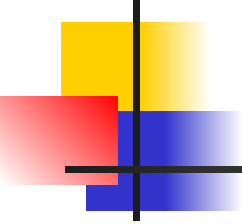
- 
- 
- ***ПОЗАЛІКАРНЯНА ІНФЕКЦІЯ*** –  
ГРАМПОЗИТИВНА ФЛОРА, ВНУТРІКЛІТИННІ  
ЗБУДНИКИ (АТИПОВА ФЛОРА)
  - ***ВНУТРІЛІКАРНЯНА ІНФЕКЦІЯ*** –  
ГРАМНЕГАТИВНА ФЛОРА, СТАФІЛОКОКИ,  
АНАЕРОБНІ ЗБУДНИКИ
  - ***ІНФЕКЦІЯ У ОСІБ З ТЯЖКИМИ ДЕФЕКТАМИ  
ІМУНІТЕТУ*** – ЦИТОМЕГАЛОВІРУС, ГРИБКИ

# КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

<i><b>Механізм дії</b></i>	<i><b>Препарати</b></i>	
<b>Інгібітори синтезу клітинної стінки</b>	Пеніциліни, цефалоспорини, монобактами карбапенеми, глікопептиди	
<b>Інгібітори синтезу ЦМ</b>	Поліміксини, Полієни	
<b>Інгібітори синтезу білка в рибосомах</b>	Зворотньо – макроліди, тетрацикліни, лево-міцетин, лінкозаміни	Незворотньо: Аміноглікозиди
<b>Порушення синтезу ДНК</b>	Нітрофурани, рифампіцин, похідні: нітроімідазолу, 8-оксихіноліну	
<b>Інгібітори ДНК-гірази</b>	Хінолони, Фторхінолони	
<b>Модифікатори енергетичного метаболізму (фолієвих кислот)</b>	Рифампіцин, сульфаніламід, ізоніазид	



- 
- 
- *II етап – залежність від бактерицидності або бактеріостатичності дії антибіотика*

- 
- 
- ***III етап – фармакокінетичний алгоритм залежності від концентрації в тканинах та екскреції в органах***
    - Екскреція через нирки
    - Екскреція через жовчні шляхи
    - Концентрація в нервовій системі
    - Цитокінетика – концентрація в клітинах та тканинах



---

- ***Переважає екскреція нирками:***

пеніциліни, цефалоспори́ни, аміноглікози́ди, ванкоміцин, фторхіноло́ни, поліміксин, сульфаніламіди, нітрофурані

- ***Переважає екскреція жовчними шляхами:***

цефтріаксон (50-60%), цефіксим (60%), цефоперазон (70%), макроліди, лі́нкоміцин, кліндаміцин, рифампіцин, тетрацикліни

- ***Ефективна концентрація в нервовій системі:***

цефалоспори́ни III покоління, фторхіноло́ни, левоміцетин, рифампіцин, метронідазол.

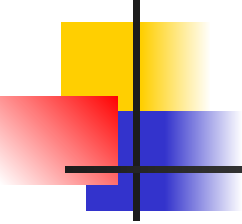
- ***Ефективна цитокінетика:*** кліндаміцин, макроліди, азаліди, фторхіноло́ни, тетрацикліни



---

- *IV етап – безпека препарату*

- *Правило трьох діагнозів: головний, супутній, ускладнення*
- *Алергологічний та попередній анамнез фармакотерапії*

- 
- 
- *V етап – соціально-економічний вибір за критеріями*
    - *Вартість лікарського препарату*
    - *Зручність використання*

