

Міністерство охорони здоров'я України

---

*Протипіньфекційні*

*Лікарські  
Засоби*

Навчальний посібник  
для студентів медичних факультетів,  
інтернів, лікарів, провізорів

Вінниця  
Нова Книга  
2015

УДК 615.2(075.8)  
ВБК 52.818.1я73  
П83

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки України  
як навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів  
IV рівня акредитації та лікарів-інтернів  
(лист № 1/11-2507 від 29.03.2010 року)*

**Автори:**

**О. В. Крайдашенко, Р. В. Стець, О. В. Рябокони, Є. П. Ткач,  
О. Ф. Турський, О. О. Кремзер, М. П. Красько, С. І. Семененко**

**Рецензенти:**

**Мамчур В. Й.** — д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології і технології лікарських засобів Дніпропетровської державної медичної академії  
**Савченкова Л. В.** — д-р мед. наук, професор, завідувача кафедрою клінічної фармакології та фармакотерапії Луганського державного медичного університету

**Протиінфекційні лікарські засоби** : навчальний посібник / П83 [О. В. Крайдашенко, Р. В. Стець, О. В. Рябокони та ін. ; за заг. ред. проф. О. В. Крайдашенка]. — Вінниця : Нова Книга, 2015. — 328 с. : табл.

ISBN 978-966-382-561-8

У навчальному посібнику представлено сучасні уявлення про фармакотерапію інфекційних захворювань. Обговорено питання клінічної фармакології проти-мікробних лікарських засобів, а також їх раціонального застосування. Видання розраховане на студентів медичних ВНЗ, лікарів загальної практики, терапевтів, інфекціоністів, провізорів.

**УДК 615.2(075.8)  
ББК 52.818.1я73**

ISBN 978-966-382-561-8

© Автори, 2015  
© Нова Книга, 2015

# ЗМІСТ

Умовні скорочення .....	6
Перелік мікроорганізмів .....	7
Вступ .....	10
<b>РОЗДІЛ 1. Антибактеріальні засоби .....</b>	<b>13</b>
1.1. Антибіотики і принципи їх використання .....	14
1.1.1. Пеніциліни .....	24
1.1.2. Цефалоспорини .....	33
1.1.3. Карбапенеми .....	37
1.1.4. Монобактами .....	39
1.1.5. Макроліди, азаліди і кетоліди .....	39
1.1.6. Аміноглікозиди .....	45
1.1.7. Тетрацикліни та гліцилцикліни .....	53
1.1.8. Поліміксини .....	57
1.1.9. Лінкозаміди .....	58
1.1.10. Глікопептиди .....	61
1.1.11. Оксазолідінони .....	64
1.1.12. Амфеніколи .....	64
1.2. Антибіотики різних груп .....	67
1.2.1. Фосфоміцин .....	67
1.2.2. Ристоміцин .....	68
1.2.3. Спектиноміцин .....	69
1.2.4. Мупіроцин .....	70
1.2.5. Бацитрацин .....	72
1.2.6. Граміцидин .....	73
1.2.7. Фузидини .....	73
1.2.8. Фузафунжин .....	73
1.2.9. Даптоміцин .....	77
1.3. Синтетичні протиінфекційні препарати .....	84
1.3.1. Сульфаніламідні препарати .....	84
1.3.3. Діамінопіримідини .....	105
1.3.3. Хінолони та фторхінолони .....	92
1.3.4. Похідні хіноксаліну .....	99
1.3.5. Нітроїмідазоли .....	101

1.3.6. Похідні нітрофурану.....	108
1.3.7. Похідні 8-оксихіноліну .....	108
1.4. Протитуберкульозні засоби .....	114
1.4.1. Протитуберкульозні засоби I групи .....	115
1.4.2. Протитуберкульозні засоби II групи.....	120
1.4.3. Протитуберкульозні засоби III групи .....	125
1.5. Протисифілітичні засоби .....	129
1.6. Антибактеріальна терапія і проблема резистентності.....	132
1.7. Комбінована терапія антибіотиками .....	144
1.7.1. Можливі помилки і причини невдач при проведенні антибіотикотерапії.....	145
1.8. Огляд найчастіших інфекційно-запальних захворювань та хіміопрепаратів для їх лікування .....	147
1.8.1. Інфекції верхніх дихальних шляхів .....	147
1.8.2. Фарингіт, тонзиліт .....	147
1.8.3. Бронхіти .....	148
1.8.4. Пневмонія.....	148
1.8.5. Легіонельоз (хвороба легіонерів) .....	155
1.8.6. Муковісцидоз, бронхоектатична хвороба .....	155
1.8.7. Інфекції порожнини рота.....	156
1.8.8. Гострий гастроентерит .....	156
1.8.9. Виразкова хвороба (пептична виразка) шлунка і дванад- цятипалої кишки .....	157
1.8.10. Інфекції жовчовивідних шляхів (холецистити, холангіти) .....	160
1.8.11. Запальні процеси малого таза .....	160
1.8.12. Ендометрит (ендоміометрит) .....	161
1.8.13. Неспецифічний вагініт (синонім — бактерійний вагіноз) .....	161
1.8.14. Епідидиміт .....	161
1.8.15. Уретрит .....	162
1.8.16. Інфекції нирок і сечовивідних шляхів .....	162
1.8.17. Інфекційний ендокардит.....	163
1.8.18. Сепсис .....	163
1.8.19. Менінгіт.....	164
1.8.20. Зовнішній отит .....	165
1.8.21. Середній отит.....	167

1.8.22. Інфекції кісток і суглобів (гнійні артрити, остеомієліт) .....	167
1.8.23. Очні інфекції .....	168
1.8.24. Перитоніт .....	168
1.8.25. Профілактика інфекцій у хірургічній практиці .....	172
1.8.26. Анаеробна інфекція .....	173
1.8.27. Інфекційні ураження шкіри .....	174
1.8.28. Інфекції шкіри ніг .....	175
<b>РОЗДІЛ 2. Противірусні засоби .....</b>	<b>176</b>
2.1. Ліки, що впливають на вірус імунодефіциту людини .....	180
2.2. Протигерпетичні лікарські препарати .....	186
2.3. Протицитомегаловірусні лікарські препарати .....	189
2.4. Протигрипозні препарати .....	191
2.5. Інтерферони й індуктори інтерферонів .....	195
2.6. Противірусні препарати, що застосовуються для лікування хронічних гепатитів В і С .....	205
<b>РОЗДІЛ 3. Протигрибкові засоби .....</b>	<b>213</b>
<b>РОЗДІЛ 4. Протипротозойні засоби .....</b>	<b>231</b>
4.1. Засоби для профілактики і лікування малярії .....	232
4.2. Засоби для лікування амебіазу .....	240
4.3. Засоби для лікування трихомонозу .....	245
4.4. Засоби для лікування токсоплазмозу .....	245
4.5. Засоби для лікування балантидіазу .....	245
4.6. Засоби для лікування лейшманіозів .....	246
4.7. Засоби для лікування трипаносомозу .....	248
4.8. Засоби для лікування лямбліозу .....	250
<b>РОЗДІЛ 5. Протиглистні (антигельмінтні) засоби .....</b>	<b>251</b>
5.1. Засоби для лікування кишкових гельмінтозів .....	253
5.2. Засоби для лікування позакишкових гельмінтозів .....	259
<b>РОЗДІЛ 6. Антисептичні і дезінфікуючі засоби .....</b>	<b>262</b>
<b>Додатки .....</b>	<b>273</b>
<b>Словник .....</b>	<b>341</b>
<b>Список літератури .....</b>	<b>342</b>

# УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

<b>C<sub>max</sub></b>	—	максимальна концентрація в плазмі	<b>ГРВІ</b>	—	гостра респіраторна вірусна інфекція
<b>CMV</b>	—	cytomegalovirus (цитомегаловірус)	<b>Докси</b>	—	доксидиклін
<b>GAS</b>	—	group A Streptococcus (стрептококи групи А)	<b>Еритро</b>	—	еритроміцин
<b>DRSP</b>	—	drug resistant Streptococcus pneumoniae (медикаментозно-стійкий штам <i>S. pneumoniae</i> )	<b>ІміпЦ</b>	—	іміпенем + циластатин
<b>ER</b>	—	extended release (лікарська форма уповільненого вивільнення)	<b>ІПП</b>	—	інгібітори протонної помпи
<b>ESBL</b>	—	extended-spectrum beta-lactamase (бета-лактамази розширеного спектра)	<b>Клари</b>	—	klarитроміцин
<b>FDA</b>	—	Food and Drug Administration (Управління контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами, США)	<b>Клінд</b>	—	кліндаміцин
<b>HSV</b>	—	herpes simplex virus (вірус простого герпесу)	<b>Лево</b>	—	левофлоксацин
<b>MSSA/MRSA</b>	—	methicillin-sensitive/methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилінчутливий/метициліностійкий <i>S. aureus</i> )	<b>ЛЗ</b>	—	лікарський засіб
<b>RSV</b>	—	respiratory syncytial virus (респіраторно-синцитіальний вірус)	<b>ЛП</b>	—	лікарняна пневмонія
<b>SA</b>	—	<i>Staphylococcus aureus</i> (стафілокок золотистий)	<b>МАО</b>	—	моноаміноксидаза
<b>T<sub>1/2</sub></b>	—	період напіввиведення	<b>Меро</b>	—	меропенем
<b>VZV</b>	—	Varicella zoster virus (вірус вітряної віспи та оперізуючого герпесу)	<b>Метро</b>	—	метронідазол
<b>АБ</b>	—	антибіотик	<b>Мокси</b>	—	моксифлоксацин
<b>Азитро</b>	—	азитроміцин	<b>МПК</b>	—	мінімальна пригнічуюча концентрація
<b>АлАТ</b>	—	аланінамінотрансфераза	<b>НПЗП</b>	—	нестероїдні протизапальні препарати
<b>АмГ</b>	—	аміноглікозиди	<b>ОД</b>	—	одиниця дії
<b>Амокс</b>	—	амоксацилін	<b>ВРІТ</b>	—	відділення реанімації й інтенсивної терапії
<b>Амокс-КЛ</b>	—	амоксацилін-клавуланова кислота	<b>Офло</b>	—	офлоксацин
<b>АмГ</b>	—	антипсевдомонадний аміноглікозид	<b>ПАБК</b>	—	параамінобензойна кислота
<b>Пен</b>	—	антипсевдомонадні пеніциліни	<b>ПАЕ</b>	—	постантибіотичний ефект
<b>пЦеф 3</b>	—	антипсевдомонадні парентеральні цефалоспорины 3-го покоління	<b>ПЕ (ПД)</b>	—	побічний ефект (побічна дія)
<b>АсАТ</b>	—	аспартатамінотрансфераза	<b>ПР</b>	—	побічна реакція
<b>АТ-ПГ</b>	—	атовакон + прогуаніл	<b>Пен</b>	—	пеніциліни
<b>Ванко</b>	—	ванкоміцин	<b>Піп</b>	—	піперацилін
<b>вн.</b>	—	внутрішньо (перорально)	<b>Піп-ТЗ</b>	—	піперацилін-тазобактам
<b>ВРІТ</b>	—	відділення реанімації й інтенсивної терапії	<b>ПЛР</b>	—	полімеразна ланцюгова реакція
<b>ГАМК</b>	—	гамма-аміномасляна кислота	<b>РІ</b>	—	респіраторні інфекції
<b>Гати</b>	—	гatifлоксацин	<b>СМР</b>	—	спинномозкова рідина
<b>ГЕБ</b>	—	гематоенцефалічний бар'єр	<b>СТК</b>	—	середня терапевтична концентрація
<b>Гемі</b>	—	геміфлоксацин	<b>ТБ</b>	—	туберкульоз
<b>ГКС</b>	—	глюкокортикостероїди	<b>Тикар-КЛ</b>	—	тикарцилін-клавуланова кислота
			<b>ТМП-СМК</b>	—	триметоприм-сульфаметоксазол
			<b>Тобра</b>	—	тобраміцин
			<b>ФХ</b>	—	фторхіолони
			<b>ХНН</b>	—	хронічна ниркова недостатність
			<b>Цефеп</b>	—	цефепім
			<b>Цефтрі</b>	—	цефтріаксон
			<b>Ципро</b>	—	ципрофлоксацин
			<b>ЧДР</b>	—	частота дихальних рухів
			<b>ШВЛ</b>	—	штучна вентиляція легенів

# ПЕРЕЛІК МІКРООРГАНІЗМІВ ЛАТИНСЬКОЮ МОВОЮ

- БГСА (лат)** –  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (*S. pyogenes*)  
**A. actinomycetemcomitans** – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*  
**B. burgdorferi** – *Borrelia burgdorferi*  
**B. cepacia** – *Burkholderia cepacia* (раніше *Pseudomonas cepacia*)  
**B. cereus** – *Bacillus cereus*  
**B. coli** – *Balantidium coli*  
**B. fragilis** – *Bacteroides fragilis*  
**B. henselae** – *Bartonella henselae*  
**B. hominis** – *Blastocystis hominis*  
**B. pertussis** – *Bordetella pertussis*  
**B. recurrentis** – *Borrelia recurrentis*  
**C. albicans** – *Candida albicans*  
**C. burnetii** – *Coxiella burnetii*  
**C. difficile** – *Clostridium difficile*  
**C. diphtheriae** – *Corynebacterium diphtheriae*  
**C. glabrata** – *Candida glabrata*  
**C. granulomatis** – *Calymatobacterium granulomatis*  
**C. jejuni** – *Campylobacter jejuni*  
**C. krusei** – *Candida krusei*  
**C. micros** – *Corynebacterium micros*  
**C. minutissimum** – *Corynebacterium minutissimum*  
**C. parapsilosis** – *Candida parapsilosis*  
**C. perfringens** – *Clostridium perfringens*  
**C. pneumoniae** – *Chlamydia pneumoniae*  
**C. seminale** – *Corynebacterium seminale*  
**C. tetani** – *Clostridium tetani*  
**C. trachomatis** – *Chlamydia trachomatis*  
**C. tropicalis** – *Candida tropicalis*  
**D. fragilis** – *Dientamoeba fragilis*  
**E. coli** – *Escherichia coli*  
**E. corrodens** – *Eikenella corrodens*  
**E. faecalis** – *Enterococcus faecalis*  
**E. faecium** – *Enterococcus faecium*

**E. floccosum** – *Epidermophyton floccosum*  
**E. hystolytica** – *Entamoeba hystolytica*  
**F. tularensis** – *Francisella tularensis*  
**G. lamblia** – *Giardia lamblia*  
**G. vaginalis** – *Gardnerella vaginalis*  
**H. ducreyi** – *Haemophilus ducreyi*  
**H. influenzae** – *Haemophilus influenzae*  
**H. parainfluenzae** – *Haemophilus parainfluenzae*  
**H. pylori** – *Helicobacter pylori*  
**H. simplex** – *Herpes simplex*  
**H. zoster** – *Herpes zoster*  
**K. pneumoniae** – *Klebsiella pneumoniae*  
**L. interrogans** – *Leptospira interrogans*  
**L. monocytogenes** – *Listeria monocytogenes*  
**L. pneumophila** – *Legionella pneumophila*  
**M. avium** – *Mycobacterium avium*  
**M. canis** – *Microsporium canis*  
**M. catarrhalis** – *Moraxella catarrhalis*  
**M. furfur** – *Malassezia furfur*  
**M. kansasii** – *Mycobacterium kansasii*  
**M. leprae** – *Mycobacterium leprae*  
**M. marinum** – *Mycobacterium marinum*  
**M. tuberculosis** – *Mycobacterium tuberculosis*  
**M. xenopi** – *Mycobacterium xenopi*  
**MRSA** – метицилінорезистентний *S. aureus*  
**N. gonorrhoeae** – *Neisseria gonorrhoeae*  
**N. meningitidis** – *Neisseria meningitidis*  
**P. acnes** – *Propionibacterium acnes*  
**P. aeruginosa** – *Pseudomonas aeruginosa*  
**P. boydii** – *Pseudoallescheria boydii*  
**P. carinii** – *Pneumocystis carinii*  
**P. falciparum** – *Plasmodium falciparum*  
**P. gingivalis** – *Porphyromonas gingivalis*  
**P. intermedia** – *Prevotella intermedia*  
**P. malariae** – *Plasmodium malariae*  
**P. mirabilis** – *Proteus mirabilis*  
**P. multocida** – *Pasteurella multocida*  
**P. niger** – *Peptococcus niger*



*P. ovale* – *Plasmodium ovale*  
*P. vivax* – *Plasmodium vivax*  
*P. vulgaris* – *Proteus vulgaris*  
*PRSA* – пеницилінорезистентний *S. aureus*  
*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*  
*S. cholerae suis* – *Salmonella cholerae suis*  
*S. epidermidis* – *Staphylococcus epidermidis*  
*S. haematobium* – *Schistosoma haematobium*  
*S. haemolyticus* – *Staphylococcus haemolyticus*  
*S. maltophilia* – *Stenotrophomonas maltophilia*  
*S. milleri* – *Streptococcus milleri*  
*S. moniliformis* – *Streptobacillus moniliformis*  
*S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*  
*S. saprophyticus* – *Staphylococcus saprophyticus*  
*spp.* – види конкретного роду  
*S. pyogenes* – *Streptococcus pyogenes*  
*S. typhi* – *Salmonella typhi*  
*T. brucei gambiense* – *Trypanosoma brucei gambiense*  
*T. brucei rhodesiense* – *Trypanosoma brucei rhodesiense*  
*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*  
*T. gondii* – *Toxoplasma gondii*  
*T. pallidum* – *Treponema pallidum*  
*T. vaginalis* – *Trichomonas vaginalis*  
*U. urealyticum* – *Ureaplasma urealyticum*  
*V. cholerae* – *Vibrio cholerae*  
*V. vulnificus* – *Vibrio vulnificus*  
*Y. pestis* – *Yersinia pestis*

# ВСТУП

Формування уявлень про інфекційні захворювання почалося в далекому минулому, проте науково обґрунтовані факти, які дозволяють сформулювати наукову дисципліну, були одержані лише на рубежі XIX–XX сторіч. Цей час часто називають “золотою епохою бактеріології”, оскільки за дуже короткий історичний період (всього кілька десятиліть) було зроблено відкриття, що склали теоретичну основу всіх подальших досліджень аж до середини XX сторіччя.

Незважаючи на успіхи в галузі клінічної медицини, проблема інфекційних захворювань продовжує залишатися достатньо складною у всіх без винятку країнах світу. Практично впродовж усього XX сторіччя клінічна медицина переважно займалася дослідженням інфекційних захворювань, які перебігають у типових, клінічно маніфестних формах. На сучасному етапі було визначено нові аспекти проблем, однією з яких є встановлення ролі інфекційних збудників у розвитку хронічних запальних захворювань людини, через що питома вага інфекційних захворювань у загальній структурі патології людини може сягати 60–70 %.

**Інфекція** (від лат. *infectio* – забруднення, зараження) є широким загальнобіологічним поняттям, що характеризує проникнення патогенного збудника в інший, більш високоорганізований організм і подальші їх антагоністичні взаємовідносини.

**Інфекційний процес** – це обмежена в часі складна взаємодія біологічних систем мікро- і макроорганізму, яка перебігає в певних умовах зовнішнього середовища, виявляється на субмолекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному і організменому рівнях і закономірно закінчується або загибеллю макроорганізму, або його повним звільненням від збудника.

**Інфекційна хвороба** – це конкретна форма прояву інфекційного процесу, що відображає ступінь його розвитку і має характерні нозологічні ознаки.

Інфекційний процес є одним із найскладніших біологічних процесів у природі, а інфекційні хвороби є грізними, руйнівними чинниками для людства, які наносять йому колосальний економічний збиток. Збудниками інфекційних захворювань можуть бути бактерії, віруси, рикетсії, хламідії, мікоплазми, найпростіші, грибки, гельмінти.

Протягом усього свого життя людина контактує з величезним світом мікроорганізмів, але викликати інфекційний процес здатна лише нікчемно мала частина цього світу (приблизно 1/30 000). Ця здатність значною мірою визначається патогенністю збудника.

*Патогенність* – видова ознака мікроорганізму, що закріплена генетично і характеризує здатність викликати захворювання. За цією ознакою мікроорганізми поділяються на патогенні, умовно-патогенні і непатогенні. Головними чинниками, що визначають патогенність, є вірулентність, токсигенність та інвазивність.

*Вірулентність* – це ступінь, міра патогенності, індивідуально властива конкретному штаму патогенного збудника.

*Токсигенність* – це здатність до вироблення і виділення різних токсинів (екзо- та ендотоксини).

*Інвазивність* – здатність до проникнення в тканини і органи макроорганізму і розповсюдження в них.

Чинники і способи агресії збудників інфекційних захворювань різноманітні. Серед них – індукція стресу, геморагічних реакцій, алергійних та імунопатологічних реакцій, прямий токсичний вплив на клітини і тканини, імунодепресія, розвиток пухлин та ін. Нерідко вторинні зміни перевищують ушкодження, що викликаються безпосередньо збудниками. Це пов'язано з переважною дією екзо- та ендотоксинів, продукованих збудником, і антигенемією. У той же час збудники хвороб мають властивості, які перешкоджають дії на них захисних чинників макроорганізму.

Протиінфекційні препарати достатньо умовно поділяються на групи. Їхній поділ здійснюється за переважним впливом (активністю), що спрямований проти збудників інфекційних захворювань. Наразі основними збудниками інфекцій у людини є пріони, віруси, бактерії, гриби, паразитарні найпростіші та гельмінти, мікоплазми, хламідії, рикетсії, спірохети, артроподи та ін. Артроподи – це членистоногі ектопаразити (коростові кліщі та воші).

З огляду на це, вирізняють різні групи хіміопрепаратів, зокрема *протибактеріальні, противірусні, протигрибкові, протиартроподні, протипаразитарні, протипріонові* та ін. Причому найбільшого поширення набули протибактеріальні препарати і практично відсутні протипріонові лікарські засоби.

Все ж загально визнаної термінології та класифікації протиінфекційних препаратів не існує. Використовуються різні терміни, що мають однаковий зміст. До прикладу, протигрибкові, антимікотичні або антифунгальні препарати чи протибактеріальні й антибактеріальні, протинайпростіші чи протипротозойні лікарські засоби. Інший приклад синонімів: антигельмінтні і протигельмінтні засоби.

Незважаючи на відмінності хімічної структури та механізму дії, всі протиінфекційні препарати мають спільні унікальні властивості:

- на відміну від більшості інших лікарських засобів, мішень (рецептор) дії антиінфекційних препаратів знаходиться не в тканинах людини, а в клітині мікроорганізму чи паразита;
- активність антиінфекційних препаратів не постійна, а знижується з часом, що зумовлено формуванням резистентності (стійкості, нечутливості). Резистентність – невідворотне біологічне явище, і попередити його практично неможливо;
- резистентні (стійкі) збудники становлять загрозу не тільки для самого пацієнта, у якого вони були виділені, але й для багатьох інших людей, які не були з ним у контакті ні в часовому, ні у просторовому сенсі. Тому боротьба з медикаментозною резистентністю інфекційних збудників на сьогодні набула масштабів континентів, півкулі та цілої планети.

На сучасному етапі в лікуванні інфекційних захворювань використовується величезна кількість етіотропних засобів. Це пов'язано з тим, що з'являються високопатогенні штами збудників і виникає стійкість їх до протибактеріальних препаратів, а також із зміною резистентності макроорганізму і вторинним імунodefіцитом.

Етіотропна терапія (від грецьк. *aitia* – причина, *tropos* – напрям) спрямована проти причини захворювання. Етіотропна дія може бути направлена на збудника або (і) його токсини. Для дії на збудника проводять хіміотерапію й антибіотикотерапію. Під хіміотерапією розуміють антимікробне, антипаразитарне лікування за допомогою хімічних засобів. Суть антибіотикотерапії полягає в лікуванні препаратами природного походження, що продукуються мікроорганізмами; це лікування спрямоване на пригнічення росту або знищення хвороботворних мікробів при інфекційних захворюваннях. Багато сучасних антибіотиків є напівсинтетичними, тобто створені шляхом видозміни первинної молекули. Існує група специфічних лікувальних засобів, які мають вибіркову дію лише на певний вид бактерій, вірусів і токсинів (лікувальні сироватки та імуноглобуліни). Вони містять у високих титрах антитіла проти відповідних збудників; їх одержують шляхом імунізації тварин (гетерогенні сироватки й імуноглобуліни) і від донорів, у крові яких наявність високих титрів відповідних антитіл обумовлена або перенесеною інфекцією, або імунізацією.

Частка протиінфекційних препаратів складає близько 20 % від усіх ліків, які використовуються в медицині.

У подальших розділах представлені основні групи етіотропних препаратів, які застосовуються для лікування хворих з інфекційною патологією.



## Розділ 1

# Антибактеріальні засоби



## 1.1. Антибіотики і принципи їх використання

**АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ** (грец. *anti* — проти + *baktèria* — паличка) – лікарські засоби, які діють на бактерії. Їх поділяють на дві групи.

*Перша* – препарати невибіркової протимікробної дії, які згубно впливають на більшість мікроорганізмів (антисептики і дезінфекційні засоби).

*Друга* – вирізняється більш вибірковою дією на окремі види бактерій і великою широтою терапевтичної дії (хіміотерапевтичні препарати). У цій групі поєднуються антибіотики і синтетичні антибактеріальні препарати.

Термін «**АНТИБІОТИКИ**» має відношення до походження такого лікарського засобу. Антибіотики (грец. *anti* — проти + *bios* — життя) — це продукти життєдіяльності (або їхні синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріальних, грибкових, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин — мікроорганізмів, пухлин тощо. Поділ антибіотиків на групи базується на виборі мішені (рецептора) дії цих лікарських засобів. Це можуть бути збудники інфекційних захворювань людини, різні види пухлин тощо. Адже існують антибіотики з антибактеріальною, протимікоплазмозною, протихламідійною, протиспірохетною, протипротозойною, протигрибковою і протипухлинною активністю.

Традиційно антимікробні препарати поділяються на природні (власне антибіотики, наприклад, пеніцилін), напівсинтетичні (продукти модифікації природних молекул: амоксицилін, цефазолін, хінідин) і синтетичні (сульфаніламід, нітрофуран, хінолони). Наразі такий розподіл втратив актуальність, оскільки окремі природні антимікробні лікарські засоби отримують шляхом синтезу (хлорамфенікол), а деякі препарати, які зазвичай називають антибіотиками (фторхінолони), де факто є синтетичними сполуками.

Добре відомим є поділ антимікробних препаратів, як і інших лікарських засобів, на групи і класи. Такий поділ має велике значення з точки зору розуміння спільності механізмів дії, спектра активності, фармакокінетичних особливостей, характеру небажаних реакцій тощо.

Антибіотики, що використовуються в медичній практиці, продукуються актиноміцетами (променистими грибами), цвілевими грибами, а також деякими бактеріями. Для здійснення раціональної антибіотикотерапії необхідно знання основних властивостей антибіотиків, груп антибіотиків, а також способи їх терапевтичного застосування.

Залежно від типу дії на мікробну клітину **антибактеріальні засоби, власне, як і антибіотики**, ділять на дві групи:

- ▶ **бактерицидні** (*пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, рифампіцин, поліміксини й ін.*);
- ▶ **бактеріостатичні** (*макроліди, тетрациклін, лінкоміцин, хлорамфенікол та ін.*).

З урахуванням механізму дії **антибактеріальні засоби** поділяють на три основні групи:

1. **Інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізму** (*пеніциліни, цефалоспорины, ванкоміцин, тейкопланін та ін.*).
2. **Препарати, які порушують молекулярну організацію, функції клітинних мембран** (*поліміксин, ністатин, леворин, амфотерицин та ін.*).
3. **Препарати, які пригнічують синтез білка і нуклеїнових кислот**, зокрема **інгібітори синтезу білка на рівні рибосом** (*хлорамфенікол, тетрациклін, макроліди, лінкоміцин, аміноглікозиди*) та **інгібітори РНК-полімерази** (*рифампіцин*) і ін.

Тип дії на мікробну клітину і механізм дії окремих препаратів представлений у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

**Класифікація антибіотиків за механізмом дії**

Бактерицидні		Бактеріостатичні	
Інгібітори синтезу компонентів мікробної стінки	Інгібітори функції цитоплазматичної мембрани	Інгібітори синтезу білка та інгібітори ДНК-гідрази бактерій	Інгібітори синтезу білка і нуклеїнових кислот
β-лактами Глікопептиди Фосфоміцин	Поліміксини Граміцидин Циклосерин Противірикові антибіотики поліенового ряду	Азаліди Ансомакроліди (група рифампіцину) Фторхінолони	Макроліди Лінкозаміди Тетрациклін Фузидин Хлорамфенікол

За спектром протимікробної дії антибіотики поділяють на такі групи:

1. Препарати, які діють на грампозитивні бактерії і коки: природні пеніциліни, ізоксазолпеніциліни (оксацилін), лінкозаміди, ванкоміцин.

2. Антибіотики, активні відносно грамнегативних бактерій: азтреонам, поліміксини.
3. Антибіотики широкого спектра дії – активні відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій: амінопеніциліни (ампіцилін), карбеніцилін, **цефалоспорины II–V покоління**, аміноглікозиди, хлорамфенікол, тетрациклін, макроліди, рифампіцини, карбапенеми (іміпенем та ін.).
4. Протитуберкульозні антибіотики (стрептоміцин, рифампіцин, флориміцин) (див. відповідний розділ).
5. Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, гризеофульвін, амфотерицин В, кетоконазол, флюконазол та ін.).

## Основні групи антибіотиків

1. *Бета-лактамі антибіотики:*
  - ▶ Пеніциліни (природні: бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін, біцилін-1 та ін.; напівсинтетичні: ампіцилін, амоксицилін, метицилін, оксацилін та ін.).
  - ▶ Цефалоспорины (I покоління: цефазолін, цефалексин; II покоління: цефамандол, цефуроксим; III покоління: цефотаксим, цефтріаксон; IV покоління: цефепім, цефпіром); **V покоління – цефтаролін, цефтобіпрол.**
  - ▶ Моноциклічні бета-лактами (монобактами) (азтреонам, курононам).
  - ▶ Карбапенеми (**іміпенем/циластатин**, меропенем, доріпенем, ертапенем).
2. *Аміноглікозиди* (неоміцин, канаміцин, гентаміцин, амікацин).
3. *Макроліди* (еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин).
4. *Поліміксини* (поліміксин **В**, **колістин**).
5. *Тетрацикліни* (тетрациклін, доксициклін, тайгециклін).
6. *Хінолони* (**I покоління (хінолони) – налідиксова кислота, піпемідова кислота; II–IV покоління (фторовані хінолони – фторхінолони) – цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин.**
7. *Глікопептиди* (гістоміцин, ванкоміцин, тейкопланін, оритаванцин, дальбаванцин).
8. *Лінкозаміди* (лінкоміцин, кліндаміцин).
9. *Оксазолідинони* (лінезолід).
10. *Амфеніколи (хлорамфенікол)*
11. *Антибіотики інших груп* (фузидин, рифампіцин, **фосфоміцин, даптоміцин, спектиноміцин**).
12. *Протигрибкові антибіотики (полієни – амфотерицин В, ністатин, ле-*



ворин, натаміцин, мікогептин; інші – гризеофулвін).

При використанні бактерицидних антибіотиків лікувальний ефект настає через 1–2 дні, тривалість лікування – в середньому 7 днів. При застосуванні бактеріостатичних антибіотиків терапевтичний ефект настає через 3–4 дні і триває в середньому 10–14 днів.

Резервні антибіотики за однією або кількома властивостями поступаються основним антибіотикам (мають меншу активність або більш виражені побічні ефекти (ПЕ), більшу токсичність або характеризуються швидким розвитком резистентності до них мікроорганізмів), тому їх призначають лише при стійкості мікроорганізмів до основних антибіотиків або при несприйманні останніх.

Висока вибірковість дії антибіотиків на мікроорганізми при відносно малій їх токсичності стосовно макроорганізму пояснюється особливостями структурної і функціональної організації мікробних клітин. Клітинна стінка бактерій за хімічним складом принципово відрізняється від мембран клітин ссавців. Складається клітинна стінка бактерій з мукопептиду муреїну (містить N-ацетил-глюкозамін, N-ацетил-мурамову кислоту і пептидні ланцюжки, що включають деякі L- і D-амінокислоти). У зв'язку з цим речовини, що порушують її синтез (наприклад, пеніциліни), чинять виражену протимікробну дію і практично не впливають на клітини макроорганізму.

Певну роль виконує неоднакова кількість мембран, що оточують ті активні центри, з якими можуть взаємодіяти антибіотики. Так, на відміну від мікроорганізмів, у клітинах ссавців, крім загальної плазматичної мембрани, всі внутрішньоклітинні органели мають свої, іноді подвійні, мембрани. Важливе значення мають відмінності в хімічному складі окремих клітинних компонентів; відмінності є і в темпі зростання та розмноження клітин макро- і мікроорганізмів, а отже, і швидкості синтезу їх структурних матеріалів.

**Фармакокінетика.** При ентеральному введенні необхідно враховувати вплив їжі на процес всмоктування: препарати з помірною здатністю до всмоктування призначають натщесерце; ті, що добре всмоктуються, – після їди:

- а) антибактеріальні засоби, що добре всмоктуються (понад 70 %): хлорамфенікол, тетрациклін (міноциклін і доксициклін), ентеральні форми цефалоспоринів, амінопеніциліни (амоксицилін, талампіцилін, бакампіцилін, півампіцилін), рифаміцини, фузидин, новобіоцин та інші.

При можливості (хворий може ковтати, немає блювання й інших порушень з боку ШКТ тощо) треба якомога раніше переходити на ентеральний шлях введення цих препаратів. Висока біозасвоюваність забезпечує близькість доз ентерального і парентерального введення антибіотика; мінімальну небезпеку появи небажаних ефектів з боку кишечника (диспепсичні розлади, дисбактеріоз), позитивний економічний ефект;

б) антибактеріальні засоби, що помірно всмоктуються (30–70 %): феноксиметилпеніцилін, оксацилін, ізоксазолпеніциліни, лінкомицин, амідінопеніциліни (півамдіноцилін, бакамдіноцилін, ацидоцилін), амінопеніциліни (ампіцилін), карбоксипеніциліни (карфецилін, кариндацилін), макроліди (еритроміцин, олеандоміцин), тетрациклін (тетрациклін, окситетрациклін, метациклін), лінкозаміди й інші.

Ці препарати, як правило, не створюють високих концентрацій у тканинах і рідинах макроорганізму, тому їх краще використовувати при дуже високій чутливості до них інфекційного агента; при неважкій формі захворювання (низький ступінь інфікування); при локалізації осередків інфекції в досяжних місцях, погано захищених гістогематичними бар'єрами. Інакше ці препарати треба комбінувати з іншими антибіотиками;

в) антибактеріальні засоби, що погано всмоктуються (менше 30 %): цефалоспорини (крім цефалексину), бензилпеніцилін, уреїдопеніциліни, карбапенеми, монобактами, стрептоміцин, ванкомицин, аміноглікозиди, глікопептиди, поліміксини, полієни (ністатин, леворин).

При прийомі цих препаратів всередину можна розраховувати тільки на їх місцевий ефект. Для отримання резорбтивного ефекту більшість з них застосовується і парентерально.

Слід звернути увагу, що біозасвоюваність антибіотиків у деяких випадках може істотно змінюватися. Вона залежить від таких чинників: 1) дотримання режиму прийому антибіотика стосовно їжі, оскільки багато препаратів руйнуються соляною кислотою; 2) характеру їжі і препаратів, що одночасно приймаються, оскільки деякі антибіотики утворюють комплекси з компонентами їжі, з антацидами, адсорбентами, і це знижує їх всмоктування; 3) характеру патології ШКТ (наприклад, всмоктування багатьох препаратів зменшується при целиації, хворобі Крона, дизентерії, селективній ваготомії і, навпаки, збільшується при ахлоргідрії (для кислотолабільних антибіотиків); виразковій хворобі дванадцятипалої кишки без стенозу; 4) від лікарських форм і технології приготування ліків – іншими словами, від його біоеквівалентності.

До недавнього часу найчастішим шляхом введення антибактеріальних препаратів був внутрішньом'язовий. Останніми роками було створено велику кількість антимікробних засобів з високою біодоступністю і швидкістю настання ефекту при пероральному застосуванні. Це дозволяє часто взагалі відмовлятися від парентерального введення і значно знизити вартість лікування.

Біотрансформація більшості антибіотиків, призначених всередину, здійснюється в ШКТ; у печінці відбувається перетворення хлорамфеніколу і макролідів (еритроміцину й ін.), а в нирках – карбапенемів (іміпенему).

Головний шлях екскреції для більшості антибіотиків – нирки, тому при нирковій недостатності для цих препаратів потрібна корекція режиму дозування. При цьому лікар орієнтується на показник ендogenous креатиніну. Якщо кліренс ендogenous креатиніну менше 80 мл/хв (ниркова недостатність I–II ст.), необхідно зменшити разову дозу і/або кратність призначення таких антибіотиків: аміноглікозидних, поліміксинів В і Е, карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів, цефалоспоринов I покоління (цефалоридину, цефалотину й ін.), тетрацикліну (окрім доксихікліну і міноцикліну), ристоміцину, глікопептидних препаратів, карбапенемів (при внутрішньовенному введенні) і монобактамів. Якщо кліренс ендogenous креатиніну менше 30 мл/хв (ниркова недостатність III ступеня), існує небезпека при застосуванні таких антибіотиків, як амінопеніциліни, цефалоспоринов II і IV поколінь, амінопеніциліни, природні пеніциліни і карбапенеми (при внутрішньом'язовому введенні).

Слід підкреслити, що швидкість ниркової екскреції антибіотиків може зменшуватися при дегідратації, хронічній недостатності кровообігу, артеріальній гіпотензії, затримці сечі і т.п.

При необхідності санації сечі необхідно знати, що ефективність деяких антибіотиків залежить від рН сечі. Препарати, ефективні в кислому середовищі (рН 5,0–6,5): тетрациклін, пеніциліни, фосфоміцин, рифампіцини, поліміксини; у лужному середовищі (рН 7,5–8,5): макроліди, лінкозаміди, аміноглікозидні антибіотики, тому в першому випадку одночасно з антибіотиками треба призначати засоби, що знижують рН сечі, – аскорбінову кислоту, кальцію хлорид, амонію хлорид, аргінін гідрохлорид (еквівалентно прийому соляної кислоти) і сірковмісні амінокислоти, такі як метіонін (рівноцінно використанню сірчаної кислоти), надавати перевагу м'ясній дієті; у другому – підвищувати рН сечі за допомогою мінеральних вод, використовувати содовий напій (5–10 г натрію гідрокарбонату щоденно), приймати калію цитрат (3–6 г через 6 годин), діакарб, більше приділяти уваги

рослинній дієті.

Ефективність таких антибіотиків, як цефалоспорины і хлорамфенікол, не залежить від реакції сечі.

Є антибіотики, що не вимагають корекції дози при нирковій недостатності будь-якого ступеня, але їх небезпечно використовувати при захворюваннях печінки: хлорамфенікол, макроліди, лінкозаміди, тетрациклін (доксциклін і міноциклін), фузидин, рифаміцины, ізоксазолпеніциліни, цефалоспорины III покоління. При печінковій недостатності лікар повинен орієнтуватися на концентрацію препарату в крові і клініку.

*Наступним є знання конкретних особливостей хіміопрепарату.*

Наприклад, у хворого з пневмонією виділено протей, високочутливий до нітрофурантоїну (фурадоніну). Тим не менш, цей препарат абсолютно не підходить для лікування в даній ситуації. Фурадонін в дуже високих концентраціях накопичується в сечі, проте концентрації його в плазмі крові невисокі і він погано проникає в легеневу тканину. Тому фурадонін, як і всі нітрофуранові похідні, застосовується тільки для лікування інфекцій сечового тракту.

Таким чином, даний принцип – знання фармакології і фармакокінетики хіміотерапевтичних препаратів.

**МОЛЕКУЛЯРНА МАСА.** Це надзвичайно важливий фармакологічний параметр. Виражається він у дальтонах. Пори мікробної клітини добре пропускають антибіотики з молекулярною масою до 400. Чим вища молекулярна маса антибіотика, тим гірше він проникає в мікробну клітину.

**БІОДОСТУПНІСТЬ (ДОСТУПНІСТЬ).** Цей термін відноситься переважно до хіміопрепаратів, що приймаються всередину. Виражається він у відсотках від прийнятої дози. Вказаний відсоток визначає, яка частина ліків надаватиме антимікробну дію. Це поняття не аналогічне терміну "всмоктуваність". Всмоктування завжди більше біодоступності. Іншими словами, біодоступність – та частина дози, прийнятої всередину, яка досягає системного кровотоку в активній формі.

Біодоступність визначається повнотою всмоктування у травному каналі, лікарськими взаємодіями в шлунково-кишковому тракті і, нарешті, метаболізмом у шлунково-кишковому тракті і в печінці (при першому проходженні). При захворюваннях печінки біодоступність може збільшуватися за рахунок розвитку внутрішньопечінкових шунтів, що зменшують швидкість метаболізму препаратів у печінці.

При внутрішньом'язовому або внутрішньовенному шляху введення біодоступність складає 100 %.

**ЗВ'ЯЗУВАННЯ З БІЛКАМИ.** Після надходження до системного кровотоку частина лікарського препарату зв'язується з білками (переважно з альбуміном), а частина перебуває у вільному стані.

Це співвідношення є надзвичайно важливим показником, який у багатьох випадках істотно впливає на ефективність лікування. По-перше, тільки не зв'язана з білками частина препарату (у тому числі й антибіотика) чинить біологічний вплив. По-друге, кількість вільного препарату може істотно мінятися під впливом різних чинників, наприклад, за рахунок його витіснення іншими сполуками з місць зв'язку з білком.

Збільшення вільної частини препарату приводитиме, з одного боку, до посилення біологічної дії, з іншого – до зростання токсичності. Так, прийом двох лікарських препаратів, які у високому ступені зв'язуються з білком або конкурують за одні і ті ж місця зв'язування, значно впливатиме на концентрації вільних препаратів, ефективність і токсичність кожного.

Наприклад, чітко встановлено, що багато хінолонів витісняють з місць зв'язування з білком непрямі антикоагулянти. Це супроводжується значним зниженням згортальної здатності крові, що вимагає зменшення дози антикоагулянтів. Важливо відзначити, що загальна концентрація препаратів, визначувана звичними хімічними методами, змінюватися не буде.

Крім того, співвідношення вільного і зв'язаного препарату може значно впливати на концентрацію в тканинах. Засоби, більшою мірою зв'язані з білками, гірше проникають у тканини, і навпаки. Тому, призначаючи два або кілька препаратів, завжди необхідно враховувати їх здатність зв'язуватися з білками плазми, особливо при лікуванні новонароджених і хворих з гіпопротеїнемією.

**РОЗПОДІЛ.** Не менш важливо також враховувати розподіл антибактеріальних препаратів, оскільки навіть висока чутливість виділеного збудника до хіміопрепарату не дає бажаного результату, якщо його концентрація в органах, уражених інфекцією, буде незначною.

**ПЕРІОД НАПІВВИВЕДЕННЯ.** Це час, за який максимальна концентрація в крові зменшується удвічі. Даний параметр залежить від фармакологічних особливостей препарату і величини дози (в нормальних умовах). При порушенні виведення, наприклад, при нирковій недостатності, час напіввиведення збільшується. Маса тіла не впливає на цей параметр.

Природно, що речовини з великим часом напіввиведення довше циркулюють у крові, отже, інтервал їх введення більший.

*Важливим* є врахування особливостей макроорганізму. Без цього неможлива адекватна антибіотикотерапія. Тому слід розглянути дане питан-

ня детальніше.

**Вік.** Вік хворого обов'язково повинен враховуватися при виборі хіміо-препаратів.

**Кислотність** шлункового соку. Як відомо, всмоктуваність багатьох ліків залежить від кислотності шлункового вмісту; вона, у свою чергу, пов'язана з віком. У дітей до 3 років кислотність шлункового соку менша, потім вона підвищується. Максимум її припадає на вік 20–30 років, після чого настає поступове зменшення.

Бета-лактамі антибіотики, що приймаються всередину, краще всмоктуються при низькій кислотності в шлунку. Деякі ліки, наприклад, слабкі кислоти (кетоконазол), краще всмоктуються при високому вмісті соляної кислоти в шлунку.

**Функція нирок** також змінюється з віком. Функція виділення нирок у новонароджених понижена і досягає рівня дорослих у віці 2–12 місяців. Тому у новонароджених період напіввиведення буде помітно більшим, що необхідно враховувати при дозуванні лікарських препаратів, які виділяються нирками.

З віком настає поступове фізіологічне зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Таке явище зустрічається майже у всіх осіб старше 60 років. При цьому рівень сечовини і креатиніну в плазмі залишається в межах норми. На фоні вікового зменшення швидкості клубочкової фільтрації сповільнюється виведення тих антибіотиків, які виділяються нирками. Це може призвести, наприклад, до ото- або нефротоксичності при використанні аміноглікозидів.

**Стан печінкових функцій.** Багато антибіотиків у печінці піддаються біотрансформації. Деякі з них виділяються переважно з жовчю.

Майже у всіх довідниках про антибіотики вказується, що новонародженим хлорамфенікол і сульфаніламід не призначаються через небезпеку гепатотоксичної дії. Печінка новонародженого недосконала. Хлорамфенікол (левоміцетин) у печінці – зв'язується з глюкуронідами. У новонароджених існує недостатність глюкуронілтрансферази, що призводить до накопичення в плазмі токсичних концентрацій незв'язаного хлорамфеніколу. Результатом є розвиток “сірого” синдрому: важкий колапс, нерідко зі смертельним закінченням.

Сульфаніламіді мають загальні активні центри зв'язування на сироваткових альбумінах з білірубінном. У новонароджених при призначенні сульфопрепаратів можливе значне підвищення непрямого білірубину з розвитком білірубінової енцефалопатії.

**Стан кісткової тканини.** Тетрациклін не призначається у вагітних і ді-

тей у віці до 8 років. Тетрациклін порушує процес утворення зубної емалі у дітей, а оскільки вони проникають через плаценту, то цей процес може початися ще внутрішньоутробно.

Крім тетрацикліну, у дітей не призначаються фторхінолони (ципрофлоксацин, пефлоксацин тощо). На тваринах доведено, що ця група препаратів викликає артропатії і порушення утворення хряща у молодняка.

На закінчення про вплив віку на вибір антимікробних препаратів слід зазначити, що алергійні реакції будь-якого типу частіше зустрічаються у немолодих хворих.

**Генетичні аномалії.** Серед генетичних аномалій, що впливають на вибір антимікробних засобів, одним із найбільш вивчених є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Даний фермент, локалізований у мембрані еритроцита, впливає на її проникність. Особи з дефіцитом Г-6-ФДГ схильні до гемолітичних реакцій. Деякі речовини, зокрема сульфаніламід, нітрофуран, хлорамфенікол, здатні блокувати Г-6-ФДГ. На фоні прийому цих препаратів дефіцит даного ферменту посилюється і розвивається гемоліз.

**Цукровий діабет.** Сульфаніламід (особливо пролонгованої дії) і хлорамфенікол підсилюють гіпоглікемічний ефект похідних сульфанілсечовини (толбутамід, хлорпропамід і ін.), що потрібно враховувати при такій комбінації.

**Інші аспекти.** Цефалоспорини, хлорамфенікол, ізоніазид, налідиксова кислота, нітрофурантоїн, бензилпеніцилін, стрептоміцин і тетрациклін можуть обумовлювати хибнопозитивну реакцію виявлення глюкози в сечі. Ця реакція має місце при використанні методик, які ґрунтуються на реакції відновлення. При застосуванні глюкозооксидазної методики визначення глюкози в сечі помилка виключається.

У хворих на цукровий діабет, особливо з ангіопатіями, порушене всмоктування при внутрішньом'язовому введенні. Це необхідно враховувати і при необхідності користуватися внутрішньовенним шляхом введення антибіотиків.

**Вагітність.** Майже всі хіміопрепарати в тому чи іншому ступені проникають через плаценту. Це створює можливість негативної дії на плід.

Так, наприклад, описані випадки втрати слуху у дітей, матерям яких під час вагітності вводили стрептоміцин. Крім того, при використанні деяких антибактеріальних препаратів, наприклад, тетрацикліну, у вагітних частіше можливий розвиток некрозу печінки, панкреатиту, ниркової недостатності.

Доведено також, що сироваткові концентрації при лікуванні ампіцилі-

ном у вагітних менші, ніж у невагітних жінок. Це пояснюють швидшим виведенням і збільшенням (за рахунок плода) об'єму розподілу. Висновок: для досягнення терапевтичного ефекту у вагітних дози ампіциліну повинні бути великими. Цілком імовірно, що це може стосуватися й інших антибіотиків.

Серйозних досліджень про тератогенні впливи антибіотиків на плід у людини не проводилося. На підставі експериментів у тварин вважається, що пеніциліни (за винятком тикарциліну), цефалоспорины й еритроміцин тератогеністю не володіють і можуть застосовуватися у вагітних.

**Грудне харчування.** Більшість антибактеріальних препаратів виділяється з молоком матері, а деякі з них – у великих концентраціях. Це може призвести до появи ряду побічних ефектів у грудних дітей.

Наприклад, прийом навіть не дуже високих доз сульфаніламідів годуючою матір'ю може викликати у немовляти збільшення не зв'язаного з білком білірубину і, як наслідок, – білірубінову енцефалопатію. У зв'язку з цим також дуже важливо враховувати особливості застосування хіміопрепаратів у годуючих матерів.

**Стан функції нирок.** З теоретичної і практичної точок зору стан печінки і нирок надзвичайно важливий при антибактеріальній терапії. Тому в анотації при описі кожного препарату вказується ступінь його біотрансформації в печінці і шляху виділення з організму. При використанні антибіотиків з високим рівнем печінкової біотрансформації можливе накопичення їх в організмі при порушенні функцій печінки. Також дуже важливий стан печінкових функцій, якщо головним шляхом виділення препарату є печінковий (з жовчю і калом). Такі засоби, як еритроміцин і його похідні, лінкоміцин, кліндаміцин, хлорамфенікол, виділяються з жовчю. Тому при захворюваннях печінки їх використовують з обережністю. Пильна увага до стану функцій печінки потрібна також при лікуванні метронідазолом, кетоконазолом, міконазолом, нітрофурантоїном, фузидієвою кислотою.

Існує й інший аспект. Деякі антибіотики (ампіцилін, нафцилін) у великих кількостях виділяються з жовчю, тому їх застосовують при інфекціях жовчовивідної системи. При механічній жовтяниці вони малоефективні, оскільки накопичення їх у жовчі стає недостатнім.

Нирки – головний орган виділення. Це повною мірою стосується антибактеріальних препаратів, більшість з яких виділяється нирками з сечею. Практично стан функції виділення нирок визначається за рівнем клубочкової фільтрації. Конкретні дані щодо корекції доз та інтервалів уведень наведені при описі кожного препарату.



### 1.1.1. Пеніциліни

У даний час група пеніцилінів представлена великою кількістю препаратів. Частина з них одержують з культурального середовища, на якому виростають певні штами цвілевих грибів (*Penicillium*), що є продуцентами пеніциліну. Це так звані біосинтетичні пеніциліни. Крім того, шляхом хімічної модифікації 6-амінопеніциланової кислоти, що є структурною основою біосинтетичних пеніцилінів, створено ряд напівсинтетичних пеніцилінів. На відмінностях у шляхах отримання пеніцилінів, а також на деяких інших ознаках і ґрунтується **класифікація**, що наводиться.

#### 1. Природні (біосинтетичні) пеніциліни:

##### 1.1. Короткої дії:

- бензилпеніциліну натрієва та калієва солі (бензилпеніцилін, пеніцилін G);
- феноксиметилпеніцилін.

##### 1.2. Тривалої дії (депо-пеніциліни):

- бензатин бензилпеніцилін (ретарпен);
- комбінації бензатин бензилпеніциліну та бензилпеніциліну (біцилін-3, біцилін-5).

#### 2. Напівсинтетичні пеніциліни:

##### 2.1. Ізоксазолілпеніциліни (пеніциліназостабільні, протистафілококові):

- оксацилін;
- диклоксацилін;
- флоксацилін;
- метицилін;
- флуклоксацилін;
- нафцилін.

##### 2.2. Амінопеніциліни (широкого спектра дії):

- амоксицилін;
- ампіцилін.

##### 2.3. Протисиньогнійні пеніциліни:

- карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін);
- уреїдопеніциліни (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін).

##### 2.4. Комбіновані з інгібіторами бета-лактамаз (інгібіторозахищені пеніциліни):

- амоксицилін/клавуланова кислота;
- ампіцилін/сульбактам;
- тикарцилін/клавуланова кислота;
- піперацилін/тазобактам.

Пеніциліни мають бактерицидну дію. Вони впливають лише на клітини, що діляться.

**Мішень дії** пеніцилінів, власне як і всіх  $\beta$ -лактамів у мікробній клітині, – транс- і карбоксипептидази (пеніцилінзв'язуючі білки), які беруть участь у синтезі основного компонента зовнішньої мембрани як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій – пептидоглікану. Блокування синтезу пептидоглікану призводить до загибелі бактерії. Оскільки пептидоглікан і пеніцилінзв'язуючі білки відсутні у ссавців, специфічна токсичність відносно людського організму для  $\beta$ -лактамів не характерна.

#### **а) біосинтетичні пеніциліни**

Існує кілька різновидів природних пеніцилінів, що утворюються цвілевими грибами. У практичній медицині великого поширення набув бензилпеніцилін, що випускається у вигляді ряду солей. У виробничих умовах бензилпеніцилін одержують на рідких живильних середовищах у так званих ферментаторах. Продуцентами його є певні штами *Penicillium*. Бензилпеніцилін є одноосновною кислотою, в структуру якої входять  $\beta$ -лактамний і тіазолідиновий цикли. За своєю природою це циклічний дипептид (L-цистеїну і D-валіну).

**Антимікробна активність.** Бензилпеніцилін має високу антибактеріальну активність, але у зв'язку з тривалим і широким застосуванням спектр його дії в останні десятиліття істотно звужився за рахунок виникнення штамів з вторинною резистентністю. Препарат відноситься до антибіотиків, що діють переважно на грампозитивні бактерії. До нього чутливі грампозитивні коки (стафілококи, що не продукують пеніциліназу, стрептококи, пневмококи), грамнегативні коки (менінгококи, гонококи), палички дифтерії (коринебактерії), палички сибірської виразки, збудники газової гангренни і правця (клостридії), спірохети (зокрема бліда спірохета), деякі патогенні гриби (наприклад, актиноміцети). До бензилпеніциліну резистентні сімейство кишкових бактерій, кислототривкі мікобактерії туберкульозу, віруси, рикетсії, найпростіші, дріжджоподібні гриби.

**Фармакокінетика.** Бензилпеніцилін можна вводити ендолумбально (менінгіти і т.п.), внутрішньоартеріально (важкі інфекції кінцівок і т.п.), ендолімфатично (гнійні процеси в черевній порожнині й остеомієліт), інтра-трахеально – через катетер (гнійні процеси в легенях), у вигляді аерозолів, зрошування розчинами черевної порожнини при гнійних процесах у ній під час оперативного втручання.

Всі солі бензилпеніциліну призначені для парентерального застосування, оскільки вони руйнуються в кислому середовищі шлунка.

Добре розчинні бензилпеніциліну натрієва і калієва солі діють відносно короточасно (3–4 год.), чим пояснюється необхідність частих ін'єкцій препаратів, що істотно ускладнює їх застосування.

Як тривало діючі препарати більшого значення набули погано розчинні солі бензилпеніциліну (бензилпеніциліну новокаїнова сіль, біциліни). Їх вводять внутрішньом'язово, і вони повільно всмоктуються з місця введення. Створення депо препаратів у м'язовій тканині дозволяє підтримувати необхідні концентрації антибіотиків у крові тривалий час. Через гематоенцефалічний бар'єр у звичайних умовах препарати бензилпеніциліну не проникають.

#### **б) напівсинтетичні пеніциліни**

Значні можливості удосконалення пеніцилінів відкрилися з виділенням їх структурної основи – 6-амінопеніциланової кислоти.

Хімічні модифікації 6-амінопеніциланової кислоти проводилися за рахунок приєднання різноманітних радикалів до аміногрупи. Дослідження були спрямовані на створення напівсинтетичних пеніцилінів, які мають певні властивості:

- а) стійкі до дії пеніцилінази ( $\beta$ -лактамази), продукованої рядом мікроорганізмів;
- б) кислототривкі, ефективні при введенні всередину;
- в) широкий спектр дії.

Важливим кроком стало отримання пеніцилінів, стійких до пеніцилінази. До напівсинтетичних пеніцилінів, які мають таку властивість, відносяться оксациліну натрієва сіль і деякі інші (табл. 1.2). Цінність цих препаратів визначається тим, що вони ефективні відносно штамів стафілококів, стійких до бензилпеніциліну (завдяки виробленню цими штамми пеніцилінази).

Таблиця 1.2.

#### **Порівняльна оцінка ряду пеніцилінів**

Препарат	Стойкість в кислому середовищі шлунка	Всмоктуваність з ШКТ, %	Стойкість до пеніцилінази (стафілококової $\beta$ -лактамази)	Спектр протимікробної дії	
				Грам "+"	Грам "-"
Бензилпеніцилін	—	20–30	—	+	
Оксацилін	+	20–30	+	+	

Ампіцилін	+	30–40	—	+	+
Амоксицилін	+	75-93%	—	+	+
Карбеніцилін	—	~0	—	+	+
Тикарцилін	—	~0	—	+	+
Азлоцилін	—	~0	—	+	+

В оксациліну стійкість до пеніцилінази поєднується зі стійкістю в кислому середовищі. За спектром протимікробної дії він аналогічний бензилпеніциліну. Значна частина зв'язується з білками плазми крові (> 90 %). Оксацилін добре проникає в різні тканини і органи, а також у синовіальну, плевральну, асцитичну рідину. Погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Оксацилін проникає через плацентарний бар'єр, виділяється в грудне молоко. Виводиться головним чином нирками. Періодичність введення – кожні 4–6 год.

До групи препаратів, стійких до дії пеніцилінази, відноситься також нафцилін, який має високу антибактеріальну активність і проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виділяється він в основному з жовчю, у меншій мірі – нирками. Вводять ентерально і парентерально.

Напівсинтетичні пеніциліни широкого спектра дії поділяються на групи відповідно до можливого впливу на синьогнійну паличку. Поділ є надзвичайно важливим, оскільки *P. aeruginosa* відноситься до основних грам «–» збудників внутрішньогоспітальної інфекції:

I. Препарати, що не впливають на синьогнійну паличку:

Амінопеніциліни: ампіцилін, амоксицилін та їх комбінації з інгібіторами бета-лактамаз.

II. Препарати, активні відносно синьогнійної палички:

Карбоксіпеніциліни: карбеніцилін, тикарцилін та його комбінації з інгібіторами бета-лактамаз.

Уреїдопеніциліни: піперацилін (та його комбінації з інгібіторами бета-лактамаз), азлоцилін, мезлоцилін.

У групі амінопеніцилінів, на відміну від групи оксациліну, розширення спектра дії до грамнегативної патогенної флори стало визначальною ознакою для активного використання цих лікарських засобів в амбулаторних умовах у якості стартової емпіричної терапії. Протилежно – амінопеніциліни не діють на паличку синього гною, руйнуються пеніциліназами стафілококів, тому не використовуються як стартові антибактеріальні засоби в умовах госпітальної грамнегативної чи резистентної стафілококової інфек-

ції. При виявленні синьогнійної інфекції у стаціонарах, у т.ч. хірургічних, можуть бути призначені протисиньогнійні (антипсевдомонадні) пеніциліни – карбокси- або уреїдопеніциліни. Проте в останні роки рівень резистентності синьогнійної палички сягає 30–40%, в основному через надмірну продукцію бета-лактамаз проти окремих представників антипсевдомонадних лікарських засобів. Відповідно, при підозрі на резистентну синьогнійну інфекцію зі старту серед рекомендованих різних груп протисиньогнійних протимікробних засобів можуть бути призначені захищені (інгібіторо- захищені) протисиньогнійні пеніциліни (тикарцилін/ клавуланова кислота, піперацилін/тазобактам).