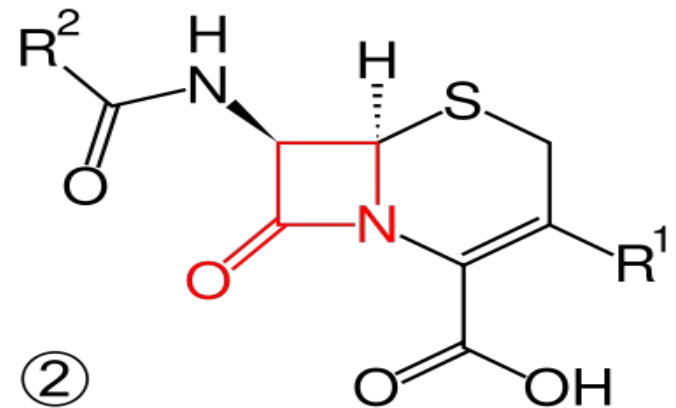
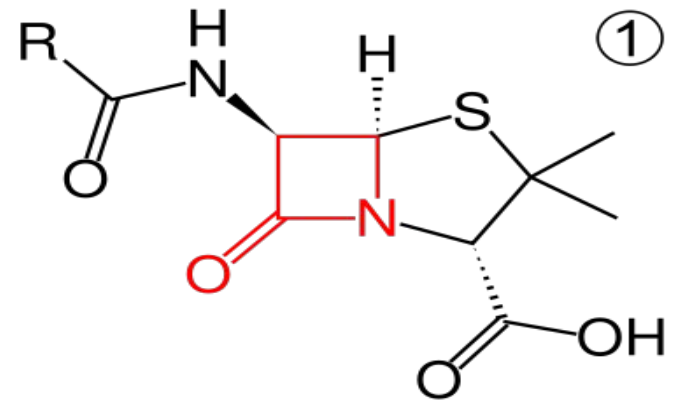
# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКА ДЛЯ ПОДАЛЬШОЇ ТАКТИКИ

Час лікування	Стан хворого	Необхідні рішення
До 24 годин	без змін	Необхідно збільшити дозу стартового АБ
До 24 годин	погіршен ня	<u>Заміна</u> АБ на препарат з іншим спектром дії
До 48 годин	без змін	Необхідно збільшити дозу стартового АБ Можливий перехід на комбіновану терапію, додати другий АБ
До 48 годин	погіршен ня	<u>Негайна</u> заміна АБ!! на препарат другого ряду з більш широким спектром дії Можливий перехід на комбіновану терапію (з антисинегнійним АБ)

# β-ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ

- Пеніциліни
- Цефалоспорины
- Монобактами
- Карбапенеми

В-лактаме кільце виділено червоним







# Механізм дії

---

- $\beta$ -лактамі антибіотики з'єднуються з **транспептидазою** (поєднує нитки муреїну між собою поперековими зв'язками) та інактивують її.
- В результаті нитки муреїну не зв'язуються між собою, не утворюється каркас стінки.
- Мікробна клітина втрачає форму, розпадається на окремі частини і гине.

# КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕНІЦИЛІНІВ

(за Белоусовым Ю.Б., Моисеевым В.С., Лепахиним В. К., 1997)

---

## ■ ***ПРИРОДНІ ПЕНІЦИЛІНИ***

бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін,  
біцилін I, III, V

■ **діють на:** коки (грам+, грам-),  
актиноміцети

■ **не діють:** кишкова паличка, H. influenzae,  
клебсієла, сальмонела, шигела, паличка  
туберкульозу, протей, синегнійна  
паличка, рикетсії, віруси, найпростіші.



## ***НАПІВСИНТЕТИЧНІ ПЕНІЦИЛІНИ***

---

- **пеніциліназостійкі** з переважною грам (+) активністю, у тому числі, до стафілококів: метицилін (стартовий вибір при стафілококовій інфекції, 6-12 г/добу), нафцилін, оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін, флуклоксацилін
- **широкого спектру:** грам (+) - (стрепто-, пневмокок) і грам (-) - (сальмонела, шигела, протей, кишкова паличка, менінгокок), крім синегнійної палички і пеніциліназоутворюючих стафілококів: - **амінопеніциліни:** ампіцилін, амоксицилін, гетацилін, півампіцилін, талампіцилін



## **НАПІВСИНТЕТИЧНІ ПЕНІЦИЛІНИ**

---

- **активні до синьогнійної палички**, грам (-) флори - (сальмонела, шигела, протей, кишкова паличка, менінгокок), - (+бактероїди): карбеніцилін, тікарцилін, азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін
- **переважна активність до грам (-) флори** (кишкова паличка, протей, клебсієла, сальмонела, шигела): мецилін, півмецилін, ацидоцилін, бакмецилін