Одним з амінопеніцилінів, широко вживаних у медичній практиці, є ампіцилін. Він впливає не тільки на грампозитивні, але й на грамнегативні мікроорганізми (сальмонели, шигели, деякі штами протей, кишкову паличку, паличку Фрідлендера, паличку інфлуенци). Відносно грампозитивних бактерій він поступається за активністю бензилпеніциліну (як і всі інші напів-синтетичні пеніциліни), але перевершує оксацилін. Руйнується пеніциліназою і тому неефективний відносно пеніциліназоутворюючих стафілококів.

**Фармакокінетика.** Ампіцилін кислототривкий. Із ШКТ всмоктується не повністю (біодоступність ~ 40 %) і повільно. З білками плазми крові зв'язується невеликою мірою (10–30 %). Ампіцилін проникає в пазухи носа, перикард, накопичується в статевих органах, печінці і нирках, сечових шляхах. Виходячи з фармакокінетики препарату (накопичення його в сечі і жовчі), його застосування всередину при уrogenітальних інфекціях і системних захворюваннях слід вважати методом вибору, що забезпечує стабільні концентрації антибіотика в крові. Не має нефротоксичної дії.

Через гематоенцефалічний бар'єр проникає краще, ніж оксацилін. В основному виводиться нирками. Вводять ампіцилін з інтервалом 4–8 год. Препарат малотоксичний, добре переноситься хворими.

Випускається комбінований препарат ампіокс (поєднання ампіциліну й оксациліну у співвідношенні 2:1 для парентерального введення і 1:1 у вигляді капсул).

Найкращим всмоктуванням у травному каналі характеризується амоксицилін (75 % і більше). Окремі розчинні форми таблеток (солюбл) мають найвищий ступінь всмоктування (93 %). Біодоступність амоксициліну не залежить від прийому їжі. Гірше всмоктуються ампіцилін (35–40%) і оксацилін (25–30%), причому їжа значно зменшує їх біодоступність.

Амоксицилін за активністю і спектром дії аналогічний ампіциліну, але повніше абсорбується з кишечника. Завдяки меншій експозиції в кишечни-

ку амоксицилін набагато рідше, ніж ампіцилін, викликає диспепсичні розлади, пов'язані з дисбактеріозом. Ці переваги амоксициліну зумовлені покращеною фармакокінетикою засобу: більшим періодом напіввиведення, високою біодоступністю, відсутність впливу їжі на біодоступність препарату, а також збільшенням протимікробної активності у 5–7 разів порівняно з ампіциліном, значно вищим ступенем проникнення до тканин респіраторного тракту.

Перераховані напівсинтетичні пеніциліни широкого спектра дії, активні відносно синьогнійної палички, руйнуються пеніциліназою.

Карбеніцилін за протимікробним спектром дії схожий з ампіциліном. Відрізняється від нього тим, що активно діє на всі види протей і синьогнійну паличку (*Pseudomonas aeruginosa*).

У кислому середовищі шлунка препарат руйнується; всмоктується незначною мірою, тому його вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Близько 50 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Через гематоенцефалічний бар'єр він проникає погано. Виділяється нирками (секрецією і фільтрацією) і частково печінкою. Тривалість дії 4–6 год.

Створено новий препарат – карбеніцилін інданіл натрій, кислототривкий, призначений для ентерального введення (при інфекціях сечовивідних шляхів).

Антибактеріальна активність уреїдопеніцилінів схожа з такою карбоксипеніцилінів. Відносно *Klebsiella* ефективніші уреїдопеніциліни. За впливом на синьогнійну паличку препарати можна розташувати в такий ряд (за убуючою активністю): азлоцилін = піперацилін > мезлоцилін = тикарцилін > карбеніцилін.

Важливою проблемою є подолання резистентності ряду мікроорганізмів до β-лактамних антибіотиків, що обумовлена здатністю певних штамів продукувати β-лактамази. β-лактамази – це клас особливо специфічних ферментів, які продукуються грамнегативними та грампозитивними мікроорганізмами, що руйнують β-лактамне кільце (активний діючий центр β-лактамних антибіотиків). Виходячи з цих даних, були синтезовані специфічні інгібітори β-лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам), що перешкоджають деструкції вказаної групи антибіотиків.

Клавуланова кислота – це оборотний інгібітор β-лактамаз. Вона проникає через бактеріальну стінку і розташовується в периплазматичному просторі, де зв'язується з β-лактамазами бактерій, що знаходяться як усередині клітини, так і поза нею. Сульбактам необоротно зв'язується в бактеріях з центрами, що синтезують β-лактамази і руйнують пеніцилін, метицилін,

а так само з пеніцилінзв'язуючими протеїнами кишкової палички.

Інгібітори β-лактамаз входять до складу ряду комбінованих препаратів (β-лактамі антибіотики + інгібітори β-лактамаз).

Найбільшого поширення в клінічній практиці набуло використання інгібіторозахищених амінопеніцилінів. Антимікробний спектр інгібіторозахищених амінопеніцилінів (амоксицилін / клавуланат, ампіцилін / сульбактам) розширено за рахунок таких грамнегативних бактерій, як *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а також анаеробів групи *B. fragilis*, які синтезують хромосомні β-лактамази класу А.

Крім того, інгібіторозахищені амінопеніциліни активні щодо мікрофлори з набутою резистентністю, що зумовлена продукцією β-лактамаз: стафілококів, гонококів, *M. catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Відносно мікроорганізмів, стійкість яких до пеніцилінів не пов'язана з продукцією β-лактамаз (наприклад, *MRSA*, *S. pneumoniae*), інгібіторозахищені амінопеніциліни будь-яких переваг не мають.

Одним із широко вживаних препаратів є «захищений» клавулановою кислотою амоксицилін – аугментин, амоксиклав, флемоклав та ін.

Амоксицилін/клавуланат має широкий антибактеріальний спектр, що включає продуцентів β-лактамаз – грампозитивні бактерії (стафілококи і більшість стрептококів, зокрема ентерококи), а також грамнегативні бактерії (*N. gonorrhoeae*, *V. meningitidis*, *N. influenzae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*). Висока ефективність відзначена стосовно багатьох штамів анаеробних бактерій, що продукують β-лактамази.

Особливості фармакокінетики клавуланату та амоксицикліну схожі і за біодоступністю (75% і більше), і за відсутністю впливу їжі на всмоктуваність, і за піком концентрації у плазмі крові. Біодоступність близько 70%. Виводяться речовини та їх метаболіти нирками.

Застосовується при інфекціях дихальних шляхів, сечостатевого тракту, при бактерійному ураженні шкіри і м'яких тканин, кісток, суглобів, при септичних станах.

Створено й інші комбіновані препарати: уназин (ампіцилін + сульбактам), тиментин (тикарцилін + клавуланова кислота), тазоцин (піперацилін + тазобактам) та ін.

Напівсинтетичні пеніциліни оксацилін, диклоксацилін, нафцилін є препаратами вибору при інфікуванні стафілококами, що продукують пеніциліназу, тобто стійкими до бензилпеніциліну. Оксацилін вводять всередину і внутрішньом'язово, нафцилін – всередину, внутрішньом'язово і внутріш-

ньовенно.

**Амоксицилін**, який має широкий спектр дії, представляє найбільший інтерес як засіб для лікування захворювань, викликаних грамнегативними мікроорганізмами або змішаною флорою. Його застосовують всередину при інфекціях сечовивідних, жовчних, дихальних шляхів, ШКТ, у разі гнійної хірургічної інфекції. **Захищені амінопеніциліни, що містять сульбактам, можна вводити внутрішньом'язово та внутрішньовенно, а засоби, які містять клавуланову кислоту, – ентерально, із парентеральних шляхів – тільки довенно.**

Карбеніцилін, карфецилін, тикарцилін, азлоцилін та інші препарати цієї групи особливо показані при інфекціях, викликаних синьогнійною паличкою, протеєм, кишковою паличкою (при пієлонефриті, пневмонії, септицемії, перитоніті й ін.).

*Особливості застосування.* Всі β-лактами відносяться до категорії В: дослідження на тваринах не виявили токсичної дії на плід і новонародженого, проте спостереження на людях не проводилися. При необхідності β-лактами можна застосовувати для лікування інфекцій у вагітних.

*Побічна і токсична дія пеніцилінів.* Токсичність пеніцилінів низька, широта терапевтичної дії велика. До основних ПЕ відносяться *алергійні реакції*, які спостерігаються у значній кількості хворих (1–10 %). Вони пов'язані з утворенням в організмі антитіл. Зазвичай алергійні реакції виникають через кілька днів після початку застосування пеніциліну. Проте ці терміни коливаються в широких межах (від хвилин до тижнів). Кореляції між дозою пеніцилінів, часом, необхідним для розвитку алергійних реакцій, і ступенем їх вираженості не відзначено. Останній може бути різним. У ряді випадків алергійні реакції обмежуються шкірними висипаннями, дерматитом, лихоманкою. Важчі форми супроводжуються набряком слизових оболонок, артритом, артралгією, ураженням нирок, еритродермією та іншими порушеннями. Анафілактичний шок (падає артеріальний тиск, можливий бронхоспазм, болі в ділянці живота, набряк мозку, втрата свідомості і багато інших проявів) – це важка алергійна реакція, що швидко розвивається (іноді зі смертельним результатом).

При гіперчутливості до пеніциліну в анамнезі існує ризик перехресної реакції з іншими β-лактамами: частота алергійних реакцій на цефалоспорицини збільшується до 10 % у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну. При вказівці в анамнезі на важкі реакції гіперчутливості до пеніциліну (анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм) застосування інших β-лактамів не допускається. При вказівці в анамнезі на помірні реакції



щодо пеніциліну (кропив'янка, риніт, еозинофілія тощо) у разі крайньої необхідності допускається застосування цефалоспоринів або карбапенемів. У цьому випадку, зважаючи на можливу перехресну реакцію на інші  $\beta$ -лактами, перше введення антибіотика можливе тільки в умовах, що гарантують надання невідкладної допомоги.

Лікування алергійних реакцій полягає у відміні препаратів пеніциліну, а також у введенні глюкокортикоїдів (мають виражену протизапальну і десенсибілізуючу дію), протигістамінних засобів (блокують гістамінові  $H_2$ -рецептори і усувають ефекти гістаміну, що відіграє важливу роль у розвитку алергійних реакцій), кальцію хлориду і ряду інших засобів. При анафілактичному шоку внутрішньовенно вводять адреноміметики, що стимулюють  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори (підвищують артеріальний тиск, усувають бронхоспазм), адреналіну гідрохлорид (є препаратом вибору) або ефедрину гідрохлорид, а також гідрокортизон, димедрол, кальцію хлорид.

Крім того, пеніциліни викликають деякі *побічні і токсичні ефекти неалергійної природи*. До них належить подразнююча дія пеніцилінів. При прийомі препаратів усередину вони можуть викликати запалення слизової оболонки язика (глосит), ротової порожнини (стоматит), нудоту, діарею. Внутрішньом'язове введення може супроводжуватися больовими відчуттями, розвитком інфільтратів і асептичного некрозу м'яза, а внутрішньовенне – флебітом і тромбофлебітом.

При використанні надмірно високих доз натрієвої солі бензилпеніциліну (особливо ендоліумбально) можлива нейротоксична дія (арахноїдит, енцефалопатія, епілептиформні приступи). Це ускладнення іноді виникає і при призначенні препарату на фоні ниркової недостатності.

Токсична дія пеніцилінів в окремих випадках негативно позначається на діяльності серця. Транзиторне підвищення рівня трансаміназ і лужної фосфатази можливе при застосуванні будь-яких  $\beta$ -лактамів. Ці реакції минають самостійно і не вимагають відміни ЛЗ. Описаний розвиток гепатиту при використанні оксациліну і азтреонаму. Прийом кислототривких пеніцилінів (особливо широкого спектра дії, наприклад, ампіциліну) може бути причиною дисбактеріозу (частіше – кандидамікозу).

Пеніциліни зазвичай не мають нефротоксичної дії, вони безпечні в терапевтичних дозах, зокрема, у пацієнтів із захворюваннями нирок. Хоча при використанні метициліну описаний розвиток інтерстиційного нефриту з лихоманкою, шкірним висипом, еозинофілією, протеїнурією, гематурією.

Гематологічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія) мало характер-

ні для пеніцилінів. Можливий розвиток геморагічного синдрому на фоні застосування карбеніциліну або тикарциліну, пов'язаний з порушенням функції мембран тромбоцитів. Дані ЛЗ слід також з обережністю призначати перед операціями і контролювати час кровотечі.

### 1.1.2. Цефалоспорини

Із гриба *Cephalosporinum acremonium* було виділено ряд антибіотиків, зокрема цефалоспорин С. Його напівсинтетичні похідні одержали назву "цефалоспорини". До них належать цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефотаксим, цефуроксим, цефоперазон, цефепім, цефтріаксон та ін. (табл. 1.3).

Хімічною основою цих сполук є 7-аміноцефалоспоранова кислота.

За будовою цефалоспорини схожі з пеніцилінами. Так, обидві групи антибіотиків містять β-лактамне кільце. Проте є й істотні відмінності: структура пеніцилінів включає тіазолідинове кільце, а цефалоспоринів – дигідро-тіазинове.

**Антимікробна активність.** За протимікробним спектром цефалоспорини відносяться до антибіотиків широкого спектра дії. Вони стійкі до стафілокової пеніцилінази, але багато цефалоспоринів руйнується β-лактамазами, що продукуються деякими грамнегативними мікроорганізмами (наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*; нерідко цей тип β-лактамаз називають цефалоспориназами).

Цефалоспорини умовно підрозділяють на 5 поколінь. Представники I покоління особливо ефективні відносно грамполозитивних коків (пневмококів, стрептококів, стафілококів). До них чутливі і деякі грамнегативні бактерії (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Вони не діють на синьогнійну паличку, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, індополозитивні протеї, бактероїди (*Bacteroides fragilis*).

Спектр дії цефалоспоринів II покоління включає такий для препаратів I покоління і доповнюється *Enterobacter*, індополозитивними протеями. Ряд препаратів ефективний також відносно *Bacteroides fragilis* і деяких штамів *Serratia* (цефокситин, цефметазол, цефотетан). Всі препарати цієї групи менш активні, ніж препарати I покоління, за впливом на грамполозитивні коки. Синьогнійна паличка нечутлива до них.

Для III покоління цефалоспоринів характерний ширший спектр дії відносно грамнегативних бактерій. На грамполозитивні коки вони діють меншою мірою, ніж цефалоспорини II покоління. Для цефтазидиму і цефоперазону відзначена виражена дія на *Pseudomonas aeruginosa*. Цефотаксим

також діє на цей збудник, але в невеликій мірі. Цефтизоксим і моксалактам мають антибактеріальну активність відносно *Bacteroides fragilis*. Ця група цефалоспоринів діє на *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, а також на штами *Haemophilus* і *Neisseria*, що продукують β-лактамази. Важливою властивістю більшості цефалоспоринів III покоління (крім цефоперазону і цефіксиму) є їх здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

У цефалоспоринів IV покоління ще ширший протимікробний спектр, ніж у препаратів III покоління. Вони ефективніші відносно грампозитивних коків. Мають високу активність відносно синьогнійної палички й інших грамнегативних бактерій, включаючи штами, що продукують β-лактамази, гідролізуються хромосомальними і трансферабельними β-лактамазами. На бактероїди впливають більш виражено.

До представників V покоління відносяться цефтобіпрол та цефтаролін (див.табл.1.3).

Таблиця 1.3

### Класифікація цефалоспоринів

Шлях введення	Покоління цефалоспоринів				
	I	II	III	IV	V
Парентеральний (в/в, в/м)	Цефазолін Цефалотин Цефалпін Цефалоридин Цефрадин	Цефуроксим Цефамандол Цефокситин Цефоніцид Цефпрозил Цефметазол Цефотетан Цефоранід	Цефотаксим Цефтріаксон Цефоперазон Цефтазидим Цефтизоксим Моксалактам	Цефепім Цефпіром  <i>(вводять лише в/в)</i>	<i>Цефтобіпрол</i> <i>Цефтаролін</i> <i>Цефтолозан</i>  <i>(вводять лише в/в)</i>
Ентеральний (per os)	Цефалексин Цефадроксил Цефрадин	Цефаклор Цефуроксим аксетил Лоракарбеф Цефпрозил	Цефіксим Цефподоксим проксетил Цефтибутен Цефетамет- півоксил		<i>Цефтобіпрол</i>

Цефтобіпрол – цефалоспорин з бактерицидною активністю відносно широкого спектра грампозитивних бактерій, включаючи резистентні до метициліну види стафілококів, чутливі до ампіциліну *Enterococcus faecalis* та резистентні до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*. Цефтобіпрол ак-

тивний також щодо багатьох грамнегативних бактерій, включаючи штами *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Цефтобіпрол стійкий до гідролізу пеніциліназами *S. aureus*, а також до гідролізу багатьох бета-лактамаз класу С та класу А, що продукуються грамнегативними бактеріями. Як і більшість цефалоспоринів, цефтобіпрол гідролізується бета-лактамазами розширеного спектра (ESBL), серинкарбапенемазами і метало-бета-лактамазами. До цефтобіпролу чутлива велика кількість видів мікроорганізмів (*Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, види родин *Neisseria* та *Providencia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus lugdunensis*, *Streptococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи *Viridans* та ін.).

Не чутливі до цефтобіпролу збудники групи *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecium*, види родин *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Proteus vulgaris*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

На відміну від попередніх поколінь цефалоспоринів, цей препарат ефективний щодо MRSA, пеніцилінрезистентного пневмококу, синьогнійної палички, ентерококів. У клінічних дослідженнях доведено порівнювану ефективність монотерапії цефтобіпролом з комбінацією ванкоміцин + цефтазидим для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин.

Основними показаннями до призначення цефтобіпролу є лікування ускладнених інфекцій шкіри та її структур, включаючи інфіковану діабетичну стопу без супутнього остеомієліту. Перевагою цього препарату є ще те, що він може використовуватися як перорально, так і парентерально.

Цефтаролін за особливостями спектра активності – препарат, що має вплив на MRSA, штами *S. aureus* з проміжною чутливістю до ванкоміцину, *S. pneumoniae*, в тому числі штами, резистентні до пеніцилінів, однак, на відміну від цефтобіпролу, цефтаролін не впливає на *P. aeruginosa*. У клінічних дослідженнях у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин він є рівно ефективним комбінації ванкоміцин + азтреонам.

Відносяться цефалоспорини V покоління, як і представники IV покоління, – до препаратів резерву, що використовуються при особливо важких станах, сепсисі, у відділеннях ВРІТ та за умов неефективності інших груп препаратів.

Виходячи з шляхів введення, цефалоспорины поділяють на 2 групи:

1. Для парентерального застосування: цефалотин, цефуроксим, цефотаксим, цефепім.
2. Для ентерального застосування: цефалексин, цефаклор, цефіксим.

**Механізм дії.** Діють цефалоспорины бактерицидно, що пов'язано з їх пригнічуючим впливом на утворення клітинної стінки (за рахунок ацетилювання мембранних транспептидаз). Аналогічно пеніциліну вони пригнічують активність ферменту транспептидази, що бере участь у біосинтезі клітинної стінки бактерій.

**Фармакокінетика.** Більшість цефалоспоринів кислотоллабільні або погано всмоктуються з травного тракту. Проте частина препаратів абсорбується достатньо добре, і тому їх вводять ентерально. Біодоступність останніх відповідає 50–90 %. Вони накопичуються у крові в бактерицидних концентраціях, що й забезпечує необхідний фармакотерапевтичний ефект.

Цефалоспорины легко накопичуються в легенях, серозних порожнинах, цефалотин і цефазолін добре проникають у кісткову тканину. Через гематоенцефалічний бар'єр препарати I і II покоління практично не проходять. Разом з тим, як уже зазначалося, багато цефалоспоринів III покоління проникають у тканини мозку.

У крові цефалоспорины частково зв'язуються з білками плазми (табл. 1.4). Більшість препаратів виділяється нирками (шляхом фільтрації і секреції), окремі препарати – переважно з жовчю в кишечник (цефоперазон, цефтріаксон).

Час "напівжиття" ( $T_{1/2}$ ) і режим дозування розрізняються для конкретних препаратів різних поколінь. Для загального орієнтування див. дані, наведені в табл. 1.4.

Таблиця 1.4

#### Фармакокінетика окремих цефалоспоринів для ентерального введення

Покоління	Препарат	Біодоступність, %	Зв'язування з білками плазми, %	$T_{1/2}$ , год	Періодичність прийому препаратів
-----------	----------	-------------------	---------------------------------	-----------------	----------------------------------

I	Цефадроксил	90	20	1,1–1,5	По 1 г 1 раз на добу або по 0,5г через 12 год.
	Цефалексин	90	5–15	0,9–1,3	По 1 г через 6 год.
II	Цефаклор	50	20–25	0,7–0,8	По 0,25–0,5 г через 12 год.
	Цефуроским аксетил	52	50	1,2–1,7	
III	Цефіксим	50	65	2,6–3,4	По 0,2 г через 12 год. або по 0,4 г через 24 год.
	Цефподоксим проксетил	52	40	2,2–2,5	По 0,2–0,4 г через 12 год.

Іноді цефалоспоринони комбiнують з iнгiбiтором  $\beta$ -лактамаз – сульбактамом. Це пiдвищує iх ефективнiсть при лiкуваннi бактерiйних iнфекцiй. Одними з таких препаратiв є сульперазон (цефоперазон + сульбактам), сульбактомакс (цефтриаксон + сульбактам)

*Мiсце в антимiкробнiй терапiї.* Застосовують цефалоспоринони при захворюваннях, викликаних грамнегативними мiкроорганiзмами (наприклад, при iнфекцiях сечових шляхiв), при iнфiкуваннi грамполитивними бактерiями у разi неефективностi або непереносимостi пенiцилiнiв. При катаральнiй пневмонiї (збудник – паличка Фрiдлендера – *Klebsiella pneumoniae*) цефалоспоринони є препаратами вибору. При iнфекцiях, пов'язаних iз синьогнiйною паличкою, призначають цефтазидим i цефоперазон. Препаратом вибору при гонорей є цефтриаксон. Для лiкування менiнгiту, викликаного менiнгококами або пневмококами, слiд використовувати препарати, якi проходять через гематоенцефалiчний бар'єр, наприклад, цефуроским, цефалоспоринони III поколiння (крiм цефоперазону i цефiксиму). Ряд препаратiв (цефокситин, цефтизоксим) ефективний при iнфiкуваннi бактероїдами (*Bacteroides fragilis*).

З огляду на те, що цефалоспоринони – це найбільш поширена i численна група серед антибактерiальних засобiв, яка має достатньо широке коло показань, доцiльно видiляти групу протисиньогнiйних цефалоспоринiв.

Невiрно розглядати всi препарати, що входять до однiєї групи цефалоспоринiв (поколiння), як взаємозамiннi. Так, з-помiж цефалоспоринiв III поколiння клiнiчно значимою активнiстю щодо синьогнiйної палички володiють тiльки цефтазидим, цефоперазон, цефтизоксим та моксалактам. Тому навiть при отриманнi даних у пробiрцi про чутливiсть *P. aeruginosae* до цефотаксиму або цефтриаксону iх не слiд застосовувати для лiкування

синьогнійної інфекції, позаяк результати клінічних випробувань свідчать про високу частоту неефективності.

**Протисиньогнійними цефалоспоринами на сьогодні є** (див.табл.1.3):

1. Серед цефалоспоринів III покоління – цефтазидим, цефоперазон, цефтизоксим та моксалактам.
2. Серед цефалоспоринів IV покоління – цефепім, цефпіром.
3. Серед цефалоспоринів V покоління – цефтолозан, цефтобіпрол.

Цікавим засобом є моксалактам, який представляє різновид підгрупи цефалоспоринів – оксалактамів (оксацефалоспоринів), у біциклічній структурі якого сірка замінена киснем. У порівнянні з такими препаратами, як цефотаксим і цефтизоксим, моксалактам має гіршу протистрептокову і протистафілокову активність. Одночасно він є досить активним відносно *H. influenzae*, включаючи пеніциліназопродукуючі штами, гонококів і більшості ентеробактерій, що теж продукують бета-лактамази. Моксалактам пригнічує ріст багатьох штамів синьогнійної палички, хоча для цього необхідні відносно вищі концентрації, ніж при інфекціях, викликаних кишковою паличкою та клібсієлами. Моксалактам не гідролізується бета-лактамазами бактероїдів і пригнічує ріст *B. fragilis*, створюючи достатню концентрацію у системному кровотоку та вогнищі інфекції при найрізноманітніших інфекціях з важким перебігом, у тому числі при пневмоніях, бактеріємії, уросепсисі, остеомієліті, глибоких інфекціях шкіри, викликаних ентеробактеріями і синьогнійною паличкою. Він також надзвичайно ефективний при лікуванні лихоманки хворих з нейтропенією при підозрі на інфекцію. У цьому випадку лікування проводиться або тільки цефтазидимом, або його поєднанням з ванкомицином.

Схожою активністю володіє цефоперазон, а також безумовно клінічно значимою є захищена форма цього засобу – цефоперазон+сульбактам (сульперазон).

За ступенем активності відносно синьогнійної інфекції цефалоспорино III покоління розміщуються наступним чином: **цефтазидим > цефоперазон/сульбактам > цефоперазон = цефтизоксим > моксалактам.**

Цефалоспорино IV покоління мають активність щодо *P. aeruginosae* на рівні іміпенему, проте поступаються нею перед цефтазидимом, меропенемом, ципрофлоксацином, ала перевищують таку активність у аміноглікозидів.

Цефалоспорино V покоління мають іншу особливість щодо впливу на *P. aeruginosa* – їх використовують у разі наявності резистентних форм цього збудника.

**Протипоказання і застереження. Алергійні реакції.** Протипоказані бета-лактами тільки у разі документованої гіперчутливості. Алергійні реакції частіше відзначаються при застосуванні пеніцилінів (5–10 %), рідше – цефалоспоринів (2 %), карбапенемів і монобактамів (менше 1 %). При гіперчутливості до пеніциліну в анамнезі існує ризик перехресної реакції з іншими бета-лактамами: частота алергійних реакцій на цефалоспорини збільшується до 10 % у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну. При вказівці в анамнезі на важкі реакції гіперчутливості до пеніциліну (анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм) застосування інших бета-лактамів не допускається. При вказівці в анамнезі на помірні реакції до пеніциліну (кропив'янка, риніт, еозинофілія й ін.) у разі крайньої необхідності допускається застосування цефалоспоринів або карбапенемів. У цьому випадку, зважаючи на можливість перехресну реакцію на інші бета-лактами, перше введення антибіотика можливе тільки в умовах, що гарантують надання невідкладної допомоги.

**Вагітність.** Усі бета-лактами відносяться до категорії В: дослідження на тваринах не виявили токсичної дії на плід і новонародженого, проте спостереження на людях не проводилися. При необхідності бета-лактами можна застосовувати для лікування інфекцій у вагітних.

**Порушення функції нирок.** Більшість бета-лактамів не має нефротоксичної дії, вони безпечні в терапевтичних дозах, зокрема, у пацієнтів із захворюваннями нирок. Погіршення функції нирок відзначене при застосуванні перших цефалоспоринових антибіотиків (цефалоридин). Подальші ЛЗ були позбавлені прямої нефротоксичної дії, за винятком цефалотину, застосування якого в поєднанні з аміноглікозидами може супроводжуватися певною нефротоксичністю. При використанні метициліну описаний розвиток інтерстиційного нефриту, з лихоманкою, шкірним висипом, еозинофілією, протеїнурією, гематурією. Ризик розвитку цього ускладнення істотний при застосуванні інших пеніциліназостійких пеніцилінів (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін).

**Гепатотоксичність.** Транзиторне підвищення рівня трансаміназ і лужної фосфатази (ЛФ) можливе при застосуванні будь-яких бета-лактамів. Ці реакції проходять самостійно і не вимагають відміни ЛЗ. Описаний розвиток гепатиту при використанні оксациліну і треонаму. Розвиток холелітіазу можливий при прийомі цефтріаксону. Цефтріаксон не слід призначати недоношеним новонародженим, оскільки у нього є здатність витіснити білі-



рубін із зв'язку з білками плазми і викликати жовтяницю.

*Реакції шлунково-кишкового тракту.* Нудота, блювання і діарея можуть спостерігатися при застосуванні всіх бета-лактамів, при пероральному застосуванні ампіциліну. У окремих випадках можливий розвиток антибіотик-асоційованої діареї, викликаної *E. difficile*.

*Гематологічні реакції.* Такі реакції, як лейкопенія, тромбоцитопенія, мало характерні для бета-лактамів. Застосування деяких цефалоспоринів і карбоксипеніцилінів може призвести до геморагічного синдрому. Цефалоспорини, що мають у структурі метилтіотетразольне кільце (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол), мають здатність викликати гіпопротромбінемію внаслідок порушення всмоктування вітаміну К в кишечнику; рідше спостерігаються кровотечі. До цієї реакції призводять недостатність харчування, ниркова недостатність, цироз печінки, злоякісні пухлини. Таким пацієнтам слід з обережністю призначати вказані ЛЗ перед операціями.

Розвиток геморагічного синдрому на фоні застосування карбеніциліну або тикарциліну пов'язаний з порушенням функції мембран тромбоцитів. Дані ЛЗ слід також з обережністю призначати перед операціями і контролювати час кровотечі.

*Порушення толерантності до алкоголю.* При одночасному прийомі алкоголю цефалоспорини, що мають в структурі метилтіотетразольне кільце (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол), можуть викликати дисульфірамподібні реакції при прийомі алкоголю. Пацієнти, що отримують лікування цими антибіотиками, повинні бути обізнані про можливість такої реакції.

*Взаємодія.* Сумісне застосування цефалоспоринів з аміноглікозидами, діуретиками частіше призводить до розвитку нефротоксичної дії (див. у попередньому розділі).

*Побічна і токсична дія цефалоспоринів.* Цефалоспорини у значного відсотка хворих викликають *алергійні реакції*. Іноді відзначається перехресна сенсibiliзація з пеніцилінами. Із неалергічних ускладнень можливе ураження нирок (спостерігається в основному при використанні цефалоридину і цефрадину). Подальші ЛЗ були позбавлені прямої нефротоксичної дії, за винятком цефалотину, застосування якого може супроводжуватися помірно вираженою нефротоксичністю.

При прийомі цефтріаксону можливий розвиток холелітіазу. Також цефтріаксон не слід призначати недоношеним новонародженим, оскільки у нього є здатність витіснити білірубін із зв'язку з білками плазми і викли-

кати жовтяницю.

Застосування деяких цефалоспоринів і карбоксипеніцилінів може призвести до геморагічного синдрому. Цефалоспоринони, що мають у структурі метилтіотетразольне кільце (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол), мають здатність викликати гіпопротромбінемію внаслідок порушення всмоктування вітаміну К в кишечнику; рідше спостерігаються кровотечі. До цієї реакції призводять недостатність харчування, ниркова недостатність, цироз печінки, злоякісні пухлини. Таким пацієнтам слід з обережністю призначати вказані ЛЗ перед операціями. Крім того, може виникати пригнічення кровотворення (частіше невелика лейкопенія).

Багато препаратів викликають місцеву подразнюючу дію (особливо цефалотин). У зв'язку з цим при внутрішньом'язовому введенні можуть виникати біль, інфільтрати, а при внутрішньовенному – флебіти. Слід також враховувати можливість суперінфекції. Ентеральне вживання препаратів може викликати диспепсичні явища. При призначенні деяких препаратів (цефоперазон і ін.) іноді відзначається гіпопротромбінемія.

### 1.1.3. Карбапенеми

Карбапенемам властивий найширший спектр антимікробної активності серед усіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Це оптимальні ЛЗ для емпіричної монотерапії важких госпітальних інфекцій, зокрема викликаних мікроорганізмами, резистентними до цефалоспоринів і фторхінолонів.

До цієї групи відноситься іміпенем – високоактивний напівсинтетичний антибіотик з широким спектром дії, застосовується в клініці з 1985 р. Він є похідним тіенаміцину, продукованого *Streptomyces cattleya*. Ефективний відносно багатьох аеробних і анаеробних бактерій. Пригнічує синтез клітинної стінки і завдяки цьому спричиняє бактерицидну дію. Стійкий до  $\beta$ -лактамаз, але руйнується дегідропептидазою-1 проксимальних ниркових каналців. Останнім пояснюється низька концентрація препарату в сечі. Для усунення цього недоліку іміпенему було синтезовано інгібітор дегідропептидази-1, що одержав назву циластатин. У даний час іміпенем застосовується в поєднанні з циластатином. Один із таких комбінованих препаратів – тіенам (примаксин). Вводять його внутрішньовенно з інтервалом 6 годин. У ШКТ іміпенем не всмоктується. Із ПЕ можливі нудота, блювання, судоми, алергічні реакції.

До групи карбапенемів відноситься також антибіотик меропенем (меронем). Від іміпенему він відрізняється значною стійкістю до дегідропеп-

тидази-1, і тому не потрібне його поєднання з інгібіторами цього ферменту. Стабільний відносно більшості β-лактамаз. За механізмом, характером і спектром протимікробної дії аналогічний іміпенему. T<sub>1/2</sub> ~ 1,5 год. Близько 2 % зв'язується з білками плазми крові. Добре проникає через тканинні бар'єри. Метаболізується в печінці. Виводиться в основному (~ 98 %) нирками. Застосовується при важких інфекціях різної локалізації: пневмонії, перитоніті, менінгіті, сепсисі. Препарат показаний також у разі загострення хронічного бактерійного бронхіту, при неускладненій інфекції сечовивідних шляхів, шкіри та її придатків. Вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно через 8 або 12 год.

Із ПЕ можливі алергійні реакції, подразнення в місці введення, диспепсичні явища, оборотні порушення лейкопоезу, головний біль, дисбактеріоз.

З 2003 р. став також доступний ертапенем. **Неактивний проти *P. aeruginosa* й інших неферментуючих мікроорганізмів (*Acinetobacter spp.*, *B. cerealis*).** Це є надзвичайно важливим фактом, адже група карбапенемів невірно сприймається як група препаратів із найширшим спектром дії та обов'язковим впливом на синьогнійну паличку.

За активністю меропенем *in vitro* дещо перевищує іміпенем і ертапенем відносно грамнегативних бактерій, зокрема штамів, резистентних до цефалоспоринів III покоління, напівсинтетичних пеніцилінів і гентаміцину. Найбільше клінічне значення має вища активність меропенему відносно *P. aeruginosa*.

Іміпенем і ертапенем *in vitro* проявляють вищу активність відносно стафілококів, стрептококів і *E. faecalis* у порівнянні з меропенемом.

Інший препарат – доріпенем – синтетичний карбапенемовий антибіотик широкого спектра дії, структурно близький до інших β-лактамних антибіотиків. Доріпенем володіє вираженою активністю в пробірці по відношенню до аеробних і анаеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій. Доріпенем має високу тропність до пеніцилінзв'язуючих білків різних типів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Описана адитивна активність або слабкий синергізм з амікацином і левофлоксацином відносно синьогнійної палички і грампозитивних бактерій з даптоміцином, левофлоксацином та ванкоміцином.

Карбапенеми, на відміну від цефалоспоринів, проявляють високу активність відносно *L. monocytogenes* – мікроорганізму, що має значення в етіології менінгіту у новонароджених.

Набута стійкість до карбапенемів виникає рідко. Результати тривалого моніторингу показали, що резистентність бактерій до іміпенему і меропе-

нему істотно не зростала протягом кількох років застосування цих ЛЗ.

Із механізмів набутої резистентності у деяких грамнегативних мікроорганізмів (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*) найбільше значення в даний час має продукція плазмідних β-лактамаз широкого і розширеного спектра.

**Небажані реакції та особливі застереження щодо прийому карбапенемів.** При використанні карбапенемів можливі алергійні реакції, аналогічні цефалоспоринам та пеніцилінам. Алергійні реакції є перехресними до всіх карбапенемів, а у 50% пацієнтів можлива перехресна алергія з пеніцилінами.

Карбапенеми не можна застосовувати в поєднанні з іншими β-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами або монобактамами) через їх антагонізм.

Побічні реакції на рівні ЦНС розглядають через нейротоксичність імipенему (але не меропенему), що проявляє конкурентний антагонізм із ГАМК, тому може мати дозозалежну стимулюючу дію на ЦНС, внаслідок чого можуть виникнути тремор або судоми. Ризик судом зростає у пацієнтів з черепномозковою травмою, інсультом, епілепсією, нирковою недостатністю та у людей похилого віку. Через це імipенем не застосовується для лікування менінгіту.

При швидкому довенному введенні карбапенемів можливий розвиток гіпотензії.

**Вагітність.** Клінічні дослідження безпеки при вагітності не проводили. Їх застосування у вагітних жінок допускається лише в тих випадках, коли, на думку лікаря, можлива користь від застосування перевищує потенційний ризик для плода.

**Годування груддю.** Карбапенеми проникають в грудне молоко у незначних кількостях, однак їх застосування у годуючих жінок небажане, за винятком випадків абсолютної необхідності.

**Педіатрія.** У новонароджених величина періоду напіввиведення імipенему і циластатину вища, ніж у дорослих (1,5–2,5 год і 4,0–8,5 г відповідно). Ефективність і безпека меропенему у дітей до 3 міс не встановлена, тому його не можна використовувати в цій віковій групі.

#### 1.1.4. Монобактами

До цієї групи відноситься препарат азтреонам, виділений з культури *Chromobacterium violaceum*. Стійкий відносно β-лактамаз, продукує

них низкою грамнегативних бактерій, що відносяться до груп *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*. На грампозитивні бактерії й анаероби він не діє. Пригнічує синтез клітинної стінки і завдяки цьому має бактерицидний ефект. Вводять азтреонам парентерально,  $T_{1/2} \sim 1,7$  год. Виводиться нирками (секрецією). Застосовують при інфекціях сечовивідного тракту, дихальних шляхів, шкіри й ін.

Із ПЕ відзначаються диспепсичні порушення, шкірні алергійні реакції, головний біль, можлива суперінфекція, рідко – гепатотоксична дія

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з алергією негайного типу (кропив'янка, анафілактичний шок) на інші  $\beta$ -лактами. Перехресна алергія на пеніциліни не характерна, проте описані випадки перехресної алергії на цефтазидим.

### 1.1.5. Макроліди, азаліди і кетоліди

Антимікробні препарати групи макролідів широко використовуються в клінічній практиці понад 50 років і за цей час зарекомендували себе як високоефективні і одні з найбезпечніших антибіотиків з мінімальним числом протипоказань до призначення. Основу хімічної структури макролідів складає макроциклічне лактонне кільце з бічними вуглеводневими ланцюгами. Представниками макролідів є еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, а азалідів – азитроміцин. Зростання стійкості ряду збудників (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) до макролідів, що спостерігалось протягом останнього десятиліття, послужило імпульсом для пошуку нових хімічних сполук, внаслідок чого на основі 14-членного макролактонного кільця були синтезовані кетоліди (телітроміцин).

Таблиця 1.5

#### Класифікація макролідів

за походженням та хімічною структурою (за кількістю атомів вуглецю, що включені до макролактонного кільця)

14-членні	15-членні (азаліди)	16-членні
<i>Природні</i>		
Еритроміцин Олеандоміцин		Спіраміцин Джозаміцин Мідекаміцин
<i>Напівсинтетичні</i>		

Кларитроміцин Рокситроміцин Диритроміцин Флуритроміцин Мегаломіцин Телітроміцин (кетолід)	Азитроміцин (азалід)	Мідекаміцину ацетат Розаміцин Туриміцин Рокітаміцин
--	----------------------	--

## Еритроміцин

Продукується *Streptomyces erythreus*. Найбільш чутливі до нього грам-позитивні коки і патогенні спірохети. Проте у спектр його дії входять також грамнегативні коки, палички дифтерії, патогенні анаероби, рикетсії, хламідії, мікоплазми, збудники амебної дизентерії й ін. Таким чином, за впливом на різні мікроорганізми еритроміцин нагадує бензилпеніцилін, але спектр його дії дещо ширший.

**Механізм дії.** Пригнічення синтезу білка рибосомами бактерій. Пов'язано це з пригніченням ферменту пептидтранслокази.

Зі ШКТ препарат всмоктується не повністю, але достатньо для того, щоб у крові й тканинах створилися бактеріостатичні концентрації. Слід врахувати, що в кислому середовищі шлунка еритроміцин частково руйнується, тому вводити його слід у кислототривких капсулах або в таблетках (драже) зі спеціальним покриттям, що забезпечує вивільнення еритроміцину тільки в тонкій кишці. Їжа значно знижує біодоступність. Препарат легко проникає в різні тканини, зокрема через плаценту. Важливою особливістю еритроміцину й інших макролідів є їх здатність накопичуватися у фагоцитах з подальшим виділенням в осередку інфекції під впливом бактерійних стимулів і зворотне активне захоплення "неутилізованого" мікроорганізми препарату. У тканини мозку у звичних умовах не надходить. Тривалість дії 4–6 год. Виділяється з жовчу і частково нирками. Корекції режимів дозування звичайно не вимагається. При цирозі печінки може значно зростати  $T_{1/2}$  еритроміцину (спіраміцину і джозаміцину), що збільшує ймовірність розвитку небажаних явищ, але не вимагає зміни режиму введення.

У даний час непередбачувана біодоступність і погана переносимість оральної форми еритроміцину обмежують його застосування випадками лікування урогенітальних інфекцій, викликаних *B. trachomatis*, кон'юнктивіту у новонароджених, дифтерії, кашлюку, лістеріозу й еритразми. Призначають його вагітним і годуючим жінкам. У разі непереносимості пеніцилінів можливе застосування еритроміцину при лікуванні гонореї і сифілісу. Крім того, до нього швидко розвивається стійкість мікроорга-

нізмів, тому його відносять до антибіотиків резерву. Призначають еритроміцин всередину і місцево. Внутрішньовенне введення еритроміцину виправдане при лікуванні легіонельозу.

Еритроміцин – малотоксичний антибіотик і відносно рідко викликає ПЕ. Іноді виникають диспепсичні порушення, алергічні реакції, можлива суперінфекція.

Аналогічні властивості і показання до застосування має олеандоміцин. Продуцентом його є *Streptomyces antibioticus*. За активністю олеандоміцин поступається еритроміцину. Спектр і механізм протимікробної дії у них схожі. Тривалість дії олеандоміцину приблизно 6 год. Токсичність низька. Він має більш виражений подразнюючий ефект, ніж еритроміцин. Відноситься до антибіотиків резерву. У медичній практиці застосовують всередину олеандоміцину фосфат.

Олеандоміцину фосфат випускають у поєднанні з тетрацикліном (олететрин) і з тетрацикліну гідрохлоридом (сигмаміцин, тетраолеан).

За останні роки в медичну практику впроваджено ряд напівсинтетичних макролідів – кларитроміцин, рокситроміцин і ін. За механізмом дії вони аналогічні еритроміцину.

**А також синтезовані нові підкласи макролідів – кетоліди та азаліди, які мають цікаву фармакокінетику, що дозволяє отримувати більш розширений спектр протимікробної активності і покращену тканинну проникність.**

Кларитроміцин (класид) у 2–4 рази активніший за еритроміцин у відношенні стафілококів і стрептококів. Ефективний при інфекціях, викликаних *Micobacterium avium intracellulare* і *Helicobacter pylori*. Роль інших макролідів, що демонструють у високих дозах порівнянню бактеріологічну ефективність при терапії *H. pylori*-асоційованої патології шлунка і дванадцятипалої кишки, вимагає уточнення.

Добре всмоктується з ШКТ, зокрема після їди. Максимальне накопичення спостерігається в легеневій тканині, рідині, що вистилає слизову бронхів, у бронхіальному секреті, слині, мигдаликах, середньому вусі, синусах, слизовій ШКТ, передміхуровій залозі, кон'юнктиві і тканинах ока, шкірі, жовчі, уретрі, матці, придатках і плаценті. У тканини мозку не проходить. Частково метаболізується в печінці з утворенням активного метаболіту. Виділяється нирками, що слід враховувати при порушенні їх функції. Діє дещо триваліше, ніж еритроміцин.  $T_{1/2}$  для кларитроміцину приблизно в 3 рази більше, ніж для еритроміцину.

Ефективним напівсинтетичним макролідом є також рокситроміцин (рулід). Він має широкий антибактеріальний спектр дії. Добре всмоктується

при прийомі всередину.

**Азалиди** хімічно відрізняються від макролідів, проте за основними властивостями схожі з ними. Один із препаратів цієї групи, азитроміцин (сумамед), у 2–4 рази менш активний за впливом на стафілококи і стрептококи, ніж еритроміцин, але перевершує останній за впливом на *Haemophilus influenzae*, а також на грамнегативні коки. Погано всмоктується в кишечнику, особливо при наявності харчового вмісту. Для азитроміцину характерне накопичення у високих концентраціях в клітинах – він може перевищувати концентрації в плазмі крові в 10–100 разів. Діє тривало.  $T_{1/2} = 2\text{--}4$  дні (для еритроміцину  $T_{1/2} = 2\text{--}5$  год). Через гематоенцефалічний бар'єр не проходить. Виділяється нирками в незміненому вигляді.

Приймають останні два препарати ентерально. Із ПЕ іноді відзначаються нудота, діарея, рідко виникає зниження слуху. Вартість їх вища, ніж еритроміцину.

Телітроміцин – напівсинтетичний антибіотик (похідний еритроміцину) з групи макролідів, перший представник підкласу кетолідів, для перорального застосування. Його було синтезовано у 1998 році. Телітроміцин має бактеріостатичну дію та широкий спектр антибактеріальної активності. До препарату чутливі стрептококи, стафілококи, нейсерії, лістерії, легіонели, збудники дифтерії та кашлюку, гемофільна паличка, *Moraxella catarrhalis* (у тому числі продуценти  $\beta$ -лактамаз), ентерококи, мікоплазми, хламідії, частина анаеробів (пептострептококи). Чутливість до телітроміцину збудників значно переважає чутливість до еритроміцину, в тому числі у *S. aureus* та *S. pneumoniae*, що нечутливі до еритроміцину. Нечутливими до препарату є MRSA, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *Acinetobacter*, більшість представників родини *Enterobacteriaceae*.

Зазвичай макроліди описуються як бактеріостатичні препарати, хоча в певних умовах, залежних від виду мікроорганізму, концентрації антибіотика і розміру мікробного навантаження, можна спостерігати і бактерицидну дію (наприклад, відносно *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, збудників кашлюку, дифтерії).

Макроліди другої «нової» генерації (рокситроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, диритроміцин, телітроміцин) – найбезпечніші препарати для застосування, «ідеальні» антибіотики у лікуванні респіраторних інфекцій. Унікальними властивостями цих препаратів є проантибіотичний ефект (дія макролідів навіть у субінгібуючих концентраціях і пов'язане з цим підвищення захисних сил організму). Вони володіють високим ступенем внутрішньоклітинного проникнення – для лікування інфекцій, що спричинені



внутрішньоклітинними патогенами (мікоплазмами, хламідіями, легіонелами тощо).

**Небактерійна активність.** Макроліди характеризуються не тільки антимікробною дією, але й небактерійною активністю, що дає насамперед протизапальний ефект. Ці особливості, разом з активністю проти *S. pneumoniae* і *M. pneumoniae*, послужили підставою для вивчення ефективності макролідів при бронхіальній астмі й атеросклерозі.

Унікальність їхньої фармакокінетики полягає в тому, що макроліди (особливо азаліди) накопичуються у макрофагах, які транспортують лікарські засоби до місця запалення; також тривалість протимікробної дії визначається тривалістю життя макрофагів (5–7 діб). Їхній вплив поширюється й на функції нейтрофілів: модифікуючи їх, макроліди проявляють прямий синергізм з бактерицидною дією нейтрофілів, при низьких концентраціях цих антибіотиків – знижується вірулентність збудника і підвищується активність нейтрофілів). Тому *in vivo* (в організмі людини) проявляється сумарно більший ефект, ніж *in vitro*, що отримало назву “макролідний парадокс”. Антиоксидантні ефекти макролідів дозволяють проявляти протизапальні, не пов’язані з протимікробними, властивості, зокрема підвищувати синтез ендогенних глюкокортикоїдів (klarитроміцин, еритроміцин, рокситроміцин, спіраміцин), знижувати синтез прозапальних цитокінів, концентрацію ЦІК у сироватці крові (14- та 15-членні макроліди (азитроміцин) і підвищувати вироблення моноцитами IL1.

**Профілактика інфекцій.** Еритроміцин з профілактичною метою застосовується в таких клінічних ситуаціях: селективна деконтамінація кишечника перед колоректальними операціями (кишечнорозчинні форми); санація носіїв *Cl. diphtheriae*. Рокситроміцин застосовується з метою профілактики бактерійного ендокардиту в групах ризику при непереносимості пеніцилінів. Азитроміцин застосовується для запобігання спалахам позалікарняної пневмонії в організованих колективах (військовослужбовці), малярії *P. falciparum*, *P. vivax* в ендемічних вогнищах, а також з метою санації носіїв *N. meningitidis*. Ефективність klarитроміцину, рокситроміцину, азитроміцину доведена в рамках тривалої профілактики MAC-інфекцій у хворих на СНІД з вираженим зниженням рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також для профілактики церебрального токсоплазму.

**Резистентність.** Широке застосування макролідів обумовлює зростання стійкості серед штамів *S. pneumoniae* і *S. pyogenes* – основних збудників позалікарняних пневмоній і гострого тонзиллофарингіту. Відомо, що стійкість мікроорганізмів до макролідів визначається двома механізмами:

модифікацією мішені їх дії (внаслідок вироблення мікроорганізмами ферменту метилази еритроміцинрезистентності – характерно для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.* і *Bacteroides spp.*) і активним виведенням препарату (еффлоксом) з мікробної клітини (характерно для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*).

**Протипоказання.** Абсолютні (ризик/ефект): гіперчутливість негайного типу; вагітність (klarитроміцин). Відносні (ризик/ефект): вагітність (мідекаміцин, рокситроміцин, азитроміцин); грудне вигодовування (азитроміцин, klarитроміцин, мідекаміцин); важка печінкова недостатність (азитроміцин).

**Особливості застосування.** ЛЗ, які можуть безпечно застосовуватися у вагітних: еритроміцин, спіраміцин, азитроміцин і джозаміцин. У період вагітності не рекомендоване застосування klarитроміцину, а також еритроміцину естолату. Обмеження застосування макролідів при *грудному вигодовуванні* обумовлені виключно їх проникненням у молоко і невивченістю впливу цих ЛЗ на новонароджених.

Макроліди з успіхом можуть застосовуватися у *дітей* до 16-річного віку. Виняток: дотепер не досліджені безпека й ефективність для дітей до 6 міс. klarитроміцину і суспензії азитроміцину, для осіб до 16 років – таблеток, капсул, дорослої суспензії і розчину азитроміцину.

**Угеріатрії.** Спостережуване з віком помірне зниження функції виділення нирок і функцій печінки не вимагає корекції дозування макролідів.

**Супутня патологія.** Коректування дози klarитроміцину потрібне у випадках вираженої ниркової недостатності. Макроліди слід з обережністю застосовувати при важких ураженнях печінки у зв'язку з можливим холестатичним ефектом. Гемодіаліз не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику макролідів.

**Небажані поєднання:**

- ▶ Астемізол, терфенадин; лінкозаміди, хлорамфенікол.
- ▶ Підвищення сироваткової концентрації, можливість токсичного ефекту (окрім 16-членних макролідів).
- ▶ Ксантини (крім дифіліну); карбамазепін; циклоспорин; вальпроєва кислота; непрямі антикоагулянти.

Основною причиною обмеження застосування макролідів з іншими препаратами є їх взаємодія з системою цитохрому P<sub>450</sub> у печінці й ентероцитах. Слід уникати подібних комбінацій у зв'язку з підвищенням ризику

гепатотоксичності або подовження інтервалу QT з розвитком шлуночкових аритмій.

Вплив на ступінь всмоктування азитроміцину мають магній або алюміній, що міститься в антацидах.

Комбінація макролідів з іншими антибіотиками може забезпечити синергічну або адитивну дію. Комбінація β-лактамів, рифампіцину з бактерицидними дозами макролідів можлива при емпіричній терапії важких поза-лікарняних пневмоній і призначена для дії на атипові збудники, відносно яких неефективні β-лактами.

Зважаючи на ідентичність механізму антимікробної дії, неадекватним видається поєднання макролідів з лінкозамідами і хлорамфеніколом. Слід уникати конкурентного призначення еритроміцину з пеніциліном у випадках, коли потрібен негайний бактерицидний ефект останнього (менінгіт, сепсис). Рифампіцин, що включається сумісно з кларитроміцином у схеми терапії інфекцій, викликаних *Mycobacterium spp.* і *Legionella spp.*, прискорює метаболізм і значно знижує сироваткову концентрацію останнього.

Комбіноване застосування макролідів можливе з β-лактами, фторхінолонами, аміноглікозидами, рифампіцином.

**Побічні ефекти.** Макроліди характеризуються доброю переносимістю. Найчастіше ПЕ спостерігаються з боку ШКТ – нудота, блювання, зміна смаку (кларитроміцин), біль і неприємні відчуття в животі, діарея. У разі застосування азитроміцину і кларитроміцину їх частота сягає 10 %, але може доходити до 30 % при застосуванні еритроміцину. При застосуванні джозаміцину, кларитроміцину, спіраміцину і високих доз еритроміцину (> 4 мг/добу) можливий розвиток гострого холестатичного гепатиту. При проведенні високодозованої терапії еритроміцином у терміни від 1,5 до 8 діб можливе також оборотне зниження слуху. Високі дози еритроміцину, телітроміцину і спіраміцину можуть викликати подовження інтервалу QT і виникнення шлуночкової тахікардії типу “torsades de pointes”.

Спостерігаються перехресні алергійні реакції до всіх макролідів. При застосуванні азитроміцину характерною рисою є відновлення алергії у віддалені терміни після припинення симптоматичної терапії, що вимагає спостереження протягом 3–4 тижнів.

Макроліди можуть сприяти зміні біоценозу кишечника. Проте клінічного значення це набуває в окремих випадках при розвитку асоційованого псевдомембранозного коліту, викликаного *Cl. difficile*, діареї, вагінального або орального кандидозу.

Анафілаксія, набряк Квінке, гострий холестатичний гепатит, кардіотоксична дія, псевдомембранозний коліт, гострий інтерстиційний нефрит, зниження слуху (оборотне), які можуть (рідко) виникнути при застосуванні макролідів, вимагають особливої уваги і відміни препарату.

### 1.1.6. Аміноглікозиди

Основними представниками цієї групи антибіотиків є стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, сизоміцин, мономіцин та ін.

#### **Класифікація:**

I покоління – стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин;

II покоління – гентаміцин;

III покоління – тобраміцин, амікацин, сизоміцин, нетилміцин.

#### **Антимікробна активність**

Аміноглікозиди мають широкий спектр антимікробної дії. Особливо чутливі до цих антибіотиків грамнегативні бактерії, меншою мірою – грампозитивні. Аміноглікозиди I покоління (стрептоміцин, канаміцин) проявляють найбільшу активність проти *M. tuberculosis* і деяких атипичних мікобактерій; аміноглікозиди II (гентаміцин, тобраміцин) і III (амікацин, нетилміцин) поколінь більш дієві відносно *P. aeruginosa*. До аміноглікозидів стійкі анаероби (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*); до них помірно чутливі або стійкі *Streptococcus spp.*, більшість внутрішньоклітинних мікроорганізмів.

**Механізм дії.** Пов'язаний з безпосереднім впливом аміноглікозидів на рибосоми з утворенням неповноцінних білкових молекул (порушується порядок чергування амінокислот), що не виконують функцій бактерійних протеїнів. Для аміноглікозидів характерний бактерицидний ефект. Припускають, що зв'язування з мембранними структурами і проникнення препарату в клітину здійснюються за рахунок енергії метаболізму аероба.

**Місце в антимікробній терапії.** Клінічне значення аміноглікозидів визначається високою активністю відносно більшості грамнегативних збудників аеробів.

Стартовими емпіричними засобами, що використовуються у монотерапії, їх назвати важко, оскільки перехресною антимікробною активністю з аміноглікозидами володіють багато груп препаратів, починаючи з цефалоспоринових, фторхінолонів, антисиньогнійних пеніцилінів та інших антибіотиків з набагато меншою кількістю побічних реакцій. Тому аміноглікози-

ди, через достатньо виражену токсичність, не рекомендують використовувати при стафілококових інфекціях, неускладнених інфекціях сечових шляхів. За таких інфекцій їх використання все ж можливе, але лише у разі, якщо ці збудники мають стійку резистентність до інших, менш токсичних препаратів, і за умов наявної чутливості до аміноглікозидів. Неприпустимо помилковим вважається призначення цієї групи ЛЗ при позалікарняних пневмоніях (аміноглікозиди зовсім не активні відносно *S. pneumoniae*, який є основним збудником цього захворювання). Невірним є призначення цих засобів при окремих кишкових інфекційних захворюваннях (шигеліозі, сальмонельозі), на ці збудники аміноглікозиди теж не діють.

Призначають їх емпірично у вигляді монотерапії досить рідко. Найчастіше призначення аміноглікозидів (за неможливості використання менш токсичних препаратів) відбувається в комбінації з бета-лактамами, антианаеробними препаратами залежно від локалізації процесу і збудника, зокрема при внутрішньогоспітальних інфекціях різної локалізації, сепсисі (в першу чергу у хворих з нейтропенією), післяопераційних гнійних ускладненнях, важких формах пієлонефриту, інфікованих опіках, септичному артриті, спричиненому грамнегативними мікроорганізмами, після операцій на кістках і суглобах, у комплексній антибіотикотерапії бактеріального ендокардиту, при туберкульозі (стрептоміцин, канаміцин, амікацин). Проте залишається актуальною їх унікальна можливість впливу на більшість збудників зоонозних особливо небезпечних інфекцій (чума, туляремія, бруцельоз тощо).

Ці препарати також відносять до групи протисиньогнійних засобів.

**Резистентність.** Розвиток набутої стійкості мікроорганізмів до аміноглікозидів відноситься до середини 70-х років ХХ сторіччя і зумовлений широким застосуванням цих препаратів. Розповсюдженню сприяє зростання числа штамів грамнегативних мікроорганізмів з плазмідною детермінацією стійкості до β-лактамінів (β-лактамази розширеного спектра), які одночасно кодують і стійкість до аміноглікозидів.

Основним механізмом виникнення стійкості до аміноглікозидів є їх ферментативна інактивація специфічними ензимами, що модифікують ці антибіотики. Змінені таким чином аміноглікозиди втрачають здатність зв'язуватися з рибосомами і порушувати синтез білка. Клінічні штами ентробактерій несуть плазмідні розширеного спектра, які можуть бути відповідальні за стійкість до гентаміцину, амікацину й ін. Важливим механізмом розвитку резистентності є також порушення проникності клітин і транспортування аміноглікозидів у клітину, що призводить до порушення їх

зв'язування з рибосомами.

Стійкість до аміноглікозидів формується повільніше, ніж до інших антибіотиків широкого спектра дії (наприклад, до цефалоспоринів). Деякі клінічні штами мікроорганізмів формують неповну перехресну стійкість (стрептоміцинстійкі мікобактерії туберкульозу зберігають чутливість до канаміцину, а гентаміцинстійкі синьогнійні палички – до амікацину).

**Протипоказання і застереження:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ ураження VIII пари черепних нервів, вестибулярні порушення, розлади слуху;
- ▶ порушення функції виділення нирок;
- ▶ розвиток важких нейтропенічних реакцій – небезпека передозування;
- ▶ ступор, пригнічення дихання й ін. – можливість розвитку коми;
- ▶ ботулізм, міастенія, паркінсонізм – підвищення ризику розвитку нейром'язової блокади;
- ▶ вагітність – прояв ото- і нефротоксичності у плода;
- ▶ геріатрія – нефротоксичність і нейротоксичність при передозуванні, а також внаслідок вікових слухових і вестибулярних розладів. Для запобігання ПЕ у немолодих слід застосовувати аміноглікозиди при постійному контролі функцій нирок і регулярному аудіометричному контролі.

**Особливості застосування.** Необхідно враховувати, що у дітей  $T_{1/2}$  збільшується (у зв'язку з віковою незрілістю механізмів екскреції) і може досягати у новонароджених перших днів життя 15–18 год., знижуючись на 21-й день після народження до 6 год.