---

- **КОМБІНОВАНІ та ЗАХИЩЕНІ пеніциліни:**

- ампіокс= ампіцилін + оксацилін (2:1)
- амоксиклав= амоксицилін + клавуланова кислота
- ампісульбін= ампіцилін + сульбактам (уназин)
- **КИСЛОТОСТІЙКІ**, але інактивуються пеніциліназою: фенетицилін, пропіцилін, інодовал



# ПОБІЧНІ ДІЇ ПЕНІЦИЛІНІВ

---

- збудження ЦНС від високих доз (до судом), особливо у осіб похилого віку або у немовлят;
- місцеві реакції (тромбофлебіти, біль в місці ін'єкцій);
- поглиблення вже існуючої недостатності функції нирок або печінки;
- алергічні реакції;
- дисбактеріози;
- лейкопенія – оксацилін, метицилін;
- гіпокаліємія, підвищення печінкових трансаміназ – карбеніцилін, тікарцилін;
- зменшення агрегації тромбоцитів – пеніцилін, карбеніцилін, тікарцилін.



## ПРОТИПОКАЗИ ДО ПЕНІЦИЛІНІВ:

---

- Алергічні реакції;
- Бронхообструктивні захворювання: бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт;
- Лімфопроліферативні захворювання: лімфолейкози, інфекційний мононуклеоз;
- Обережність необхідно зберігати при грибкових захворюваннях шкіри, при професійних шкідливостях, спроможних викликати різного роду алергії, важкому ураженні печінки та нирок.





# КОМБІНОВАНІ ("ЗАХИЩЕНІ") ПЕНІЦИЛІНИ

**Клавуланова кислота** - інгібітор багатьох бактеріальних бета-лактамаз

- має бета-лактамну структуру з дуже слабкою антибактеріальною активністю.
- зв'язує і незворотно інактивує бета-лактамази, за рахунок фізико-хімічної взаємодії з ними.
- введення її до складу комбінованих препаратів захищає другий компонент (амоксицилін) від руйнування бета-лактамазами мікроорганізмів.
- При цьому спектр антимікробної активності такого комбінованого препарату розширюється за рахунок дії на більшу кількість бета-лактамазо-продукуючих штамів бактерій: стафілококів, гемофільної палички, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*.

# Класифікація антибіотиків цефалоспоринового ряду

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ	ПЕРОРАЛЬНІ
<b>I покоління</b>	
Цефалоридин (цепорин) Цефазолін (кефзол, цефамезин), анцеф Цефалотин (кефлін) Цефапірин (цефадин)	Цефалексин (кефлекс), орацеф,цефалак, лексин Цефрадин (велоцеф) Цефадроксил ( дурацеф) цефадур,дроксил, цедрокс
<b>II покоління</b>	
Цефуроксим (зинацеф), зінат, кетоцеф Цефамандол (мандол) Цефметазол (цефметазон) Цефокситил (мефоксин) Цефотетан (цефотан)	Цефуроксим-аксетил (зиннат) Цефаклор (цеклор), верцеф, альфацет, цек Цефпрозил Лопакарбеф (лорабід)

# Класифікація антибіотиків цефалоспоринового ряду

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ	ПЕРОРАЛЬНІ
<b>III покоління</b>	
Цефотаксим (клафоран), Моксалактам (латамоксеф) Цефоперазон (цефобід), медоцеф, Цефтазидим (фортум), Цефтріаксон (роцефін), лонгацеф, Цефтизоксим (цефізон)	Цефотамет півокситил Цефподоксим (орелокс) Цефіксим Цефтибутен (седакс)
<b>IV покоління</b>	
Цефпіром (цефром) Цефепім (максипім)	



# ПОБІЧНА ДІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ:

---

- Алергічні реакції;
- Парентеральне призначення ЦФ супроводжується місцевими реакціями: флебіти, ерітема, локальні болі в місцях ін'єкцій (що можна зменшити поєднанням з лідокаїном);
- ЦФ III та IV поколінь (в меншій мірі II покоління) швидко викликають порушення кишкового еубіозу з розвитком дисбактеріозу різного ступеня - від лабораторних до важких клінічних форм, навіть до псевдомембранозного коліту;
- Пошкодження синтезуючої функції кишкової флори супроводжується зниженням синтезу або утилізації вітамінів (гіповітамінозу К).
- Ураження печінки;
- Гематологічні синдроми.