При рекомендованому останніми роками одноразовому введенні дорослим аміноглікозидів II і III поколінь в/м або в/в у повній добовій дозі (гентаміцин, тобраміцин – 4–5 мг/кг, амікацин – 15 мг/кг) відбувається короткочасне підвищення рівня препаратів у сироватці крові і зростає площа під фармакокінетичною кривою. Це зумовлює тривалішу дію на збудник високих концентрацій препарату, більше відношення  $C_{max}/MPK$  і збільшення часу постантибіотичного ефекту (ПАЕ), який складає 5–7 год. і більше при одноразовому введенні (при введенні 3 рази на добу тривалість ПАЕ складає 1–2 год). При одноразовому введенні аміноглікозиди менше кумують у кірковому шарі нирок, тобто їх токсичність знижується без зменшення ефективності.

**Взаємодія.**

- ▶ Аміноглікозиди не можна вводити в одному шприці або інфузійній системі з іншими лікарськими препаратами через можливу фізико-хімічну несумісність.
- ▶ Одночасне або послідовне призначення аміноглікозидів та інших ЛЗ (всіх аміноглікозидів, ванкомицину й інших глікопептидів, поліміксинів, амфотерицину В, фуросеміду, етакринової кислоти й ін.), які мають ото- або нефротоксичні властивості, може підсилювати ці ефекти.
- ▶ Одночасне призначення аміноглікозидів із засобами для інгаляційного наркозу, сульфатом магнію й ін. може збільшувати частоту і вираженість симптомів нейром'язової блокади, які спостерігаються в окремих випадках при лікуванні аміноглікозидами.
- ▶ Сумісне застосування нестероїдних протизапальних препаратів і аміноглікозидів може уповільнювати виведення останніх з організму з виникненням специфічних ПЕ.

**Побічні ефекти.** Основні групи ПЕ: токсичність; нефротоксичність; нейром'язова блокада. ПЕ виникають в основному при неадекватному дозуванні; частота їх розвитку може залежати від величини дози, що вводиться, кратності введення, некоректованості схем лікування при нирковій недостатності й ін.

Алергійні реакції і місцевоподразнююча дія (при технічно правильному введенні препаратів) спостерігаються рідко.

Нефротоксичність – аміноглікозиди вибірково концентруються в клітинах коркового шару нирок і можуть викликати структурні та функціональні зміни в проксимальних канальцях. При помірних дозах препаратів спостерігається набухання епітелію канальців, при високих – гострий канальцевий некроз. Ці зміни виникають уже після 2 днів лікування аміноглікозидами. Ензимурія (аланінамінопептидази) є ранньою ознакою нефротоксичності. Підвищення рівня креатиніну сироватки служить передвісником ураження нефрона і порушення його функції. Спостерігаються також гіперкаліємія, глюкозурія, гіпокальціємія, алкалоз, індуковані аміноглікозидами. До чинників ризику відносяться тривале лікування високими дозами, поєднання з іншими нефротоксичними препаратами, літній вік тощо.

Для попередження нефротоксичності необхідний постійний контроль функції нирок: аналізи сечі (ензимурія, протеїнурія), крові з визначенням концентрації креатиніну, моніторинг концентрацій аміноглікозидів у крові. Вираженість симптомів нефротоксичності дозозалежна, зазвичай вони

оборотні.

Ототоксичність – важкий прояв побічної дії аміноглікозидів. При нормальній функції виділення і дотриманні рекомендованих доз, стандартній тривалості лікування, лабораторному й інструментальному контролю розвивається рідко. Слухові і вестибулярні розлади, що виражаються в порушенні координації рухів, запамороченні, атаксії, наростаючій глухоті, зумовлені проникненням аміноглікозидів у перилімфу з ураженням сенсорних клітин внутрішнього вуха та їх деструктивними змінами. Профілактику цих ускладнень забезпечують лабораторний та аудіометричний контроль, що проводиться не рідше 2 разів на тиждень, моніторинг концентрацій препаратів у крові. Аміноглікозиди не слід призначати вагітним, новонародженим (у зв'язку з проникненням через плаценту і віковою незрілістю механізмів виведення), якщо це не викликано життєвими показаннями. Під час терапії аміноглікозидами не можна призначати інші ото- і нефротоксичні препарати.

Нейром'язова блокада виникає переважно у дорослих при введенні звичайних доз аміноглікозидів. Проявляється дихальною недостатністю, аж до повної зупинки дихання, нирковою недостатністю, зниженням рівня кальцію в крові, різкою слабкістю навіть при коротких курсах терапії аміноглікозидами. Цей ефект описаний при передозуванні ранніх аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин), що вводяться внутрішньоочеревинно. При лікуванні гентаміцином синдром може розвиватися на фоні недиагностованої міастенії, маскуючи це захворювання. Чинниками ризику є одночасне застосування міорелаксантів, паркінсонізм та ін.

При виникненні симптомів нейром'язової блокади показане в/в введення розчину кальцію хлориду, антихолінестеразних препаратів; при необхідності проводять реанімаційні заходи.

Інші прояви реакцій ЦНС – енцефалопатія, парестезії, загальна слабкість, головний біль та ін.

Алергійні реакції – шкірні висипи, при парентеральному введенні і місцевому застосуванні (мазі, аерозолі, краплі тощо) виникають рідко.

## Стрептоміцин

Це антибіотик, продукований *Actinomyces globisporus streptomycini*. Основним препаратом, який використовують у медичній практиці, є стрептоміцину сульфат (див. хімічну структуру). Активність стрептоміцину визначається в одиницях дії (ОД) і у вагових одиницях. 1 ОД стрептоміцину



основи відповідає 1 мкг.

**Антимікробна активність.** Стрептоміцин має широкий спектр протимікробної дії. Найважливіший його вплив – пригнічення мікобактерій туберкульозу, збудників туляремії, чуми. Крім того, він згубно діє на патогенні коки, деякі штами протей, синьогнійну паличку, бруцели й інші грамнегативні і грампозитивні бактерії. До стрептоміцину нечутливі анаероби, спірохети, рикетсії, віруси, патогенні гриби, найпростіші.

**Фармакокінетика.** Зі ШКТ препарат всмоктується погано. При внутрішньом'язовому введенні через 1–2 год. стрептоміцин накопичується в плазмі крові в максимальних концентраціях. Розподіляється він в основному екстрацелюлярно. Проникає в порожнини очеревини і плеври, при вагітності – в тканини плода. Через гематоенцефалічний бар'єр, як правило, не проходить; при менінгіті проникність гематоенцефалічного бар'єра для стрептоміцину збільшується. Зниження концентрації стрептоміцину в плазмі крові на 50 % відбувається через 2–4 год.

Виводиться стрептоміцин переважно нирками (шляхом фільтрації) в незмінену вигляді. Незначна частина виділяється з жовчю в кишечник.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують стрептоміцину сульфат головним чином при лікуванні туберкульозу. Крім того, його використовують при лікуванні туляремії, чуми, бруцельозу, інфекцій сечовивідних шляхів, органів дихання, а також при інших захворюваннях. Вводять препарат частіше внутрішньом'язово (1–2 рази на добу), а також у порожнини тіла. З метою дії на кишкову флору стрептоміцину сульфат призначають всередину. Для ін'єкції під оболонки мозку при менінгіті використовують тільки стрептоміцин-хлоркальцієвий комплекс (подвійна сіль стрептоміцину гідрохлориду і кальцію хлориду). Останній має менш подразнюючу дію, ніж інші препарати стрептоміцину. Проте токсичність стрептоміцин-хлоркальцієвого комплексу значна, тому застосовують його лише у разі крайньої необхідності.

**Резистентність.** До цього антибіотика відносно швидко розвивається звикання. У ряді випадків спостерігається утворення стрептоміцинозалежних штамів, для росту і розмноження яких необхідний стрептоміцин.

**Побічні ефекти.** Негативні ефекти стрептоміцину включають неалергійні та алергійні впливи. Найсерйознішою є його ототоксична дія. Найчастіше уражується вестибулярна гілка VIII пари черепних нервів, рідше – слухова гілка. На думку ряду авторів, призначення кальцію пантотенату зменшує можливість виникнення вказаних ПЕ. Стрептоміцин пригнічує нервово-м'язові синапси, що може бути причиною пригнічення дихання.

Крім того, він має подразнюючий ефект, у зв'язку з чим ін'єкції його болючі.

При призначенні препаратів стрептоміцину відзначаються й алергійні реакції (лихоманка, шкірні ураження, еозинофілія, дуже рідко – анафілактичний шок тощо). На фоні дії стрептоміцину можливий розвиток суперінфекції.

## Неоміцин

Неоміцин є сумішшю антибіотиків неоміцинів А, В і С, продукованих *Actinomyces fradiae*. Випускається у вигляді препарату неоміцину сульфату.

**Антимікробна активність.** Має широкий спектр дії. До нього чутливі як грампозитивні, так і грамнегативні мікроорганізми. На анаероби, спірохети, патогенні гриби і віруси не діє.

**Фармакокінетика.** При прийомі всередину препарат всмоктується погано, тому його дія при такому шляху введення обмежується в основному травним трактом.

**Місце в антимікробній терапії.** Неоміцин використовують для лікування ентериту, викликаного чутливими до нього мікроорганізмами. Рационально застосовувати його при резистентності відповідних збудників до інших антибіотиків. Неоміцин може бути корисний при підготовці хворих до операції на травному тракті (з метою часткової "стерилізації" кишечника). Позитивною якістю є його висока активність відносно кишкової палички, деяких штамів протей і синьогнійної палички.

Нерідко неоміцин застосовують місцево. Його призначають при лікуванні інфікованих ран, ряду шкірних захворювань (піодермії та ін.), захворювань очей (наприклад, кон'юнктивіту) тощо. З непошкодженої шкірної поверхні і слизових оболонок всмоктується незначно. Зовнішньо неоміцин у ряді випадків використовують спільно з глюкокортикоїдами (наприклад, із синафланом або флуметазону півалатом). При цьому протимікробний ефект поєднується з протизапальним.

Парентерально неоміцин не використовують у зв'язку з його високою токсичністю відносно нирок (з'являється білок у сечі) і слухового нерва (виникають шум у вухах і зниження слуху аж до повної глухоти). Крім того, неоміцин має курареподібну активність (може викликати пригнічення і зупинку дихання).

**Резистентність.** Стійкість мікроорганізмів до неоміцину розвивається відносно повільно.

**Протипоказання:** гіперчутливість; захворювання нирок і слухового

нерва.

**Побічні ефекти.** Можливі диспепсичні порушення, алергійні реакції, кандидамікоз.

## Гентаміцин

Гентаміцин продукується *Micromonospora purpurea* і *M. echinospora*. Випускається у вигляді гентаміцину сульфату.

**Антимікробна активність.** Має широкий спектр дії, що включає грам-позитивні і грамнегативні бактерії. Найбільший практичний інтерес представляє його активність відносно синьогнійної палички, протей, кишковій палички, а також стафілококів, стійких до бензилпеніциліну.

**Фармакокінетика.** Зі ШКТ препарат всмоктується недостатньо повно, тому для системної дії його призначають внутрішньом'язово.  $C_{\max}$  накопичується через 60 хвилин. Протимікробні концентрації зберігаються в організмі протягом 8–12 годин. Через гематоенцефалічний бар'єр у звичних умовах гентаміцин майже не проникає. При менінгіті в лікворі виявляються невеликі його концентрації. Виділяється нирками переважно в незміненому вигляді.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують гентаміцин головним чином для лікування захворювань, викликаних грамнегативними бактеріями. Особливо цінний препарат при інфекції сечовивідних шляхів (пієлонефриті, циститі), сепсисі, рановій інфекції, опіках. Шляхи введення: внутрішньом'язово або зовнішньо.

**Резистентність.** Стійкість до гентаміцину розвивається повільно.

**Побічні ефекти.** Гентаміцин менш токсичний, ніж неоміцин. Проте основні несприятливі ефекти, типові для аміноглікозидів, спостерігаються і при використанні гентаміцину. Одним із них є ототоксична дія. В основному гентаміцин уражує вестибулярну гілку VIII пари черепних нервів. Слух страждає рідше. Нефротоксичність також виражена меншою мірою, ніж у неоміцину. Має курареподібні властивості.

## Амікацин

До числа найефективніших аміноглікозидів належить амікацин. Він є похідним канаміцину.

**Антимікробна активність.** З усіх аміноглікозидів має найширший спектр протимікробної дії, який включає грамнегативні бактерії (зокрема

синьогнійну паличку, протей, клебсієли, кишкову паличку й ін.), аероби і мікобактерії туберкульозу. На більшість грампозитивних анаеробних бактерій не впливає. Стійкий до дії ферментів, які інактивують аміноглікозиди.

**Фармакокінетика.** Практично не абсорбується з ШКТ. Вводять в/в або в/м.  $C_{\max}$  – 1 година. Добре проникає в тканини легенів, печінки, міокарда, кісткову тканину, в плевральний і перитонеальний ексудат, бронхіальний секрет. Проникає через ГЕБ (краще при запаленні оболонки). Проходить через плаценту.

Терапевтична концентрація зберігається 10–12 годин. У печінці практично не метаболізується. Виводиться переважно нирками.

Має ототоксичну і нефротоксичну дію. Вводять амікацин внутрішньом'язово і внутрішньовенно.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовується в комбінації з іншими антибактеріальними засобами (частіше з  $\beta$ -лактамами), у тому числі й при інфекційно-запальних захворюваннях, які викликані грамнегативними мікроорганізмами, стійкими до інших аміноглікозидів: госпітальна пневмонія, сепсис, перитоніт, ускладнений пієлонефрит, остеомієліт, інфіковані опіки й ін.

**Побічні ефекти.** Аналогічні іншим аміноглікозидам, але зустрічаються порівняно рідше.

Групу аміноглікозидів представляє також **тобраміцин**. Продукується *Str. tenebrarius*. Має широкий спектр дії. Високоактивний відносно синьогнійної палички. Ефективні протимікробні концентрації після одноразового введення зберігаються протягом 6–8 годин. Вводять препарат внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Виділяється він переважно нирками. Показання до застосування аналогічні таким для гентаміцину і визначаються спектром протимікробної дії. Має нефро- й ототоксичність, але менш виражену, ніж у гентаміцину.

До аміноглікозидів відноситься також антибіотик **сизоміцин**. Продукується *Micromonospora inyoensis*. Має широкий спектр протимікробної дії, подібний такому у гентаміцину. Активніший за останній відносно різних видів протей, синьогнійної палички, клебсієл, ентеробактера.

Стійкість до сизоміцину розвивається повільно. Виникає також перехресна стійкість до всіх аміноглікозидів.

Із травного тракту препарат всмоктується погано, тому його вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Близько 25 % зв'язується з білками плазми крові. Періодичність введення в клінічних умовах 8 годин.

Показання до застосування і ПЕ аналогічні таким для гентаміцину.

### 1.1.7. Тетрацикліни та гліцилцикліни

Тетрацикліни – велика група природних і напівсинтетичних антибіотиків, близьких за хімічною структурою і біологічними властивостями, основою яких складає поліфункціональна 4-членна гідронафтаценова сполука.

Природні – окситетрациклін і тетрациклін; напівсинтетичні – доксициклін, міноциклін та **тайгециклін**.

**Антимікробна активність.** Тетрацикліни мають широкий спектр дії. Вони ефективні при рикетсіозах, висипному тифі, пневмонії, викликаній мікоплазмами, при інфікуванні хламідіями (пневмонії, пситакозі, трахомі й ін.), при гонорей, сифілісі, поворотному тифі, при бацилярній та амебній дизентерії, при грампозитивній і грамнегативній коковій інфекції, лептоспірозах; при особливо небезпечних інфекціях – чумі, туляремії, бруцельозі, епідемічному тифі, плямистій лихоманці Скелястих гір, холері і т.п. Тетрацикліни використовуються при розвитку стійкості мікроорганізмів до пеніцилінів і стрептоміцину або при сенсibiлізації хворого до цих антибіотиків. На протей, синьогнійну паличку, віруси і патогенні гриби не діють. За впливом на грампозитивні мікроорганізми поступаються пеніцилінам.

**Доксициклін** відрізняється дещо вищою антистафілоковою активністю. До його дії чутливі деякі стійкі до природного тетрацикліну штами цих мікроорганізмів. Багато внутрішньоклітинно розташованих збудників (хламідії, уреоплазма) також чутливі до тетрацикліну. Відносно хламідії тетрациклін перевершує за активністю доксициклін.

Зараз у клінічну медицину впроваджується новий підклас тетрациклінів – гліцилцикліни, що представлений препаратом **тайгециклін** (торгівельна назва – тигацил). **Тайгециклін** є похідним міноцикліну, антибіотика з групи тетрациклінів. Завдяки приєднанню диметилгліциламідної групи до міноцикліну вдалося отримати препарат, котрий за своїми властивостями істотно перевищує всі тетрацикліни. Це препарат з дуже широким спектром протимікробної активності. Він також впливає на резистентні до тетрациклінів штами мікроорганізмів. Особливо важливою є його активність щодо полірезистентних збудників інфекційно-запальних захворювань.

Його місце в клінічній практиці визначається можливістю використання при лікуванні ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій, пневмонії у важких пацієнтів з наявністю поліорганної патології, спричинених полірезистентними збудниками. Особливе клінічне значення має здатність препарату впливати на *S. aureus* (у т.ч. MRSA, а також глікопептидрезистентні штами збудника), грамнега-

тивні збудники, включаючи ванкомицінрезистентні ентерококи *Bacteroides fragilis*. Тайгециклін зберігає активність щодо хламідій та мікоплазм, що еквівалентна тетрацикліну або перевищує її.

**Механізм протимікробної дії** тетрацикліну пов'язаний з пригніченням внутрішньоклітинного синтезу білка рибосомами бактерій. Крім того, тетрациклін зв'язує метали ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), утворюючи з ними хелатні сполуки, та інгібує ферментні системи. Тетрациклін має бактеріостатичний вплив. Найбільшу активність проявляє відносно бактерій, що розмножуються. За активністю весь тетрациклін схожий.

**Фармакокінетика.** Всмоктується тетрациклін із шлунка і тонкої кишки. Абсорбція неповна (особливо після їди), але достатня для забезпечення бактеріостатичних концентрацій. Максимальні концентрації в плазмі крові при введенні тетрацикліну всередину досягаються через 2–4 години.

У циркулюючій крові значна частина тетрацикліну зв'язується з білками плазми (від 20 до 80 %).

За тривалістю дії тетрациклін розташовується в такому порядку: демеклоциклін > доксициклін > метациклін > окситетрациклін > тетрациклін.

Тетрациклін добре проникає через багато тканинних бар'єрів, зокрема через плацентарний. При введенні тетрацикліну всередину бактеріостатичні концентрації в лікворі звичайно не накопичуються. Для цього потрібне парентеральне введення препаратів (наприклад, доксицикліну гідрохлориду). Міноциклін практично не проникає в тканини мозку.

Невеликі кількості тетрацикліну виявляються в печінці і кістках протягом дуже довгого часу.

Виділяється тетрациклін із сечею і жовчю. Частина тетрацикліну, що виділяється з жовчю, піддається повторному всмоктуванню з тонкої кишки. Доксициклін виділяється переважно з жовчю. В екскрементах визначається до 90 % препарату.

**Резистентність.** В результаті багаторічного застосування тетрацикліну у багатьох мікроорганізмів, особливо госпітальних штамів (стафілококів і грамнегативних бактерій), сформувалася стійкість до даних ЛЗ. Резистентність передається плазмідами і є, як правило, множинною.

**Протипоказання:** гіперчутливість (перехресна); вагітність; годування груддю; застосування у дітей (до восьми років); печінково-ниркова недостатність (за винятком доксицикліну).

Особливості застосування і взаємодія.

- ▶ Тетрациклін утворює хелатні сполуки з іонами кальцію, залізом, алюмінієм, які не абсорбуються, тому всмоктування тетрацикліну пору-

шується при вмісті в їжі цих іонів (наприклад, іонів кальцію в молоці і молочних продуктах) або речовин, до складу яких входять ці іони (наприклад, антацидні засоби). В цьому відношенні особливе місце займають доксициклін і міноциклін, які лише в невеликій мірі утворюють хелатні сполуки з іонами кальцію і тому наявність у травному тракті харчових мас та іонів кальцію не позначається на їх всмоктуванні, яке відбувається повно і швидко.

- ▶ Тетрациклін підсилює антикоагулянтний ефект варфарину, периферичних міорелаксантів; гіпоглікемічну дію протидіабетичних ЛЗ, похідних сульфонілсечовини.
- ▶ Тетрациклін ослаблює дію оральних контрацептивів.
- ▶ Карбамазепін, барбітурати, фенітоїн підсилюють метаболізм доксицикліну в печінці, знижують його концентрацію в крові.
- ▶ Метоксифуранові анестетики можуть сприяти проявам нефротоксичності тетрацикліну.
- ▶ При одночасному призначенні з вітаміном А можливий розвиток синдрому псевдопухлини мозку.
- ▶ Одночасне застосування тетрацикліну з діуретиками підвищує рівень сечовини в крові.

**Побічні ефекти.** В більшості випадків переносимість тетрацикліну добра. Розвиток ускладнень, частота їх виникнення і тяжкість проявів часто залежать від:

- ▶ порушення режимів застосування;
- ▶ величини доз тетрацикліну, що призначаються;
- ▶ тривалості лікування;
- ▶ використання ЛЗ, непридатного за терміном;
- ▶ призначення хворим з чинниками ризику.

*Алергічні реакції* на тетрациклін спостерігаються значно рідше, ніж на пеніциліни і цефалоспорини. Реакції гіперчутливості (перехресні до всього тетрацикліну): шкірні висипання, дерматит, гіперергічне запалення слизових оболонок; набряк Квінке, кропив'янка; у дуже рідких випадках – анафілактичний шок.

*Розлади з боку ШКТ:*

- ▶ зниження апетиту, нудота, блювання, болі в ділянці під грудьми, рідко – діарея (обумовлена прямою подразнюючою дією тетрацикліну на слизову кишечника або змінами нормальної кишкової мікрофлори).

ри, колонізація *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* при призначенні для деконтамінації кишечника);

- ▶ псевдомембранозний коліт, який лікують ванкоміцином (частіше стафілококовий або викликаний *C. difficile*);
- ▶ подразнення слизової оболонки рота (виразка або везикулярний стоматит з болючістю й утворенням пухирів на слизовій щік; набряклістю, гіпертрофією сосочків язика, його потемнінням, набряклістю глотки). Частота цих реакцій при лікуванні доксицикліном нижча, ніж при призначенні тетрацикліну. Одночасна їда зменшує частоту цих розладів, але знижує всмоктування тетрацикліну.

Внаслідок подразнюючої дії внутрішньом'язові ін'єкції болючі, внутрішньовенна інфузія може призводити до тромбофлебіту.

З обережністю потрібно призначати тетрациклін у другій половині вагітності та дітям. Накопичення тетрацикліну в кістках скелета плода, у дітей до восьми років проявляється в уповільненні лінійного росту кісток, відкладенні тетрацикліну в дентині й емалі зубів, у гіпоплазії зубної емалі, зміні кольору, зростанні частоти карієсу.

Порушення білкового метаболізму (зростання азотемії у хворих з нирковою недостатністю).

Фотосенсибілізація (набряк шкіри, висип, дерматит при дії сонячного проміння) може поєднуватися з ураженням нігтів. У період лікування треба уникати дії сонячного проміння.

#### **Реакції з боку ЦНС:**

- ▶ головний біль;
- ▶ запаморочення;
- ▶ підвищення внутрішньочерепного тиску (блювання, дратівливість, у грудних дітей – напруження і випинання тім'ячка, у дорослих – головний біль, розпливчастий контур предметів).

Аноректальний або геніторектальний синдром з явищами проктиту, вульвовагініту, з болючою дефекацією і тенезмами.

Тетрациклін має деяку гепатотоксичність (головним чином окситетрациклін) і нефротоксичність.

Типовим для тетрацикліну є вплив на обмін речовин. Він пригнічує синтез білка (антианаболічна дія), збільшує виведення з організму іонів натрію, води, амінокислот, окремих вітамінів і ряду інших сполук.

Міноциклін може викликати вестибулярні розлади.



Характерним ускладненням при лікуванні тетрацикліном є суперінфекція. Будучи антибіотиком широкого спектра дії, тетрациклін пригнічує сапрофітну флору травного тракту і сприяє розвитку кандидамікозу, суперінфекції стафілококами, протеєм, синьогнійною паличкою. Найбільші побоювання викликають стафілококові ентероколіт і пневмонія, які можуть перебігати дуже важко. Пригнічення сапрофітної флори є однією з причин розвитку у хворих недостатності вітамінів групи В (сапрофіти беруть участь у їх синтезі), яка обтяжує ураження слизової оболонки травного тракту, що викликається подразливою дією тетрацикліну і суперінфекцією.

### 1.1.8. Поліміксини

Поліміксини – група циклічних поліпептидних антибіотиків, що синтезуються грампозитивними бактеріями, зокрема *Paenibacillus polymyxa*, проте згубно впливають на грамнегативні мікроорганізми. Механізм дії – руйнування бактеріальної клітинної мембрани: утворюючи на зовнішній мембрані комплекс із ліпополісахаридами грамнегативних бактерій, вони призводять до розриву зовнішньої та внутрішньої стінок мембрани. Бактерії «винайшли» спосіб пристосування до дії поліміксинів шляхом модифікації структури самих ліпополісахаридів клітинних мембран (модифікація мішені дії антибіотика). Це ще одна група протисиньогнійних антибіотиків, яка в умовах наростаючої резистентності штамів *P. aeruginosa* та інших представників грамнегативних мікроорганізмів викликає підвищену увагу й зацікавленість клініцистів.

Нині відомі три представники групи поліміксинів (поліміксин М, поліміксин В, поліміксин Е). Поліміксин М використовувався раніше всередину при кишкових інфекціях. Наразі в Україні зареєстрованих лікарських форм з поліміксином М немає. Поліміксин В, призначений для парентерального введення, протягом багатьох років розглядався як резервний препарат, що застосовувався при лікуванні синьогнійної інфекції. В даний час застосовується достатньо широко в оториноларингології, офтальмології, дерматології та гінекології, проте виключно у вигляді комбінованих топічних (місцевих) лікарських форм (вушних, очних крапель, супензії, вагінальних свічок тощо).

Єдиним системним препаратом залишився поліміксин Е (колістин, торгівельна назва – коломіцин), який використовується місцево (інгаляційно) та парентерально доведено. Це – бактерицидний антибіотик з вузьким грамнегативним спектром дії. Чутливими до дії колістину є грам-

негативні бактерії *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., сальмонели, шигели, клебсієли (в тому числі *K. pneumoniae*), що, як правило, стійкі до інших антибіотиків. Більшість інших грамнегативних бактерій та переважна більшість грампозитивних бактерій нечутливі до колістину.

Колістин швидко всмоктується при введенні в організм інгаляційно. Максимальна концентрація в крові після внутрішньовенного введення досягається протягом 10 хвилин. Після інгаляційного введення відзначається потрапляння препарату в кров та досягнення потенційно терапевтичної концентрації у системному кровотоку. Препарат добре проникає у нирки, печінку, мозок, серце, м'язи, там же й накопичується, що є основою для вияву органотоксичних ефектів. Виводиться препарат з організму нирками у вигляді активних метаболітів, проте повний цикл перетворення колістину в організмі людини невідомий. Препарат проходить через плаценту та виділяється в грудне молоко.

Показаннями до застосування колістину є: важкий перебіг інфекційних захворювань, що викликаний грамнегативними збудниками, за умов неефективності чи протипоказань інших системних антибіотиків; муковісцидоз з легневим інфекційним процесом, викликаний *P. aeruginosa* (інгаляційна форма ЛЗ).

ПЕ колістину зустрічаються нечасто. Важливими є нефро- та нейротоксичність препарату, для інгаляційної форми – місцеві побічні реакції з боку дихальної системи (бронхоспазм, кашель, кандидоз ВДШ). Алергійні реакції досить рідкі. Протипоказаннями для колістину визначені міастенія, підвищена чутливість, при вагітності та лактації – особливі застереження.

### 1.1.9. Лінкозаміди

Першим із вживаних у клінічній практиці лінкозамідів був лінкоміцин, виділений у 1963 р. зі *Streptomyces lincolnensis*. Оскільки цей ЛЗ викликає значне число небажаних реакцій, його в даний час витісняє кліндаміцин. Відмітною рисою останнього є краща переносимість, велика антимікробна активність і висока спорідненість до тканин.

**Антимікробна активність.** Спектр дії лінкозамідів включає грампозитивні, ряд грамнегативних і внутрішньоклітинних мікроорганізмів, а також деякі мікоплазми і найпростіші. Характерна риса даних ЛЗ – активність відносно анаеробів, крім *S. difficile*. Основні відмінності між цими ЛЗ торкають-

ся чутливості грампозитивних коків, відносно яких кліндаміцин у вісім разів активніший лінкоміцину, а також найпростіших (*T. gondii*, *Pl. falciparum*, у т.ч. резистентних штамів) і грибів (*P. carinii*), на які лінкоміцин не діє.

**Механізм дії** лінкозамідів полягає в інгібуванні синтезу білка бактерій. Відносно більшості мікроорганізмів лінкозаміди чинять бактеріостатичну дію, проте у високій концентрації бактерицидно діють на стафілококи, стрептококи й анаероби.

Лінкозаміди збільшують хемотаксичний індекс мікроорганізмів за допомогою пригнічення синтезу чинників вірулентності (токсинів, глікокалікса, чинників адгезії, протеїнів А і М, що протидіють опсонізації та активації комплементу). Результатом взаємодії лінкозамідів з фагоцитами є активація хемотаксису, фагоцитозу і клілінгу.

**Фармакокінетика.** Для лінкозамідів характерне швидке всмоктування в ШКТ. Їда значно зменшує всмоктування лінкоміцину, проте не впливає на біодоступність кліндаміцину. Коротший порівняно з лінкоміцином період напіввиведення кліндаміцину вимагає частішого його застосування. Проте режими дозування по 600 мг 3 рази на добу і 450 мг 4 рази на добу є біоеквівалентними і, отже, за рахунок підвищення разової дози ЛЗ можливе скорочення кратності його застосування.

Лінкозаміди характеризуються високою спорідненістю до тканин і клітин. За ступенем тканинного накопичення лінкоміцин помітно поступається кліндаміцину. Високі концентрації останнього визначаються в легенях, слизовій бронхів, плеврі, печінці, трофічних виразках, склистому тілі і червоподібному відростку, а також у рідких середовищах (слина, періодонтальний секрет, плевральна і синовіальна рідини, секрет приносних пазух, середнього вуха й очеревини, порожнини абсцесів). Лінкозаміди добре проникають у поліморфноядерні лейкоцити, альвеолярні макрофаги.

У жовчі спостерігається висока концентрація кліндаміцину, яка у 2–10 разів перевершує сироваткову. Накопичення лінкозамідів у кістковій тканині складає 60–80 % від сироваткової концентрації, для кліндаміцину фосфату – 100 %.

У тканини інтактного мозку лінкозаміди практично не проникають. Для створення терапевтичних концентрацій в СМР необхідне інтратекальне введення кліндаміцину.

Сприятливі фармакокінетичні характеристики забезпечують лінкозамідам переваги при серйозних інтраабдомінальних, легневих і шкірних інфекціях.

Метаболізм лінкозамідів здійснюється в печінці. Після початково ви-

сокої швидкості гідролізу активність ферментів падає, що пов'язано з накопиченням неорганічного фосфату (для кліндаміцину). В результаті через 4 години в незміненому вигляді залишається 50 % кліндаміцину фосфату. Подібний механізм інгібування запобігає швидкому гідролізу ЛЗ в гної, де вміст ферменту, що вивільняється нейтрофілами, великий. Деякі метаболіти лінкозамідів мають антимікробну активність.

Виділяються нирками і з жовчю.

**Місце в антимікробній терапії.** Високі концентрації у вогнищах запалення і деструкції роблять лінкозаміди одним з оптимальних засобів лікування хронічних рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів, некротизуючої (деструктивної) пневмонії, легеневого абсцесу й емпієми плеври, інфекцій органів малого таза і черевної порожнини, кісток і суглобів, шкіри і м'яких тканин.

Кліндаміцин з успіхом застосовують при терапії стафілококових інфекцій, включаючи викликані метицилінстійкими штамми, особливо інфекцій кісток і суглобів. Лінкозаміди також використовуються як альтернатива пеніцилінам або іншим β-лактамам при їх непереносимості. У зв'язку з поширеністю *H. influenzae* і *M. pneumoniae*, стійких до дії лінкозамідів, застосування цих ЛЗ при інфекціях дихальних шляхів може виявитися неефективним.

Лінкозаміди застосовують для профілактики і лікування анаеробної інфекції, насамперед викликаної *B. fragilis*: інтраабдомінального сепсису, інфекцій уrogenітального тракту у жінок, включаючи бактерійні вагінози. Їх також використовують при аспіраційних абсцесах легенів. У тих випадках, коли характер і локалізація інфекції припускають високу вірогідність грам-негативної флори (хронічний середній отит, абдомінальний сепсис, проникаючі поранення в черевну порожнину), лінкозаміди слід комбінувати з азтреонамом або аміноглікозидами.

Лінкозаміди застосовують для передопераційної профілактики в абдомінальній хірургії. Можна також розглядати можливість їх профілактичного використання при пораненнях органів черевної порожнини, орофарингеальної зони, стравоходу, що супроводжуються високим ризиком розвитку анаеробно-аеробної інфекції середостіння.

**Протипоказання.** Абсолютні: гіперчутливість негайного типу; відносні: неспецифічний коліт виразки, хвороба Крона, ентероколіт при застосуванні антибіотиків.

Лінкозаміди не рекомендують застосовувати при нейроінфекціях.

**Особливості застосування.** Лінкозаміди можуть застосовуватися в періоди вагітності і грудного вигодовування. Дозволене застосування у дітей,

зокрема недоношених. Корекція доз лінкозамідів при порушенні функції нирок і печінки, а також при віковому їх зниженні не потрібна. У зв'язку з широким терапевтичним індексом лінкозамідів необхідність з'являється тільки у разі важкої інфекції нирок і печінки. Гемодіаліз не впливає на фармакокінетику ЛЗ.

### **Взаємодія**

Небажані поєднання:

- ▶ макроліди, хлорамфенікол. Можлива конкуренція за зв'язок з білками плазми та ослаблення ефектів лінкозамідів. Подібна комбінація нераціональна і через ідентичний механізм дії ЛЗ;
- ▶ ЛЗ для інгаляційного наркозу, міорелаксанти, опіоїдні анальгетики. Лінкозаміди можуть впливати на метаболізм цих ЛЗ, підсилюючи їх дію, підвищуючи ризик нервово-м'язової блокади і зупинки дихання;
- ▶ каолін і атапулгіт, що входять до складу протидіарейних ЛЗ. Спостерігається істотне зниження біодоступності лінкозамідів, тому інтервал між їх введенням повинен складати не менше 4 годин.

Лінкозаміди проявляють синергійний ефект при призначенні в комбінації з такими ЛЗ:

- ▶ цефтазидимом – відносно різних аеробів і анаеробів;
- ▶ примахіном – відносно *P. carinii*;
- ▶ хлорохіном – відносно *P. falciparum*;
- ▶ піриметаміном – відносно *T. gondii*.

Комбіноване застосування лінкозамідів можливе з азтреонамом, бензилпеніциліном, аміноглікозидами.

При призначенні комбінації лінкозамідів з аміноглікозидами можливий розвиток ентерокової і клостридіальної суперінфекції.

**Побічні ефекти.** Лінкозаміди характеризуються хорошою переносимістю. Найчастішим ПЕ є діарея (до 30 % при застосуванні кліндаміцину і близько 10 % – лінкоміцину). Вона частіше розвивається у жінок і осіб старше 60 років і не завжди пов'язана із зміною біоценозу кишечника. У 40 % випадків діарея припиняється спонтанно без відміни ЛЗ. З іншого боку, вона може зберігатися протягом деякого часу (зазвичай 1–2 тижні) після закінчення терапії. В окремих випадках відзначається розвиток псевдомембранозного коліту (розвиваються діарея із слизовими і кров'яними виділеннями, болі в ділянці живота, лихоманка), викликаного *Clostridium difficile*, які можуть знаходитися в кишечнику; характеризується важким, іноді фатальним пе-

ребігом. Лікують це ускладнення ванкомицином і метронідазолом. Ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень вищий у осіб, що мають в анамнезі коліт виразки, хворобу Крона, антибіотико-асоційований коліт.

При інтравагінальному введенні частими ускладненнями є цервіцит, вульвовагініт. При швидкому внутрішньовенному введенні високих доз лінкоміцину може спостерігатися падіння артеріального тиску, що супроводжується нудотою, блюванням, аритмією і зупинкою серця. Подібну дію ЛЗ пов'язують з його структурною схожістю з хініном.

Лінкоміцин може викликати транзиторну нейром'язову блокаду і пригнічення дихання під час анестезії.

Рідко спостерігається гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ.

### 1.1.10. Глікопептиди

У даний час глікопептиди є базовими ЛЗ при лікуванні госпітальних інфекцій, які викликаються мультирезистентними стафілококами й ентерококами.

**Антимікробна активність.** До глікопептидів відносяться природні антибіотики *ванкоміцин* і *тейкопланін*, активні тільки проти анаеробних і грампозитивних бактерій аеробів. Мають високу активність відносно грампозитивних коків, включаючи стафілококи, стійкі до метициліну, і штами, що продукують β-лактамази; діють на клостридії, зокрема на *Clostridium difficile*, а також на коринебактерії.

В умовах невинного зростання антибіотикорезистентності навіть до резервних антибактеріальних засобів, до яких належать ванкоміцин і тейкопланін, а також препарат іншої групи – лінезолід, вимушеним кроком став синтез усе нових препаратів із групи глікопептидів, що використовуються у терапії важкої грампозитивної інфекції. Новими препаратами, або засобами нової генерації, стали похідні чи аналоги ванкоміцину із покращеним протимікробним профілем відносно резистентних грампозитивних стафілококів (у т.ч. *S. aureus* – II типу (MSSA), III типу (MRSA), IV типу (ванкоміцинрезистентний *S. aureus* – VRSA), коагулазонегативних стафілококів (CNS) та ентерококів, у т.ч. ванкоміцинрезистентних (VRE). Новими глікопептидами сьогодні є телаванцин, оритаванцин та далбаванцин. Вони не зареєстровані в Україні, проте пройшли III, окремі з них IV фази досліджень і досить недавно з'явилися на фармацевтичних ринках США, провідних європейських країн.

**Механізм дії.** Глікопептиди порушують: другий етап синтезу клітин-

ної стінки бактерій, блокуючи утворення пептидоглікану (глікопептиди і  $\beta$ -лактами впливають на різні етапи синтезу пептидоглікану); структуру і функцію цитоплазматичної мембрани; синтез РНК на рівні рибосом.

На ентерококи, коагулазонегативні стафілококи, деякі стрептококи групи *viridans* глікопептиди впливають бактеріостатично, на інші мікроорганізми чинять бактерицидну дію. Глікопептиди мають незначний постантибіотичний ефект.

**Фармакокінетика.** Ванкоміцин і тейкопланін практично не всмоктуються при прийомі всередину. Біодоступність тейкопланіну при в/м введенні складає близько 90 %. Найбільші відмінності у фармакокінетиці двох ЛЗ спостерігаються щодо зв'язування з білками плазми і швидкості елімінації. Тейкопланін майже повністю зв'язується з білками плазми, тоді як ванкоміцин  $\approx$  на 55 %.  $T_{1/2}$  ванкоміцину складає 6–8 годин, тейкопланіну – від 40 до 120, залежно від методу його визначення, у зв'язку з чим кратність введення ванкоміцину складає 3–4 р/добу, а тейкопланіну – 1 р/добу. ЛЗ проникають в інгібуючій концентрації у плевральну, перикардіальну, асцитичну, синовіальну рідини, в сечу, в тканини вуха передсердя, але погано дифундують (особливо тейкопланін) через нормальні мозкові оболонки в СМР (коли оболонки запалені, проникнення ЛЗ в ліквор все ж таки відбувається). ЛЗ не видаляються при гемодіалізі. Глікопептиди мало метаболізуються в організмі, виводяться нирками.

**Переваги нових глікопептидів.** Телаванцин (торгівельна назва – Вібатив) є ліпоглікопептидним аналогом ванкоміцину. Він має проміжну хімічну будову між глікопептидами та ліпопептидними сполуками. Препарат володіє вираженою активністю щодо MRSA, пеніцилінрезистентного *S. pneumoniae*, чутливих до ванкоміцину ентерококів.

Оритаванцин (торгівельна назва – Орбактив) є похідним ванкоміцину. Спектр дії препарату аналогічний ванкоміцину, але мінімальні пригнічуючі концентрації для більшості клінічно значущих патогенів при цьому істотно нижчі. Препарат спричинює швидкий, залежний від концентрації лізис бактерій, має постантибіотичний ефект. Наразі не виявлено резистентних штамів *S. aureus*, включаючи ванкоміцинрезистентні, однак окремі штами ентерококів мають знижену чутливість до цього препарату. Добре поєднується з аміноглікозидами (синергічна дія) та ампіциліном (синергічна дія та подовження постантибіотичної дії оритаванцину). Переваги – окрім зазначеного, діє на VRE (ванкоміцинрезистентні ентерококи, на відміну від самого ванкоміцину, тейкопланіну, телаванцину та дальбаванцину)

Дальбаванцин (торгівельна назва – Дальванс) є глікопептидом друго-

го покоління. Цей препарат має унікальний фармакокінетичний профіль, який дозволяє використовувати його один раз на тиждень. Дальбаванцин має виражену активність щодо MRSA, *S. pyogenes* та *S. pneumoniae*, а також щодо ентерококів, чутливих до ванкоміцину. При одночасному використанні з ампіциліном проявляється бактерицидний синергічний ефект щодо чутливих до ванкоміцину ентерококів. Однак дальбаванцин не активний щодо ванкоміцинрезистентних ентерококів. Наразі достатньо низькою є ймовірність розвитку резистентності до нього MRSA. Виражені переваги торкаються фармакокінетичних особливостей: курсова доза – достатнім є режим двократного введення препарату (вводиться тільки раз на тиждень).

**Показання.** Для чіткого відокремлення захворювань та патологічних станів, за яких показані глікопептиди, необхідно розглянути властивості основних грампозитивних збудників, які набувають резистентних рис і викликають важкий та надважкий перебіг інфекційних (у т.ч. внутрішньолікарняних) захворювань.

За даними великомасштабних клінічних досліджень з контролю за мікроорганізмами, ще на початку цього сторіччя показано, що грампозитивна флора (*S. aureus*, коагулазонегативні стафілококи, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*) викликають розвиток інфекцій, пов'язаних з кровотоком (Blood stream infection, 63,8%), інфекцій тканин та ранову інфекцію (60,2%).

*S. aureus* — володіє тропністю до епітеліальної тканини та компонентів згустка крові (фібриногену, фібрину, тромбоцитів). Тому найчастіше він викликає інфекції м'яких тканин, ранову інфекцію, гострі остеомієліти, *blood stream infection* (у тому числі катетерний сепсис, ендокардити), пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів.

Коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis* (60–90% випадків); *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. xylosus*, *S. simulans*, *S. cohnii*, *S. auricularis* (зовнішній слуховий канал); *S. capitis*; *S. saprophyticus*) часто виявляються на катетерах, суглобових імплантатах тощо. Ці мікроорганізми викликають так звану «полімер-асоційовану» інфекцію (септицемію та ендокардит у хворих, у яких тривалий час стояв внутрішньовенний катетер, штучний клапан серця, вентрикулоцеребральний шунт, а також асептичний остеомієліт у хворих зі штучним суглобом). Досить часто ендокардит, викликаний CNS, розвивається в ін'єкційних наркоманів.

*S. pneumoniae* має виражену тропність до епітелію дихальних шляхів, оболонки мозку, тому викликає менінгіти, синусити, отити, запальні захворювання ВДШ та НДШ (у т.ч. позалікарняну та ранню нозокоміальну



пневмонію). Резистентності цей збудник до  $\beta$ -лактамних антибіотиків набуває шляхом не тільки синтезу  $\beta$ -лактамаз (з таким явищем боротись неважко – використовувати інгібітори пеніцилінази чи протимікробні засоби, які не містять бета-лактамного кільця (н-д, макроліди, фторхінолони), але й мутацією трьох із шести пеніцилінзв'язуючих білків, що призводить до зниження або втрати чутливості до основних бета-лактамних антибіотиків.

Група ентерококів – *Enterococcus faecalis* (80–90% випадків) та *Enterococcus faecium* (5–10% випадків) не має чіткої переважної тропності до якихось органів чи тканин, у чому й полягає важкість ефективної боротьби з ними різними протимікробними препаратами у випадку набуття ентерококами резистентних властивостей.

**Протипоказання.** Гіперчутливість (документована).

**Особливості застосування.** Глікопептиди не мають ембріотоксичної або тератогенної дії, проте ризик токсичної дії ЛЗ на плід або новонародженого виключити не можна, оскільки ці антибіотики проходять через плаценту. Тому слід призначати глікопептиди вагітним або годуючим жінкам тільки за життєвими показаннями.

**Порушення функції нирок.** Ризик нефротоксичної дії більш виражений при хронічних захворюваннях нирок, гіповолемії, застійній серцевій недостатності, тривалому застосуванні ЛЗ, у пацієнтів літнього віку. Ризик нефротоксичності зростає при поєднанні з аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксином, циклоспорином, етакриновою кислотою, фуросемідом. При призначенні глікопептидів потрібен моніторинг діурезу, рівня креатиніну в крові.

**Порушення слуху і вестибулярні розлади.** Ризик підвищений у пацієнтів літнього віку, при хронічній нирковій недостатності, поєднанні з аміноглікозидами, етакриновою кислотою. При тривалому застосуванні глікопептидів (>10 днів) необхідний періодичний контроль слуху і вестибулярних порушень. У дітей молодшого віку ці ускладнення розвиваються рідше.

**Геріатрія.** У пацієнтів літнього віку може бути потреба зниження дозування глікопептидів через ризик розвитку ПЕ.

**Синдром “червоної шиї”.** Виникає почервоніння обличчя і верхньої частини тулуба, шкірне свербіння, біль за грудниною і тахікардія, іноді – гіпотензія, що пов'язано з вивільненням гістаміну з тучних клітин. Виникає при швидкому введенні глікопептидів і/або при їх сумісному застосуванні з місцевими анестетиками. З метою профілактики можливе попереднє введення  $H_1$ -гістаміноблокаторів.

### **Взаємодії**

Небажані поєднання:

- ▶ амфотерицин В;
- ▶ дигоксин. Глікопептиди можуть понизити вираженість клінічного ефекту дигоксину;
- ▶ місцеві анестетики. При одночасному застосуванні ванкоміцину і місцевих анестетиків збільшується ризик розвитку гіперемії і інших симптомів гістамінової реакції;
- ▶ поліміксин В;
- ▶ етакринова кислота.

Глікопептиди добре поєднуються за протиінфекційною дією при одночасному введенні з рифампіцином або аміноглікозидами. Проте їх небезпечно вводити разом з ото- і нефротоксичними ЛЗ (аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксинами тощо), оскільки останні самі по собі викликають названі ускладнення.

Ступінь бактерицидної дії відносно стрептококів і ентерококів істотно збільшується при комбінації з гентаміцином або стрептоміцином.

#### **Побічні ефекти:**

- ▶ зниження функції нирок: анурія, підвищення сечовини і креатиніну в крові;
- ▶ порушення слуху і вестибулярні розлади: оборотне зниження слуху (рідше – необоротна глухота), порушення координації;
- ▶ реакції при в/в введенні: почервоніння обличчя і верхньої частини тулуба, шкірне свербіння, біль за грудниною і тахікардія, іноді гіпотензія; біль і флебіти в місці введення;
- ▶ алергійні реакції: висип, кропив'янка, лихоманка, анафілактичний шок (рідко);
- ▶ порушення з боку ЦНС: запаморочення, головний біль;
- ▶ ШКТ: нудота, блювота, діарея;
- ▶ зміни лабораторних показників: лейкопенія, еозинofilія, тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази.

Рекомендації щодо безпечного застосування глікопептидів:

- ▶ розрахунок режиму дозування у кожного пацієнта з урахуванням кліренсу ендogenous креатиніну;
- ▶ внутрішньовенна інфузія ванкоміцину протягом не менше 1 години;
- ▶ корекція гіповолемії, серцевої недостатності;
- ▶ регулярний контроль функції нирок (діурез, креатинін), слуху і вестибулярної функції;
- ▶ виключення комбінованого призначення з ліками, що підсилюють токсичні ефекти глікопептидів;

- по можливості – контроль сироваткових концентрацій у процесі застосування.

### 1.1.11. Оксазолідинони

Це новий клас синтетичних антимікробних ЛЗ, які проявляють активність відносно грампозитивних мікроорганізмів.

**Антимікробна активність.** Лінезолід проявляє високу активність у відношенні переважно грампозитивних мікроорганізмів – стафілококів, ентерококів, пневмококів, різних стрептококів (груп А, В, С, а також *viridans*), анаеробних коків, клостридій і деяких інших мікробів. Грамнегативні мікроорганізми аеробів природно стійкі до лінезоліду, за винятком *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *N. gonorrhoeae*, *Legionella spp.*, відносно яких відзначається помірна активність.

Практично важливо, що лінезолід зберігає активність відносно метицилінорезистентних стафілококів. Відносно *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів лінезолід проявляє бактеріостатичну дію.

Препарат має виражену бактерицидну дію відносно *S. pneumoniae*, причому штамів як чутливих, так і стійких до пеніциліну, еритроміцину й інших антибіотиків.

Лінезолід проявляє стабільну активність (діє бактеріостатично) відносно ентерококів, у т.ч. резистентних до ванкоміцину і тейкопланіну, має схожу з ванкоміцином активність відносно грампозитивних анаеробів – *C. perfringens*, *C. difficile* і пептострептококів. На відміну від ванкоміцину, лінезолід діє (бактерицидний ефект) також на грамнегативні анаеробні бактерії, зокрема на *B. fragilis*, *Fusobacterim spp.*, *Prevotella spp.*

Лінезолід проявляє помірний постантибіотичний ефект.

**Механізм дії** оксазолідинонів пов'язаний з інгібуванням синтезу білка в рибосомах бактерійної клітини на ранніх етапах трансляції. В результаті унікального механізму дії не відзначається перехресної стійкості мікроорганізмів до лінезоліду й інших антибіотиків, які діють на рибосоми (макроліди, лінкозаміди, стрептограміни, аміноглікозиди, тетрациклін і хлорамфенікол).

**Фармакокінетика.** При прийомі всередину швидко і добре всмоктується. Біодоступність складає близько 100 %, не залежить від їди.  $C_{max}$  досягається через 1–2 години. Розподіляється в багатьох тканинах і середовищах організму. Зв'язок з білками  $\approx 30$  %. Метаболізується в печінці. Виводиться переважно з сечею, в неактивному стані. Період напіввиведення – 5 годин,

не залежить від віку пацієнта і функції нирок та печінки.

**Місце в антимікробній терапії.** Ефективність лінезоліду в контрольованих дослідженнях встановлена при інфекціях різної локалізації (пневмонія, інфекції шкіри і м'яких тканин, сечовивідних шляхів, інтраабдомінальні, ендокардит, сепсис), викликаних грамполозитивними мікроорганізмами.

Основна зона застосування лінезоліду – інфекції, викликані мультирезистентними грамполозитивними бактеріями, передусім стафілококами й ентерококами. У порівняльних дослідженнях відзначена однакова клінічна ефективність лінезоліду і ванкоміцину, але переносимість першого – краща.

**Резистентність** до лінезоліду розвивається повільно. Проте, починаючи з 2001 р., почали з'являтися повідомлення про виділення стійких до лінезоліду штамів грамполозитивних бактерій, передусім серед *E. faecium*, хоча їх частота істотно менша, ніж для ванкоміцину або тейкопланіну.

**Взаємодія.** Лінезолід доцільно комбiнувати з азтреонамом або гентаміцином для посилення впливу на грамнегативну флору.

Препарат не гальмує багато ізоформ цитохрому Р-450, тому його можна комбiнувати з препаратами, які зазнають біотрансформації в печінці (теофіліном тощо).

**Побічні ефекти.** Лінезолід гальмує катехоламіновий метаболізм у ЦНС і на периферії (викликає тираміновий і симпатоміметичний ефекти за рахунок інгібування MAO-A), а також серотоніновий і дофаміновий (за рахунок інгібування MAO-B).

### 1.1.12. Амфеніколи

До класу амфеніколів відносяться сполуки, що містять у молекулі структуру фенілу. У медичній практиці застосовуються три препарати цього класу антимікробних речовин:

- ▶ хлорамфенікол – природний антибіотик, виділений в 1947 р. з культуральної рідини променистого гриба *Actinomyces*;
- ▶ синтоміцин – рацемічна суміш (1:1) хлорамфеніколу і його правообертального ізомеру;
- ▶ тіамфенікол – синтетичний аналог хлорамфеніколу.

**Особливості застосування.** З обережністю призначають при вагітності і годуванні груддю.

### **Побічні ефекти.**

Система кровотворення – ретикулоцитопенія, анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Алергійні реакції – шкірні прояви, бронхоспазм.

## **Хлорамфенікол**

Хлорамфенікол (торгівельна назва левоміцетин) – природний антибіотик, що продукується *Streptomyces venezuelae*. Його одержують із культуральної рідини, а також синтетичним шляхом.

**Антимікробна активність.** Хлорамфенікол має широкий спектр дії, в який входять грампозитивні і грамнегативні бактерії, зокрема **грампозитивні коки (стафілококи, стрептококи (у т.ч. пневмококи), ентерококи); грамнегативні коки (менінгококи, гонококи, мораксела); грамнегативні палички (гемофільна, кишечна, сальмонели, шигели, бруцели, ієрсинії); анаероби (кlostридії, анаеробні коки, бактероїди); рикетсії.** Проте достатньо великий відсоток серед пневмококів, стафілококів, шигел та сальмонел **наразі втратили чутливість до хлорамфеніколу.** До хлорамфеніколу мало або зовсім не чутливі кислототривкі мікобактерії, синьогнійна паличка, протеї, найпростіші.

**Механізм дії.** Механізм протимікробної дії хлорамфеніколу пов'язаний з його впливом на рибосоми і пригніченням синтезу білка. Він також інгібує пептидилтрансферазу. Проявляються ці впливи в основному бактеріостатичним ефектом. **Проте на пневмокок, менінгокок та гемофільну паличку хлорамфенікол діє бактерицидно.**

**Фармакокінетика.** Хлорамфенікол, а також його ефіри зі стеариновою і пальмітиновою кислотами призначають всередину. Хлорамфеніколу сукцинат вводять внутрішньовенно (рідше – внутрішньом'язово або підшкірно). Хлорамфенікол **можна призначати *per rectum* та інтравагінально.** Із ШКТ хлорамфенікол всмоктується добре, при цьому не заважають ні запалення слизової оболонки (діарея), ні наявність харчових мас у кишечнику. Його біозасвоєння – більше 90 %.  $C_{\max}$  створюється через 2 години. У новонароджених і дітей до 3 місяців життя всмоктування дуже низьке у зв'язку з низькою активністю ліпаз у кишечнику ( $C_{\max}$  – через 10–12 годин). Після 5 місяців життя всмоктування його відбувається з такою ж швидкістю, як і у дорослих.

Чітко розрахована доза хлорамфеніколу не гарантує отримання чіткої концентрації препарату в плазмі крові, а широта терапевтичної дії у пре-

парату мала, тому при його призначенні необхідно проводити терапевтичний моніторинг.

Для підтримки бактеріостатичних концентрацій у крові хлорамфенікол призначають з інтервалом 6 годин.

Значна частина антибіотика зв'язується з альбумінами плазми. Хлорамфенікол добре і швидко проникає в різні тканини і рідини (цереброспінальну, плевральну, внутрішньоочну, синовіальну, перитонеальну, асцитичну, слину, молоко). Препарат знаходять у високих концентраціях усередині клітин (тому він широко ефективний при рикетсіозах, бруцельозі й інших інфекціях), у мозковій тканині (де його концентрація може бути значно більша, ніж у плазмі крові), в абсцесах мозку, в тканинах ока (крім кришталика). Він легко проникає через плацентарний бар'єр до плода, тому вагітним його призначати не можна.

Хлорамфенікол на 90 % зазнає біотрансформації в печінці, де після попереднього перетворення нітрогрупи в аміногрупу відбувається приєднання залишку глюкуронової кислоти з утворенням водорозчинного (неактивного) метаболіту, який в основному екскретується нирками. Тільки 10 % активної речовини виводиться з сечею, створюючи в ній протимікробні концентрації.

Період напівелімінації препарату з крові у дорослих рівний 2,3 години, у дітей молодшого віку він більший.

**Місце в антимікробній терапії.** У зв'язку з великою кількістю побічних ефектів з боку нервової системи, травного каналу і, що найважливіше, вираженої гематотоксичності, а також розвитку вторинної резистентності багатьох збудників, хлорамфенікол, як правило, відносять до антибіотиків резерву; застосовується він тільки при неефективності інших антибіотиків. Основні показання до його призначення: бактеріальний менінгіт, абсцес мозку, інтраабдомінальні і тазові інфекції, генералізовані форми сальмонельозу, черевний тиф, рикетсіоз, газова гангрена. Іноді його використовують при бруцельозі та ряді інших інфекцій.

Приймають хлорамфенікол зазвичай всередину. Розчини і лінімент використовують у тому числі в офтальмологічній, хірургічній практиці та комбустіології, місцево. Для парентерального введення випускають хлорамфеніколу сукцинат розчинний. Вводять його підшкірно, внутрішньом'язово і внутрішньовенно.

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів до хлорамфеніколу останнім часом розвивається швидше, ніж у минулому сторіччі, проте вона не має перехресного характеру з іншими групами ан-

тибіотиків. **Надмірно швидко розвивається стійкість до хлорамфеніколу в окремих штамів сальмонел та шигел** (Зонне, Флекснера 2а).

**Особливості застосування.** Препарат токсичний, тому обов'язкові умови його призначення – строгий розрахунок дози на масу тіла і дотримання режиму дозування, тривалість курсу лікування до 10–14 днів; проведення терапевтичного моніторингу; оцінка функціонального стану печінки (визначення рівня непрямого білірубіну тощо); здійснення гематологічного контролю до, в процесі і після лікування; необхідно 1 раз на 3–4 дні визначати число ретикулоцитів, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів і кількість гемоглобіну; необхідно виключити хлорамфенікол із терапії хворих з наявністю грибкових захворювань, оскільки, зменшуючи утилізацію заліза і пригнічуючи імунітет, він сприятиме розмноженню мікроорганізмів.

При нирковій недостатності відбувається кумуляція хлорамфеніколу в неактивній формі, тому необхідності знижувати дозу немає. При захворюваннях печінки теж відбувається накопичення препарату, але в активній формі, тому потрібен моніторинг для корекції режиму дозування або призначають інший антибіотик.

**Взаємодії.** Хлорамфенікол не можна вводити в одному шприці з макролідами, пеніцилінами, карбапенемами, аміноглікозидами (випадають в осад).

Хлорамфенікол погано комбінується з іншими антибіотиками: або виникає антагонізм із макролідами, лінкозамідами, фузидином, оскільки вони впливають на одну і ту ж 50S-субодиницю рибосом, або з бета-лактамами антибіотиками, оскільки порушується мітоз мікробних клітин; або відбувається сумація небажаних ефектів при комбінації з тетрацикліном, аміноглікозидами, поліміксинами й ін.

**Хлорамфенікол (у формі сукцинату)** можна призначати одночасно з ампіциліном або амоксициліном при менінгіті, викликаному менінгококом, пневмококом або гемофільною паличкою, на які він впливає бактерицидно.

Не можна комбінувати хлорамфенікол з ліками, що збільшують небезпеку виникнення його ПЕ. Це гематотоксичні засоби (сульфаніламіді, піразолони, цитостатики тощо), гепатотоксичні препарати (амфотерицин В, гризеофульвін, парацетамол і т. п.), препарати заліза, які призводять до капіляротоксикозу.

Хлорамфенікол порушує біотрансформацію в печінці (за рахунок зв'язування в ній деяких цитохромів Р-450) цілого ряду ліків (бутаміду, теофіліну, дикумарину, бензодіазепінів, дифеніну, фенобарбіталу), що призво-

дить до їх накопичення в організмі.

Хлорамфенікол зменшує ефективність циклофосфаміду, оскільки не відбувається його перетворення в печінці в активний метаболіт, який і викликає лікувальний, протипухлинний ефект.

При сумісному введенні з манітолом, етакриновою кислотою, гідрохлортіазидом, клопамідом збільшується екскреція хлорамфеніколу з сечею.

### ***Побічні ефекти***

Хлорамфенікол – токсичний препарат з малою широтою терапевтичної дії. При цьому слід відзначити великі індивідуальні особливості його переносимості.

1. *Мієлотоксична дія.* Через 3–5 днів після прийому хлорамфеніколу може відбутися пригнічення еритроцитарного паростка кровотворення, що призведе до анемії. Через 10–14 днів можна одержати пригнічення гранулоцитарного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення, що супроводжується лейкопенією, нейтропенією і тромбоцитопенією. Після відміни препарату кістковомозкові депресії зникають через 2–3 тижні; це скороминущі реакції, вони дозо- і часозалежні. Але з частотою 1 : 24 000–1 : 40 000 зустрічаються люди з особливою генетичною схильністю до утворення небезпечних токсичних метаболітів із хлорамфеніколу. У них хлорамфенікол у будь-якій дозі, введений навіть одноразово, може викликати важкі необоротні реакції: тотальну гіпопластичну анемію, агранулоцитоз. Причому ці реакції можуть розвинутися відразу; частіше вони виникають через 2–5 тижнів, а іноді через 3–6 місяців.

Не можна застосовувати хлорамфенікол необґрунтовано тривало і повторно! Не можна призначати хлорамфенікол дітям, що мають початкову кістково-мозкову депресію!

2. *Гострий гемоліз, викликаний ліками,* – генетично детермінована реакція; виникає у людей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Після прийому хлорамфеніколу хворий жовтіє, оскільки непрямий білірубін не встигає кон'югуватися; одночасно знижується число еритроцитів, рівень гемоглобіну, але активність трансаміназ у крові залишається в межах норми.

3. *Негемолітична анемія* – генетично детермінована реакція; виникає у людей з дефіцитом уридиндифосфоглюкуронової трансферази. Після прийому хлорамфеніколу хворий жовтіє, оскільки порушується кон'югація непрямого білірубину, але ознак гемолізу немає, активність трансамінази в крові в межах норми.



4. *Залізодефіцитна анемія, гіпотрофія, міодистрофія* – результат інгібування хлорамфеніколом ферменту мітохондрій – ферохелатази. Цей ензим сприяє включенню заліза в структуру гема, тому знижується активність гемінових ферментів тканин, виникає анемія. Необхідно підкреслити, що заліза в крові досить, загальна залізозв'язуюча здатність плазми крові знижена або відсутня, тому введення препаратів заліза у край небезпечно!

5. *“Сірий” колапс* виникає у недоношених новонароджених, новонароджених і дітей перших 2–3 місяців життя при створенні концентрації хлорамфеніколу в крові понад 50 мкг/мл. Механізм виникнення даного ускладнення – порушення синтезу і функціонування дихальних ферментів у мітохондріях, переважно міокарда. Це ускладнення – наслідок отруєння неметаболізованим хлорамфеніколом. Починається воно на 1–4 день після початку застосування даного антибіотика. У дитини падає температура нижче за норму, відзначають здуття живота, блювання, дихальні розлади, супроводжувані важким метаболічним ацидозом, що важко усувається. Протягом 12 годин з'являються сіре забарвлення шкіри, серцево-судинний колапс. За відсутності допомоги летальний результат настає протягом 2–3 діб у 40–60 % дітей.

6. Порівняно рідко при прийомі хлорамфеніколу можуть виникнути:

- а) шкірно-алергійні реакції;
- б) периферичні неврити, супроводжувані печінням, онімінням кінцівок, пульсацією, зокрема, у дітей з муковісцидозом може бути неврит зорового нерва, при цьому знижується гострота зору і сприйняття кольору (червоного і зеленого), з'являється “розмитість” предметів;
- в) диспепсичні розлади і аноректальний синдром (при використанні хлорамфеніколу у свічках);
- г) дисбактеріоз;
- д) синдром Яриша – Герксгеймера (ендотоксичний шок, пов'язаний з одночасною загибеллю великої кількості сальмонел та інших грамнегативних бактерій);
- ж) колітний синдром;
- м) уповільнення загоєння ран;
- н) алопеція й ін.

**Синтоміцин.** Синтоміцин, діючою речовиною якого є хлорамфенікол, виходячи з технології синтезу, економічно доступніший, містить 50 % хло-

рамфеніколу, випускається в лікарських формах для місцевого застосування.

## Тіамфенікол

Тіамфенікол вивчений меншою мірою, порівнянний з хлорамфеніколом за антимікробною активністю і механізмом дії, відрізняється особливостями біотрансформації в організмі, краще переноситься. Тіамфенікол у вигляді тіамфеніколу гліцинат ацетилцистеїну входить до складу муколітичного препарату з антимікробною активністю – флуїмуцилу, який ми і розглянемо.

**Антимікробна активність та механізм дії тіамфеніколу гліцинат ацетилцистеїну.** Тіамфенікол володіє широким спектром антибактеріальної дії, ефективний відносно бактерій, які найчастіше викликають інфекції дихальних шляхів: грампозитивних (*S. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) і грамнегативних (*H. influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *B. pertussis*, *Y. pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). Механізм дії тіамфеніколу бактерицидний (пригнічує синтез пептогліканів клітинної стінки). Ацетилцистеїн, розриваючи дисульфідні зв'язки мукопротеїдів, швидко й ефективно розріджує мокротиння, гній, знижує їх в'язкість і сприяє відходженню. Ацетилцистеїн полегшує проникнення антибіотика тіамфеніколу в тканини легенів, пригнічує адгезію бактерій на епітелії дихальних шляхів.

Препарат вводять внутрішньом'язово, у вигляді інгаляцій, аплікаційно, у розчині для промивання порожнин.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують у практиці лікарів-оториноларингологів, хірургів, пульмонологів, терапевтів, педіатрів при гнійному отиті, синуситі, ларинготрахеїтах, пневмоніях, бронхітах, емфіземі легенів, кашлюку, бронхоектазах, абсцесах легені, муковісцидозі.

### **Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія;
- ▶ печінкова і ниркова недостатність.

## 1.2. АНТИБІОТИКИ РІЗНИХ ГРУП

### 1.2.1. Фосфоміцин

**Антимікробна активність.** Фосфоміцин (тогрівельна назва – монурал) має широкий спектр дії. Препарат впливає на багато грам(-) мікроорганізмів, включаючи ешерихії, протей, клебсієли; слабо – на псевдомонади, а також на грам(+) палички і коки (золотистий і епідермальний стафілокок, стрептококи, включаючи фекальний).

**Механізм дії.** Фосфоміцин (фосфономіцин) інгібує утворення мікробної стінки за рахунок пригнічення синтезу УДФ-М-ацетилмурамової кислоти, тобто його механізм дії відрізняється від такого у бета-лактамних антибіотиків. Фосфоміцин має також антиадгезивну активність. Фармакологічний ефект – бактерицидний.

**Фармакокінетика.** Фосфоміцин призначають всередину і вводять внутрішньовенно. Із ШКТ біозасвоєння препарату складає 60 %. Препарат треба застосовувати строго натщесерце (за 2 години до їди). Зв'язування з білками плазми крові менше 10 %. Фосфоміцин – низькомолекулярний препарат, який добре проникає в різні тканини і рідини, включаючи кісткову тканину і ЦНС. Час збереження терапевтичної концентрації в крові більше 6 годин; кратність призначення – 3–4 рази на день. Елімінація препарату здійснюється переважно нирками в незміненому і зміненому вигляді.  $T_{1/2}$  – 2,2 години.

Останнім часом у світовій практиці з'явився новий препарат – фосфоміцин трометамол. Він порівняно із звичним фосфоміцином краще всмоктується з ШКТ, піддається ентерогепатичній циркуляції і має триваліший період напіввиведення (4 години). Його призначають 1 раз на добу.

**Місце в антимікробній терапії.** Місце фосфоміцину в сучасній стратегії антибактеріальної терапії повністю не визначено. Препарат ефективний при гострих неускладнених інфекціях сечовидільних шляхів низького рівня – гострий і рецидивуючий цистит, сепсис, менінгіт, остеомієліт. При кишкових інфекціях його призначають всередину, курс лікування – 5–7 днів.

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів до фосфоміцину розвивається повільно. Не менш цінною властивістю препарату є відсутність перехресної резистентності з іншими антибактеріальними засобами.

**Взаємодія.** Фосфоміцин добре поєднується з пеніцилінами і цефалоспорином, а при сумісному застосуванні з аміноглікозидами спостерігається не тільки синергізм у протимікробній дії, але й зниження нефротоксичності останніх.

**Побічні ефекти.** Препарат малотоксичний, можуть з'явитися диспепсичні розлади (нудота, печія, діарея); шкірний висип, що зникає самостійно після відміни препарату; при парентеральному введенні – гіпернатріємія.

## 1.2.2. Ристоміцин

Ристоміцин – антимікробна речовина, що продукується *Proactinomyces fluctiveri* var. *Ristomycini*, групи поліциклічних антибіотиків.

**Антимікробна активність.** Препарат головним чином впливає на грам(+) коки (пневмококи, ентерококи, стафілококи, стрептококи), хоча діє і на грам(+) бактерії (коринебактерії, лістерії, клостридії). На грам(-) бактерії і коки не впливає.

**Механізм дії.** Ристоміцин (ристоцетин, спонтин) інгібує синтез мікробної стінки в момент мітозу. Фармакологічний ефект – бактерицидний.

**Місце в антимікробній терапії.** Ристоміцин слід призначати тільки при важких септичних захворюваннях, викликаних ентерококами, стафілококами, пневмококами і стрептококами у випадках, коли попереднє лікування іншими антибіотиками виявилось неефективним. Лікування може тривати від 5 до 20 днів.

**Фармакокінетика.** Ристоміцин вводять тільки внутрішньовенно. При прийомі всередину препарат не всмоктується і викликає різке подразнення слизової оболонки кишечника. При внутрішньом'язовій і підшкірній ін'єкціях виникають болісні інфільтрати і некроз тканини.

Препарат практично не зв'язується з білками плазми крові і майже повністю залишається у вільній формі. Він дуже добре проникає в лімфу, легені, нирки, селезінку; гірше – у плевральну і перитонеальну рідини, через гематоенцефалічний бар'єр.

Час збереження терапевтичної концентрації в крові – близько 12 годин; кратність призначення – 2 рази на день.

Екскреція ристоміцину здійснюється головним чином нирками в незміненому вигляді. Небезпека кумуляції препарату дуже велика при нирковій недостатності вже I ступеня. Накопичення препарату може відбуватися навіть при нормальній функції нирок. Із жовчю виводиться незначна частина введеної дози.

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів до ристоміцину розвивається повільно.

**Особливості застосування.** При призначенні ристоміцину необхідно дотримуватись таких умов: 1) строгий розрахунок дози на масу тіла і до-

тримання режиму дозування; 2) оцінка функціонального стану нирок до і в процесі лікування (визначення рівня ендogenous креатиніну в крові); 3) постійний гематологічний контроль (необхідно 1 раз на 2 дні робити загальний аналіз крові); 4) проведення аудіометрії до і під час лікування.

**Взаємодії.** Ристоміцин не можна комбінувати з іншими гемато-, ото- і нефротоксичними речовинами.

**Побічні ефекти.** Ристоміцин – високотоксичний препарат. Введення препарату, особливо в перші дні, може супроводжуватися ознобом і нудотою.

- ▶ При внутрішньовенному введенні виникає небезпека ущільнення стінок вен, тромбофлебіту, тому в кінці вливання рекомендують, не виймаючи голки, ввести 10–20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. При потраплянні препарату під шкіру виникають болісні інфільтрати.
- ▶ Досить часто виникають алергійні реакції. Для їх попередження рекомендують за 15–20 хвилин до початку вливання розчину ристоміцину внутрішньом'язово вводити протигістамінні препарати.
- ▶ Гематотоксичність: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія (іноді до агранулоцитозу). Рідше – еозинфілія і анемія.
- ▶ Ототоксичність (необоротне ураження слухового нерва).
- ▶ Нефротоксичність і рідше – гепатотоксичність.

### 1.2.3. Спектиноміцин

Спектиноміцин (**торгівельна назва – тробіцин**) за хімічною структурою відносять до аміноциклітолів, він має трициклічну структуру.

**Антимікробна активність.** Спектр дії – грамнегативні мікроорганізми, серед яких найбільшу чутливість проявляють збудники гонореї, зокрема гонококи, що продукують пеніциліназу.

Спектиноміцин не активний відносно збудників сифілісу і хламідіозу.

**Механізм дії.** Антибіотик, зв'язуючись із 30-S-субодиницею рибосом, порушує синтез білка в мікробній клітині. Фармакологічний ефект – бактеріостатичний. Препарат у концентраціях дещо більших, ніж МПК, може діяти на гонококи бактеріцидно.

**Фармакокінетика.** Спектиноміцин вводять внутрішньом'язово глибоко 1 раз (рідше 2 рази) в різні місця.  $C_{max}$  виникає через 2 години після введення препарату. Спектиноміцин виводиться нирками в основному у незміненому вигляді (80%), при цьому вміст його в сечі у 20–30 разів вищий, ніж у плазмі. Період напіввиведення з крові складає 1–3 години.

**Місце в антимікробній терапії.** Спектиноміцин використовують як альтернативний засіб для лікування гонококової інфекції (гострий уретрит і простатит; гострий цервіцит і проктит; лікування пацієнтів, що мали статеві контакти з хворими на гонорею) при резистентності гонококів до пеніцилінів та інших препаратів або при протипоказаннях до їх призначення (наприклад, гіперчутливість пацієнта до пеніцилінів).

При дисемінованій гонорейній інфекції проводять курсове лікування; тривалість терапії встановлюють індивідуально.

Спектиноміцин дуже рідко призначають для лікування дисемінованих гонорейних інфекцій (у цьому випадку показані цефалоспорины або інші препарати).

Спектиноміцин не застосовують при фарингеальній локалізації гонореї (оскільки він не створює високих концентрацій у слині), а також при супутньому сифілісі і хламідійній інфекції.

**Резистентність.** Вторинна резистентність до препарату всіх мікроорганізмів (крім гонококів) розвивається дуже швидко.

**Побічні ефекти.** Після одноразового введення можливі нудота, головний біль, запаморочення, безсоння, зменшення діурезу, лихоманка, озноб, шкірні висипання, рідко – анафілактоїдні реакції, болі в місці ін'єкції.

При курсовому застосуванні препарату спостерігається:

- ▶ зниження рівня гематокриту і гемоглобіну;
- ▶ підвищення рівня печінкових трансаміназ, лужної фосфатази і сечовини в крові;
- ▶ зниження кліренсу креатиніну.

#### 1.2.4. Мупіроцин

Мупіроцин (торгівельна назва – бактробан) – це виділена з культури *Pseudomonas fluorescens* і очищена псевдомонієва (монокарбохінова) кислота.

**Антимікробна активність.** Спектр дії – вузький, препарат впливає на метицилінрезистентні (*S. aureus* і *S. epidermidis*) і метицилінчутливі стафілококи, а також на стрептококи (зокрема, *Str. pyogenes* та ін.).

Важливо, що мупіроцин практично неактивний проти представників нормальної мікрофлори шкіри (мікрококів, коринебактерій і пропіонібактерій), які є природним захисним бар'єром макроорганізму.

**Механізм дії.** Препарат має унікальну хімічну будову і механізм дії, які від-

різняють його від усієї решти відомих антимікробних речовин. Він містить бічний ланцюг з короткої жирної кислоти, сполучений ефірним зв'язком з монієвою кислотою. Термінальна частина молекули монієвої кислоти має велику структурну схожість з амінокислотою ізoleyцином. Зв'язуючись з ферментом ізoleyцил-тРНК-синтезазою (IC), мупіроцин блокує утворення з відповідної амінокислоти і тРНК комплексу ізoleyцил-тРНК.

Мупіроцин має бактеріостатичну дію при низьких концентраціях, близьких до МПК. Бактерицидний ефект розвивається при місцевому застосуванні протягом 24–36 годин, в результаті створення дуже високих концентрацій (20 000 мг/л) антибіотика.

**Фармакокінетика.** Мупіроцин у вигляді мазі застосовують тільки місцево: наносять на шкіру або призначають інтраназально. Препарат не має запаху і не залишає плям на одязі, легко наноситься і змивається при необхідності; його активність не зменшується при контакті з виділеннями з носа і збільшується при зниженні рН середовища, що є безперечною перевагою при лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин (враховуючи низькі значення рН шкіри). Мупіроцин практично не абсорбується з поверхні непошкодженого шкірного покриву, проте ступінь його всмоктування може збільшуватися за наявності пошкоджень. Препарат добре проникає в поверхневі шари шкіри, де тривало і стабільно зберігається. Його метаболізм у шкірному покриві з утворенням монієвої кислоти (яка не має антибактеріальної активності) складає менше 3 %.

**Місце в антимікробній терапії.** Первинні інфекції шкіри (імпетиго, фолікуліт, фурункульоз, ектима). Повторно інфікована екзема, псоріатичні ураження, опіки, рани і виразки. Стафілококове носійство в лікарнях, включаючи метицилінрезистентні штами. Стафілокок, що міститься в носових пазухах і на шкірі пацієнта або медперсоналу, може стати причиною інфікування хірургічних ран, рецидиву стафілококового фурункульозу. Тривалість лікування – 5–7 днів.

Після інтраназального введення препарату необхідно м'яко масажувати крила носа протягом як мінімум 1 хвилини або доти, поки відчувається препарат. Це забезпечить максимальне проникнення антибіотика до задньої стінки глотки.

Профілактика катетер-асоційованих інфекцій (обробка шкіри навколо катетерів).

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів до мупіроцину розвивається рідко.

За рівнем стійкості до антибіотика виділяють дві популяції стафілококів:

з низьким і високим рівнем резистентності.

Низький рівень резистентності виникає в результаті мутацій. Вона носить стабільний характер і не передається іншим штамам. Не виключається можливість існування інших механізмів резистентності, проте до теперішнього часу не описана ферментативна інактивація мупіроцину.

Високий рівень резистентності обумовлений передачею спеціального гена (він одержав назву тирА), локалізованого на плазміді, від невідомого джерела. Можливо, такою екологічною нішею є хронічні виразки, колонізовані *Ps. fluorescens* або іншими псевдомонадами, які продукують мупіроциноподібні речовини.

Перехресної стійкості мупіроцину з іншими антимікробними препаратами не виникає, що, мабуть, обумовлено механізмом його дії.

**Побічні ефекти.** Рідко – алергійні реакції (свербіння, висип); відчуття печії в місці нанесення мазі; нефротоксичність (виникає при використанні мазі на поліетиленгліколевій основі у пацієнтів з обширними відкритими пошкодженнями шкіри або при опіках).

### 1.2.5. Бацитрацин

**Антимікробна активність.** Спектр дії – вузький; препарат діє переважно на грампозитивну мікрофлору. До нього чутливі коки, кластридії, гемофільні палички.

**Механізм дії.** Бацитрацин – це поліпептидний антибіотик, що порушує синтез мікробної стінки під час мітозу. Фармакологічний ефект – бактерицидний.

**Фармакокінетика.** Бацитрацин призначають тільки зовнішньо, оскільки при інших шляхах введення препарат високотоксичний.

Препарат у вигляді мазі на “кінчику ножа” наносять на заздалегідь вимиту ділянку ураження 1–3 рази на добу. Можна накласти стерильний бинт. Тривалість лікування – не більше 1 тижня.

**Місце в антимікробній терапії.** Інфекційно-запальні захворювання шкіри при порізах, подряпинах і опіках.

Мазь слід наносити тільки на обмежені поверхні шкіри. Не можна допускати потрапляння бацитрацину в очі.

Бацитрацин входить до складу комбінованих препаратів для зовнішнього застосування, зокрема з неоміцином (торгівельна назва такого комбінованого засобу – баноцин).

**Побічні ефекти.** Місцеві алергійні реакції.



## 1.2.6. Граміцидин

**Антимікробна активність.** Препарат активний відносно стрептококів, стафілококів, пневмококів і анаеробів.

**Механізм дії.** Антибіотик порушує структуру і функцію цитоплазматичних мембран. Фармакологічний ефект – бактерицидний.

**Фармакокінетика.** Граміцидин призначають тільки місцево або зовнішньо. Препарат застосовують у вигляді пасти, розчинів і защічних таблеток.

**Місце в антимікробній терапії.** Гнійні рани шкіри (пролежні, виразки, флегмона, карбункули, фурункули); поверхневі бактерійні інфекції очей, що супроводжуються вираженим запаленням; гострий і хронічний зовнішній отит; інфекційні процеси в порожнині рота і глотки (ангіна, фарингіт, стоматит і ін.).

**Побічні ефекти** Алергійні реакції. При потрапленні препарату в кров виникає гемоліз еритроцитів і флебіти.

## 1.2.7. Фузидини

Клас фузидинів представлений фузидієвою кислотою та її солями – натрієвою і діетаноламіною.

Фузидієва кислота, продукована грибом *Fusidium coccineum*, запропонована для клінічного використання в 1962 р. Проте за останні роки її значення в терапії інфекцій стафілококової етіології стало зростати, оскільки вона ефективна відносно більшості полірезистентних штамів золотистого й епідермального стафілококів.

**Антимікробна активність.** Фузидієва кислота активна переважно відносно грампозитивних бактерій, у першу чергу стафілококів і стрептококів, зокрема стійких до оксациліну/метициліну і пеніциліну.

**Механізм дії.** Фузидієва кислота інгібує в мікробній клітині синтез білка на рівні рибосом. ЛЗ взаємодіє з так званим чинником елонгації мікробної клітини, що необхідний для процесу транслокації на рибосомі при утворенні пептидних зв'язків. Фузидієва кислота не порушує синтез білка в клітинах еукаріотів, оскільки вони мають інші типи чинників елонгації, не чутливі до дії фузидієвої кислоти.

Фузидієва кислота відноситься до ЛЗ з бактеріостатичним типом дії, у високих дозах проявляє бактерицидний ефект відносно найчутливіших мікроорганізмів.

**Фармакокінетика.** Натрієва сіль призначена для прийому всередину. Біодоступність – 90 %. При одночасному прийомі з їжею всмоктуваність сповільнюється, проте на ступінь біодоступності це не впливає. Діетиламінову сіль розводять у цитратно-фосфатному буфері і вводять тільки внутрішньовенно. *При внутрішньом'язовому введенні виникає некроз тканини!*

Добре проникає до органів і тканин: у гнійне відокремлюване, в синовіальну рідину, в кісткову тканину, в підшкірно-жирову клітковину, бронхолегеневу тканину, міокард, бронхіальний секрет. ЛЗ проникає в терапевтичних концентраціях через мозкові оболонки тільки при запальних процесах у тканинах мозку. Фузидієва кислота проходить плацентарний бар'єр, проникає в грудне молоко.

Період напіввиведення складає 9–16 годин, при повторних введеннях кожні 8 годин можливий кумулятивний ефект з підвищенням концентрації ЛЗ в крові.

Фузидієва кислота біотрансформується в печінці. Частина метаболітів має антимікробну дію. Виведення переважно з жовчю.

**Місце в антимікробній терапії.** Фузидієву кислоту застосовують для лікування гнійно-запальних процесів різної локалізації, викликаних у першу чергу грампозитивною коковою флорою. Ефективність лікування при системному застосуванні стафілококових інфекцій складає 90 % і більше, при стрептококових – 75–85 %. Наявність парентеральної і пероральної лікарських форм дозволяє проводити ступінчасту терапію.

Важливим у застосуванні фузидієвої кислоти є можливість лікування інфекцій кісток і суглобів, а також використання при вторинному інфікуванні протезів і засобів остеосинтезу. Одержані позитивні результати застосування фузидієвої кислоти в поєднанні з антистафілококовими пеніцилінами при стафілококовому ендокардиті.

При важких інфекціях, викликаних оксацилін/метицилінорезистентними стафілококами, фузидієву кислоту рекомендують комбінувати з рифампіцином, ципрофлоксацином або ванкоміцином.

Застосування фузидієвої кислоти в комбінованій терапії інфекцій у пацієнтів з муковісцидозом знижує частоту розвитку резистентних штамів стафілококів і частоту рецидивів.

Висока активність відносно клостридій є показанням для використання фузидієвої кислоти при псевдомембранозному коліті і *C. difficile*-асоційованій діареї. Фузидієву кислоту розглядають як альтернативний ЛЗ, хоча, за даними літератури, при цих захворюваннях за ефективністю вона порівнянна з метронідазолом або ванкоміцином.

При порушенні функції виділення нирок, коли протипоказане застосування ряду антимікробних ЛЗ, можливе застосування фузидієвої кислоти.

Місцеві лікарські форми (мазеві форми фузидієвої кислоти з гормональними ЛЗ – гідрокортизоном або бетаметазоном валеріатом) рекомендуються в дерматологічній практиці при різних формах дерматозів, ускладнених вторинною бактерійною інфекцією: при atopічному дерматиті, монетоподібній і застійній екземі, контактному, алергічному або себорейному дерматиті, простому хронічному лишайі, червоному дискоїдному вовчаку. Ці лікарські форми не призначені для лікування первинних бактерійних, мікотичних або вірусних уражень шкіри.

**Резистентність.** Резистентність бактерій до фузидієвої кислоти розвивається досить рідко і повільно і, незважаючи на тривале використання цього ЛЗ, не збільшується і не має великого клінічного значення. Вона виникає в результаті зміни структури чинника елонгації, зниження проникності клітинної стінки бактерій, в результаті ферментативної інактивації фузидієвої кислоти деякими типами хлорамфеніколацетилтрансфераз або ферментом естеразою.

Серед чутливих і стійких до метициліну стафілококів штами, резистентні до фузидієвої кислоти, реєструються в різних країнах у межах 1–6 %. Висока чутливість полірезистентних штамів стафілококів до фузидієвої кислоти є важливою для клініки властивістю. При лікуванні важких інфекцій рекомендується комбінування з іншими ЛЗ, активними відносно збудника інфекції (зокрема, з  $\beta$ -лактамами).

**Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість до фузидієвої кислоти і допоміжних компонентів у лікарській формі;
- ▶ облітеруючі захворювання судин (для внутрішньовенного введення);
- ▶ внутрішньом'язове введення.

Для лікарських форм фузидієвої кислоти з гормональними ЛЗ:

- ▶ первинні бактерійні, мікотичні або вірусні ураження шкіри;
- ▶ періоральний дерматит;
- ▶ туберкульоз шкіри;
- ▶ шкірні прояви сифілісу;
- ▶ рожеві вугри;
- ▶ підвищена чутливість до компонентів лікарської форми.

**Особливості застосування.** Алергія перехресна на всі ЛЗ фузидієвої кислоти. Не рекомендується застосовувати фузидієву кислоту у пацієнтів із

захворюваннями печінки (гострий гепатит, хронічна або важка печінкова недостатність).

ЛЗ не має тератогенної й ембріотоксичної дії. Не слід призначати фузидієву кислоту в третьому триместрі вагітності через ризик розвитку ядерної жовтяниці у новонароджених у зв'язку з високим ступенем зв'язування цього ЛЗ з білками плазми.

Фузидієва кислота проникає в грудне молоко в низьких концентраціях. Слід враховувати ризик розвитку ядерної жовтяниці у недоношених новонароджених і дітей першого місяця життя. Для системної дії за показаннями необхідно призначати ЛЗ тільки при відсутності альтернативи. Абсолютних протипоказань до застосування в період грудного вигодовування немає.

Не застосовувати у недоношених, новонароджених і дітей першого місяця життя у зв'язку з ризиком розвитку ядерної жовтяниці, а також у дітей з жовтяницею і ацидозом.

### **Взаємодії**

Небажані поєднання:

- ▶ антациди – уповільнення всмоктування фузидієвої кислоти;
- ▶ холестерамін – зниження концентрації фузидієвої кислоти в крові.

Розчини для інфузій, що містять фузидієву кислоту, несумісні з канаміцином, гентаміцином, ванкоміцином, карбеніциліном, з розчинами амінокислот, кровозамінних і кальційвмісних ЛЗ. При рН нижче 7,4 в інфузійних розчинах можливе випадання фузидієвої кислоти в осад.

Взаємодія її з різними антибактеріальними ЛЗ вивчена недостатньо і дані неоднозначні. Фузидієва кислота при комбінованій антимікробній терапії, як правило, добре поєднується з більшістю антимікробних ЛЗ, зокрема, з пеніцилінами, стійкими до  $\beta$ -лактамаз, з цефалоспоринами, еритроміцином, рифампіцином, лінкоміцином (відмічена синергічна дія або адитивний ефект).

Разом з тим, відносно ряду штамів можливий антагонізм або відсутність взаємодії при поєднанні з рифампіцином і деякими  $\beta$ -лактамами.

Глікопептиди в більшості спостережень є антагоністами фузидієвої кислоти. Антагоністичний ефект відмічений при поєднанні цього ЛЗ з фторхінолонами.

Холестирамін може зв'язувати фузидієву кислоту так само, як зв'язує жовчні кислоти. При системній дії це знижує концентрацію фузидієвої кислоти і, відповідно, терапевтичний ефект. Антациди знижують всмоктуван-

ня фузидієвої кислоти, тому необхідно дотримувати двогодинні інтервали між прийомами фузидієвої кислоти і антацидних ЛЗ.

**Побічні ефекти.** Фузидієва кислота, як правило, добре переноситься. Частота ПЕ при системному застосуванні – в межах 10–20 %. Реакції найчастіше спостерігаються з боку ШКТ, носять легкий або помірний характер. Відзначено дозозалежний ефект у розвитку ПЕ. Важкі реакції, що вимагають відміни ЛЗ, рідкісні.

**ШКТ:** нудота, тяжкість в епігастральній ділянці, біль у животі, діарея, блювота.

**Печінка:** підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в крові, холестаза, жовтяниця; у ряді випадків відзначається транзиторна жовтяниця після внутрішньовенного введення високих доз фузидієвої кислоти. Реакції з боку печінки, як правило, носять транзиторний характер.

**Алергічні реакції:** шкірні висипи, еозинофілія.

Дуже рідкісні побічні реакції: гранулоцитопенія і тромбоцитопенія (як правило, транзиторні); після внутрішньовенного введення – спазм венозних судин, тромбоз, гемоліз. Для попередження розвитку цих ускладнень вводять ЛЗ в/в тільки за умови попереднього розведення в буферному розчині з рН 7,5, який додається в комплекті з порошком; інфузія повільна протягом 2–4 годин у велику вену з хорошим кровотоком.

При передозуванні різко виражені небажані реакції, зокрема рідкісні. Лікування симптоматичне, діаліз неефективний.

## 1.2.8. Фузафунгін

Продукується спеціальним штамом грибів *Fusarium lateritium* WR. За хімічною будовою відноситься до пептидів. Випускають препарат у вигляді аерозолу для інгаляцій (**торгівельна назва – біопарокс**).

**Спектр дії.** Стрептококи групи А, пневмококи, стафілококи, деякі штамми нейсерій, деякі анаероби, мікоплазми, а також грибки роду *Candida*.

**Механізм дії.** Препарат має антибактеріальну і протизапальну активність.

**Фармакокінетика.** Фузафунгін – аерозоль у вигляді мікрочастинок, які проникають у найбільш віддалені і важкодоступні відділи дихальних шляхів (синуси, бронхіоли). Призначають по 1 сеансу через 4 години. Кожен сеанс включає 4 інгаляції через рот і/або 4 інгаляції через кожний носовий хід. На початку лікування або у разі вираженої патології доза може бути

збільшена до 6 інгаляцій у кожний сеанс. Тривалість курсу лікування обмежується 10 днями.

**Місце в антимікробній терапії.** Місцеве лікування запальних та інфекційних захворювань носоглотки і дихальних шляхів (синусити, риніти, фарингіти, тонзиліти, ларингіт, трахеїти, бронхіти).

**Небажані ефекти.** Подразнення щічно-глоткової ділянки, чхання.

## 1.2.9. Даптоміцин

Даптоміцин (торгівельна назва – кубіцин) є представником нового класу антибіотиків – **ліпопептидів**.

**Механізм дії препарату** унікальний – він полягає у кальційзалежному порушенні трансмембранного потенціалу клітини як у фазі росту, так і в стаціонарній фазі; це веде до втрати клітиною йонів калію, що, у свою чергу, порушує біосинтез ДНК, РНК, білка. Даптоміцин спричинює швидкий бактерицидний ефект щодо грампозитивних збудників. Активність залежить від максимальної концентрації, препарат має виражений постантибіотичний ефект, що дозволяє його застосовувати один раз на добу.

**Протимікробна активність.** Даптоміцин є активним проти *S. aureus*, включаючи штами, *резистентні до метициліну, ванкоміцину, лінезоліду, S. haemolyticus*, коагулазонегативних стафілококів, *S. agalactiae, S. dysgalactiae, S. pyogenes*, стрептококи групи G, *C. perfringens, Peptostreptococcus spp.* Недостатньо доказів щодо можливої клінічної ефективності даптоміцину проти інфекцій, викликаних ентерококами, в тому числі *E. faecalis* та *E. faecium*.

**Показання** Лікування бактеріємії, спричиненої *S. aureus*, у т.ч. MRSA, VRSA, LinRSA, а також правобічні інфекційні ендокардити, що виникають переважно у ін'єкційних наркоманів. Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин. Даптоміцин активний тільки проти грампозитивних бактерій. При лікуванні захворювань, спричинених змішаними інфекціями, даптоміцин слід призначати у складі комбінованої терапії.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до даптоміцину або до допоміжних речовин. Дитячий вік до 18 років. Не застосовується для лікування пневмонії (клінічне вивчення показало, що даптоміцин **не є ефективним у лікуванні пневмоній** у зв'язку із тим, що він зв'язується сурфактантом легень, який його інактивує).

Препарат вводиться тільки довенно.

**Побічна дія.** Найчастішими побічними ефектами при використанні дап-

томіцину виявились грибкові інфекції, інфекції сечовивідного тракту, кандидозні інфекції, анемія, тривожність, безсоння, запаморочення, головний біль, артеріальна гіпертензія і гіпотензія, гастроінтестинальний та абдомінальний біль, нудота, блювання, закреп, діарея, метеоризм, здуття і відчуття розпирання в животі, зміни рівнів печінкових ферментів (підвищення рівня АлАТ, АсАТ або ЛФ), висипка, свербіж, біль у кінцівках, підвищений рівень КФК плазми крові, астенія. Менш частими, але більш серйозними, є небажані реакції, що включають реакції гіперчутливості, еозинофільну пневмонію, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS), ангіоневротичний набряк і рабдоміоліз.

### 1.3. СИНТЕТИЧНІ ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ

Дані препарати одержують хімічним шляхом. До них відносять: сульфаніламід, хінолони та фторхінолони, похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну, нітрофурану, нітроімідазоли та ін.

#### 1.3.1. Сульфаніламідні препарати

Сульфаніламідні були першими хіміотерапевтичними антибактеріальними засобами широкого спектра дії, які знайшли застосування в практичній медицині понад 60 років тому. Хімічно вони є похідними сульфаніламіду (аміду сульфанілової кислоти).

Нині у зв'язку з розробкою нових, ефективніших і безпечніших антимікробних ЛЗ, а також високим рівнем резистентності до сульфаніламідів, їх клінічне значення знизилося. Проте дотепер ЛЗ цієї групи застосовують при деяких бактерійних і протозойних інфекціях. До переваг сульфаніламідів відносяться економічна доступність і стабільність при зберіганні.

##### *Класифікація*

Сульфаніламідні можуть бути представлені такими групами:

► Сульфаніламідні для системного (резорбтивного) застосування (добре всмоктуються з ШКТ):

а) короткої дії: сульфадимезин, етазол, сульфатіазол (норсульфазол);

б) середньої тривалості дії: сульфазин; сульфаметоксазол;

в) тривалої дії: сульфапіридазин, сульфадиметоксин, сульфамонеметоксин;

г) надтривалої дії: сульфален.

*Примітка.* У даний час в клінічній практиці найбільш доцільне застосування ЛЗ трива-

лої і надтривалой дії. В Україні наразі зареєстрованими із цих груп є тільки препарати сульфадиметоксину. А також широко використовуються ЛЗ покращеної фармакокінетики з середньою тривалістю дії – це комбінації препарату.

- ▶ Сульфаніламід для місцевого застосування (при гнійних бактерійних інфекціях шкіри і слизових оболонок): сульфацил-натрій, сульфатіазолу срібна сіль, сульфаніламід (стрептоцид), сульфадиметоксин, сульфадіазин срібла, норсульфазол (сульфатіазол).
- ▶ Сульфаніламід, що погано всмоктуються з кишечника (при гострих бактерійних кишкових інфекціях): фталілсульфатіазол (фталазол).
- ▶ Салазосульфаніламід: салазосульфапіридин, салазопіридазин. Застосовуються при неспецифічному виразковому коліті і ревматоїдному артриті, оскільки в результаті їх метаболізму в організмі вивільняється сульфаніламідний компонент з антимікробною активністю.

З метою підвищення активності сульфаніламідів розроблено комбіновані ЛЗ, які включають діамінопіримідини, зокрема, триметоприм.

**Антимікробна активність.** Сульфаніламіді мають широкий антимікробний спектр дії. Більшість сульфаніламідів впливає на грамнегативні ентеробактерії (ешерихії, сальмонели, шигели, клебсієли), грампозитивні коки (окрім ентерококів і *S. viridans*) і нейсерії. Сульфапіридазин і сульфамонетоксин додатково діють на хламідії, токсоплазми, протей, нокардії і плазмодії малярії.

**Механізм дії.** Сульфаніламіді включаються в структуру дигідрофолієвої кислоти, яку синтезують багато мікроорганізмів. У тканинах людини цього не відбувається, оскільки ці тканини утилізують вже готову дигідрофолієву кислоту, чим, напевно, і пояснюється вибірковість протимікробної дії сульфаніламідів. Завдяки хімічній схожості з параамінобензойною кислотою (ПАБК), сульфаніламіді перешкоджають її включенню в дигідрофолієву кислоту. Крім того, вони конкурентно пригнічують дигідроптероатсинтетазу. Порушення синтезу дигідрофолієвої кислоти зменшує утворення з неї тетрагідрофолієвої кислоти, що необхідна для синтезу пуринових і піримідинових основ. В результаті пригнічується синтез нуклеїнових кислот, гальмуються ріст і розмноження мікроорганізмів (бактеріостатичний ефект).

Надлишок ПАБК і структурно схожі з нею сполуки і біосубстрати, що містять ПАБК або вивільняють її в процесі гідролізу в організмі (новокаїн, метіонін, пептон, пуринові і піримідинові основи, фолієва кислота, продукти розпаду білка, гнійне відокремлюване), є антагоністами сульфаніламідів і у відповідних концентраціях здатні, у свою чергу, інгібувати активність сульфані-



ламідів.

Деякі сульфаніламіді (наприклад, сульфамонетоксин) можуть частково інгібувати і редуктазу тетрагідрофолієвої кислоти, що підвищує їх антимікробну активність.

Механізм дії срібних солей сульфаніламідів пов'язаний, у першу чергу, з дією іонів срібла, які вивільняються в процесі дисоціації срібної солі в равновому відокремлюваному. Іони срібла при місцевому застосуванні мають пряму бактерицидну дію. Гнійне відокремлюване не знижує активності срібних солей сульфаніламідів.

**Фармакокінетика.** Сульфаніламіді системної дії добре всмоктуються при прийомі всередину (біодоступність у межах 70–100 %), мають великий об'єм розподілу, добре проникають у тканини, біологічні рідини і в клітини макроорганізму, забезпечуючи концентрації, близькі або вищі сироваткових, проходять через гістогематичні бар'єри (гематоенцефалічний, плацентарний).

Сульфаніламіді різною мірою зв'язуються білками плазми, іноді до 80–90 % і більше.

Всі сульфаніламіді біотрансформуються в печінці з утворенням неактивних метаболітів – в основному ацетилових похідних або глюкуронідів (сполуки з глюкуроною кислотою). Залежно від швидкості ацетилювання сульфаніламідів пацієнти поділяються на швидкі і повільні ацетилятори.

Препарати системної дії виводяться в основному шляхом ниркової екскреції, частково – з жовчю і фекаліями.

Сульфаніламіді системної дії розрізняються за тривалістю циркуляції в організмі, яка визначається величиною реабсорбції препаратів у ниркових каналцях.

За швидкістю виведення розрізняють чотири групи сульфаніламідів:

- ▶ 1: ЛЗ короткої дії – практично не піддаються зворотному всмоктуванню,  $T_{1/2}$  в крові складає менше 10 годин. Частота прийому – 4–6 разів на добу;
- ▶ 2: ЛЗ середньої тривалості дії – реабсорбуються приблизно на 50 %,  $T_{1/2}$  в крові – 10–24 години. Частота прийому – 2 рази на добу (за спеціальними показаннями – 3–4 рази на добу);
- ▶ 3: ЛЗ тривалої дії – реабсорбуються в ще більшому ступені,  $T_{1/2}$  в крові – 24–48 години. Частота прийому – 1 (іноді 2) раз на добу;
- ▶ 4: ЛЗ надтривалої дії – реабсорбуються на 90 % і більше,  $T_{1/2}$  в крові – 65–120 (іноді до 200) годин. Частота прийому – 1 раз на добу або 1 раз на тиждень.

Групи 2, 3, 4 – депо-сульфаніламідів. У кожній з них є препарати як системної, так і місцевої дії. Подовжена дія депо-сульфаніламідів не пов'язана з введенням в лікарську форму якого-небудь депонуючого компонента – розчинні форми ЛЗ для парентерального введення в цьому відношенні не відрізняються від нерозчинних, вводяться перорально.

При використанні препаратів тривалої дії в організмі створюються стабільні концентрації речовини. Це є безперечною перевагою препаратів при антибактеріальній терапії. Проте, якщо виникають ПЕ, тривала дія виконує негативну роль, оскільки при вимушеній відміні препарату повинно пройти кілька днів, перш ніж закінчиться його дія.

Всі сульфаніламідів (найбільшою мірою – короткої і середньої тривалості дії) піддаються ацетилюванню в слизовій оболонці ШКТ, печінці і нирках. В результаті утворюються метаболіти (ацетилові похідні), які в кислому середовищі кристалізуються і випадають в осад, подразнюючи слизову оболонку кишечника і ушкоджуючи епітелій каналців нирок, що може призвести до вираженої кристалурії або некрозу каналців. Для зменшення кристалізації метаболітів дані ЛЗ слід запивати лужним питтям.

Крім того, всі сульфаніламідів (найбільшою мірою – тривалої і надтривалої дії) піддаються процесу глюкуронідації в печінці, що може порушувати глюкуронідацію інших ліків і ендогенних речовин (наприклад, білірубін).

Екскреція сульфаніламідів короткої і середньої тривалості дії в незмінній і ацетилованій формі здійснюється головним чином нирками за рахунок клубочкової фільтрації. При кліренсі ендогенного креатиніну менше 20 мл/хв ці ЛЗ застосовувати не можна. Сульфаніламідів тривалої і надтривалої дії майже повністю реабсорбуються в нирках, що є основною причиною їх тривалого знаходження в плазмі крові. Екскреція сульфаніламідів тривалої і надтривалої дії здійснюється головним чином печінкою, в значно меншій мірі – нирками. При цьому сульфален, сульфапіридазин і сульфадиметоксин у досить великій концентрації знаходяться в жовчі в активному стані.

Слід враховувати, що концентрація сульфапіридазину і сульфадиметоксину в спинномозковій рідині невелика (5–10 % від концентрації в плазмі крові). Цим вони відрізняються від сульфаніламідів нетривалої дії, які накопичуються в лікворі у досить великих кількостях (50–80 % від концентрації в плазмі).

Основною відмінністю сульфаніламідів, що діють у просвіті кишечника, є їх погана всмоктуваність із ШКТ, тому в просвіті кишечника створюються високі їх концентрації. Найчастіше використовують фталілсульфатіазол. Із кишечника препарат всмоктується в незначному ступені. У сечі виявляєть-

ся лише 5 % від введеної речовини. Протимікробна дія цього ЛЗ розвивається після відщеплювання фталевої кислоти і вивільнення аміногрупи. В результаті діє норсульфазол, що виділяється при цьому.

### **Місце в антимікробній терапії**

**Сульфаніламіді для резорбтивної дії.** За протимікробною активністю сульфаніламіді значно поступаються антибіотикам, тому сфера їх застосування досить обмежена. Їх призначають головним чином при непереносимості антибіотиків або розвитку звикання до них. Нерідко сульфаніламіді комбінують з деякими антибіотиками. Депо-сульфаніламіді зручні для застосування (1–2 рази на добу, в низьких дозах) і можуть використовуватися при легких або середньоважких формах бактерійних захворювань практично при будь-якій локалізації інфекції.

Сульфаніламіді для резорбтивної дії застосовують за наявності задокументованої чутливості до цих препаратів, а також часто за відсутності ефекту від інших груп ЛЗ. Емпіричне використання їх є вкрай рідким через високу частоту резистентності основних збудників захворювань респіраторного тракту, травного каналу, сечовивідних шляхів. Отже, показаннями для цієї підгрупи ЛЗ є:

- ▶ інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (у тому числі викликана *Pneumocystis carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, викликаних бета-гемолітичними стрептококами групи А), синусити, отити;
- ▶ інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий та хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит;
- ▶ інфекції шлунково-кишкового тракту, у тому числі черевний тиф і паратиф, включаючи випадки стійкого носійства; бактеріальна дизентерія, холера (у доповнення до відновлення рідини й електролітів);
- ▶ інфекції шкіри і м'яких тканин: піодермія, фурункульоз, абсцеси та інфіковані рани;
- ▶ інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, гострий бруцельоз, септицемія, викликана чутливими збудниками, тощо.

Препарати тривалої дії найдоцільніше використовувати при хронічних інфекціях і для профілактики інфекцій (наприклад, у післяопераційному періоді).

Сульфаніламіді надтривалої дії застосовують при неспецифічному виразковому коліті, хворобі Крона (сульфасалазин, салазодиметоксин, сала-

зопіридазин), а також при ревматоїдному артриті.

**Сульфаніаміди, що діють у кишечнику.** Застосовують фталілсульфатіазол при лікуванні кишкових інфекцій – бацилярної дизентерії, ентероколіту, коліту, для профілактики кишкової інфекції в післяопераційному періоді. Враховуючи, що мікроорганізми при цих захворюваннях локалізуються не тільки в просвіті, але і в стінці кишечника, фталілсульфатіазол доцільно поєднувати з сульфаніамідами, що добре всмоктуються. Часто фталілсульфатіазол комбінують з антибіотиками (наприклад, з тетрацикліном). Переноситься фталілсульфатіазол добре. Токсичність у нього низька. Застосування фталілсульфатіазолу бажано поєднувати з вітамінами групи В. Це доцільно у зв'язку з пригніченням фталілсульфатіазолом росту і розмноження кишкової палички, яка бере участь у синтезі цих вітамінів.

Для лікування кишкових інфекцій використовують і ряд інших препаратів, зокрема, комбінації сульфаметоксазолу.

**Сульфаніаміди для місцевого застосування.** Місцево сульфаніаміди застосовують для лікування і профілактики інфекцій очей. З цією метою найчастіше використовують розчинний у воді сульфацил-натрій. Він достатньо ефективний і не має подразливої дії. Його застосовують для лікування і профілактики гонорейного ураження очей у новонароджених і дорослих, при кон'юнктивіті, блефариті, виразках рогівки тощо.

Сульфаніаміди можуть бути використані при рановій інфекції (зазвичай, шляхом припудрювання ран). При цьому слід враховувати, що при наявності гною, ранового відокремлюваного, некротичних мас, що містять великі кількості параамінобензойної кислоти, сульфаніаміди мало- або зовсім неефективні. Їх слід застосовувати тільки після первинної обробки рани або в умовах "чистої" рани.

Препарати срібних солей сульфаніамідів (сульфатіазол срібла, сульфадіазин срібла) високоефективні при місцевому застосуванні і показані для лікування інфікованих опіків, пролежнів, виразок, поверхневих ран зі слабкою ексудацією, а також для профілактики розвитку інфекційних ускладнень при таких патологічних станах.

Стрептоцид, норсульфазол (сульфатіазол), сульфадиметоксин входять до комбінованих місцевих (інгаляційних) засобів для лікування застуди, болю в горлі, запальних захворювань ротової порожнини, носоглотки.

**Комбіновані препарати сульфаніамідів з триметопримом.** Представляє інтерес поєднання сульфаніамідів з препаратами, які, пригнічуючи дигідрофолатредуктазу, блокують перехід дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву. До таких речовин відноситься триметоприм.

Пригнічуюча дія подібної комбінації, що виявляється на двох різних етапах біосинтезу прекурсорів нуклеїнових кислот, істотно підвищує протимікробну активність: ефект стає бактерицидним.

Випускається препарат ко-тримоксазол (бісептол, бактрим), що містить триметоприм і сульфаметоксазол. Він має високу антибактеріальну активність. Чинить бактерицидну дію. Добре всмоктується з ШКТ.  $C_{\max}$  визначається через 3 години. Тривалість ефекту 6–8 годин. Виділяються обидва компоненти бактриму в основному нирками.

**Резистентність.** У чутливих мікроорганізмів швидко розвивається резистентність до сульфаніламідів. Це пов'язано зі зниженням чутливості до сульфаніламідів ферментних систем бактерій, що каталізують синтез дигідрофолієвої кислоти; з надмірною продукцією ПАБК або ферменту, що утилізує ПАБК у процесі синтезу фолатів; з порушенням транспортних систем клітинної стінки бактерій, включаючи зниження проникності клітинної стінки для сульфаніламідів або феномен викиду.

Швидкість розповсюдження стійких до сульфаніламідів клінічних штамів пов'язана з механізмом плазмідної передачі резистентності.

**Протипоказання:** гіперчутливість; захворювання кровотворної системи; порушення функції нирок, печінки; захворювання щитоподібної залози; вагітність, годування груддю; ранній дитячий вік (до 3 міс).

**Особливості застосування.** ЛЗ проходять плацентарний бар'єр. Всі сульфаніламіди не рекомендуються для застосування у вагітних; на пізніх термінах вагітності можуть викликати у плода ядерну жовтяницю, тому не рекомендується їх застосування і під час пологів.

Сульфаніламіди добре проникають в грудне молоко і можуть викликати у дітей раннього віку ядерну жовтяницю, а в разі дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – гемолітичну анемію. При застосуванні сульфаніламідів грудне вигодовування слід припинити.

Дані ЛЗ протипоказані дітям до 3 міс. Ризик побічних реакцій у новонароджених і дітей раннього віку пов'язаний з витісненням із зв'язування з білками плазми білірубину, який може викликати ядерну жовтяницю. Ризик ядерної жовтяниці у новонароджених пояснюється ще й тим, що концентрація ЛЗ в крові може бути підвищена, оскільки ферментні системи печінки ще не повністю сформовані.

У пацієнтів літнього віку необхідно враховувати функціональну недостатність нирок і печінки, що може підвищити ризик побічних реакцій, особливо шкірних і гематологічних.

При порушенні функції нирок сповільнюється виведення не тільки початкового сульфаніламідного препарату, але й його метаболітів, підвищується ризик побічних реакцій, можливий розвиток інтерстиційного нефриту і некрозу ниркових каналців. При сечокам'яній хворобі підвищується ризик розвитку кристалурії. Нефротоксичність може виявитися при використанні сульфаніламідів короткої тривалості дії.

При порушенні функції печінки порушується метаболізм сульфаніламідів, що може призвести до підвищення концентрації ЛЗ в крові і до побічних реакцій, пов'язаних з передозуванням депо-сульфаніламідів.

Алергія до сульфаніламідів носить перехресний характер у межах даного класу речовин і споріднених за структурою ЛЗ – фуросеміду, тіазидних діуретиків, інгібіторів карбоангідрази, похідних сульфонілсечовини. До групи ризику входять також пацієнти з різними алергійними реакціями в анамнезі.

У дітей першого року життя можливий розвиток метгемоглобінемії. При цьому ускладненні знижується киснева ємність крові (виникають гіпоксія, метаболічний ацидоз). Метгемоглобінемія і гемолітична анемія можуть виникнути у пацієнтів з природженими формами ензимопатій (дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), особливо при одночасному прийомі сульфаніламідів з деякими іншими препаратами – парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою, фурадоніном, вікасолем, хінідином).

З обережністю слід призначати сульфаніламідів пацієнтам із декомпенсацією серцевої діяльності (порушення виведення ЛЗ).

**Взаємодії.** З метою розширення спектра дії і підвищення ефективності сульфаніламідів можна комбінувати з іншими бактеріостатичними засобами.

**Небажані поєднання:**

- ▶ антагоністи сульфаніламідів (новокаїн, анестезин, фолієва кислота) знижують антимікробну дію сульфаніламідів;
- ▶ негативна взаємодія можлива при сумісному застосуванні з препаратами, що конкурують із сульфаніламідами за зв'язування з білками плазми (НПВП, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні протидіабетичні препарати);
- ▶ аскорбінова кислота (високі дози): зростає ризик кристалурії у зв'язку з підвищенням кислотності сечі;
- ▶ гемато-, гепато- і нефротоксичні ЛЗ. НПВП, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні антидіабетичні засоби. При сумісному застосуванні з препаратами, що пригнічують кістковомозкове кровотворення, можливе посилення лейкопенії і тромбоцитопенії, мієло-

токсична і цитотоксична дія; з ЛЗ, що викликають гемоліз (зниження здатності крові згущуватися);

- ▶ пероральні контрацептиви: можливе ослаблення контрацептивної дії і поява маткових кровотеч;
- ▶ циклоспорин. Сульфаніламідни можуть пригнічувати метаболізм циклоспорину, знижуючи його концентрацію в крові й ефективність трансплантату; одночасно можливе посилення нефротоксичного ефекту.
- ▶ **пеніциліни: знижується бактерицидний ефект останніх;**
- ▶ **оральні контрацептиви (для ко-тримоксазолу): ослаблення контрацептивної дії.**

#### **Побічні ефекти:**

- ▶ реакції гіперчутливості – шкірні висипи, свербіння, кропив'янка. Рідко – поліморфна бульозна еритема (синдром Стівенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєла);
- ▶ фотодерматоз;
- ▶ гематологічні – еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, агранулоцитоз;
- ▶ гепатит, токсична дистрофія печінки;
- ▶ при тривалих курсах – вторинний мікоз (частіше кандидоз);
- ▶ ШКТ: анорексія, нудота, блювота, діарея, болі в животі;
- ▶ ЦНС: головний біль, запаморочення, млявість або ейфорія, парестезії і гіперестезії, неврити, атаксія, депресія;
- ▶ **нирки: кристалурія, інтерстиційний нефрит, некроз ниркових канальців.**

### **1.3.2. Діамінопіримідини**

Похідні діамінопіримідину – синтетичні антимікробні ЛЗ. В Україні зареєстрований триметоприм.

Діамінопіримідини застосовуються для лікування бактерійних або протозойних інфекцій. Значення вищеназваних ЛЗ для лікування інфекцій у монотерапії обмежене.

Враховуючи особливості механізму дії, діамінопіримідини успішно використовуються в комбінованій терапії як потенціатори дії сульфаніламідів (за принципом “подвійної” мішені) у фіксованих лікарських формах.

Діамінопіримідини можуть також потенціювати активність антимікробних ЛЗ інших класів: найбільше значення для медичної практики має

потенціювання дії рифампіцину, дапсону і протималярійних ЛЗ.

**Антимікробна активність.** Діамінопіримідини характеризуються широким антимікробним спектром, активні відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій аеробів, найпростіших: пневмоцист (найбільша активність), токсоплазм, плазмодіїв малярії. Піриметамін найбільш активний відносно найпростіших, головним чином плазмодіїв малярії.

**Механізм дії.** Діамінопіримідини вибірково інгібують у мікробній клітині фермент редуктазу дигідрофолієвої кислоти (дигідрофолатредуктазу), який каталізує процес біосинтезу тетрагідрофолієвої кислоти. Зниження біосинтезу тетрагідрофолієвої кислоти обмежує надалі синтез пуринових і піримідинових основ і забезпечує лише бактеріостатичний ефект.

Піриметамін більш активний відносно редуктази дигідрофолієвої кислоти найпростіших – плазмодіїв малярії, токсоплазм, лейшманій, а триметоприм є активнішим інгібітором ферментів бактерій.

Редуктази дигідрофолієвої кислоти клітин людини слабо чутливі до похідних діамінопіримідину, і для пригнічення активності ферменту необхідна тривала дія високих концентрацій, які не досягаються при застосуванні терапевтичних доз ЛЗ.

Діамінопіримідини впливають як на безстатеві, так і на тканинні форми плазмодіїв, ушкоджують гамонти всіх видів плазмодіїв, можуть блокувати спорогенез в організмі комара, діють на джгутикові форми лейшманій.

**Фармакокінетика.** Діамінопіримідини добре всмоктуються з ШКТ при прийомі всередину, характеризуються високою біодоступністю, добре проникають до органів, тканин, у біологічні рідини, проходять гістогематичні бар'єри, проникають в грудне молоко, метаболізуються в печінці, виводяться переважно нирками.

**Резистентність.** Стійкість до діамінопіримідинів у мікроорганізмів (бактерій і найпростіших) розвивається досить швидко.

**Місце в антимікробній терапії.** Діамінопіримідини в монотерапії застосовуються обмежено. Їх застосування визначається переважною активністю (антимікробною або антипротозойною) і особливостями фармакокінетики.

Піриметамін застосовується для лікування і профілактики малярії і для лікування токсоплазмозу, проте при протозойних інфекціях діамінопіримідини рекомендується поєднувати з сульфаніламидами.

Діамінопіримідини застосовуються в комбінації (частіше у фіксованих лікарських формах) з іншими антимікробними ЛЗ:

- ▶ із сульфаніламидами – для лікування бактерійних інфекцій, медикаментозно-стійкої малярії, пневмоцистної пневмонії;



- ▶ з дапсоном – для лікування пневмоцистної пневмонії;
- ▶ з рифампіцином – для запобігання розвитку стійкості до рифампіцину, в першу чергу у стафілококів і туберкульозної палички.

**Протипоказання:** гіперчутливість; вагітність, годування груддю; застосування у дітей до трьох місяців; захворювання кровотворної системи; порушення функції нирок.

**Особливості застосування.** Гіперчутливість є перехресною до всіх діамінопіримідинів.

Під час лікування рекомендується приймати препарати фолієвої кислоти, вітамін В<sub>12</sub>, велику кількість рідини. Лейкопенія і цитопенія, до яких може призвести застосування діамінопіримідинів, підвищують ризик розвитку інфекцій, уповільнюючи загоєння ранових поверхонь, сприяють появі кровоточивості ясен. Необхідно контролювати появу висипу, ангіни, блідості шкірних покривів, глоситу, пурпури. З обережністю призначати спільно з ЛЗ, які пригнічують кровотворення.

При порушенні функції нирок і цитоподібної залози слід застосовувати з обережністю, оскільки можливе ще більше їх порушення.

За дією на плід ЛЗ відноситься до категорії С (за класифікацією FDA): застосування цих ЛЗ при вагітності не рекомендується; за винятком лікування токсоплазмозу, профілактики і лікування пневмоцистної пневмонії у пацієнтів групи ризику (імунодефіцит, ВІЛ-інфіковані, пацієнти зі СНІДом).

На період застосування ЛЗ грудне вигодовування слід відмінити.

Заборонено призначати дітям до трьох місяців, що пов'язано з ризиком гематологічних порушень; винятком є застосування у новонароджених для лікування токсоплазмозу, профілактики і лікування пневмоцистної пневмонії (у ВІЛ-інфікованих матерів, хворих на СНІД, при інших імунодефіцитних станах). У цих випадках діамінопіримідини слід призначати в комбінованій терапії з сульфаніламидами.

З обережністю застосовувати за наявності в анамнезі судом.

**Взаємодії.** Діамінопіримідини підвищують ризик антикоагулянтної активності варфарину; мієлосупресії при застосуванні з антифолієвими ЛЗ і цитостатиками (даунорубіцином, цитозин-арабінозидом); нефротоксичної дії при одночасному застосуванні з циклоспорином; судомних реакцій (особливо у дітей) при захворюваннях ЦНС, на фоні лейкопенії, при поєднанні з метотрексатом. Негативні взаємодії найбільш характерні для піриметаміну порівняно з триметопримом.

Діамінопіримідини підвищують антимікробну активність сульфаніла-

мідних і протималярійних ЛЗ.

**Побічні ефекти:**

- ▶ шкірно-алергічні: висип, свербіння;
- ▶ гематологічні: анемія мегалобластна і фолієводефіцитна, лейкопенія, цитопенія, агранулоцитоз тощо;
- ▶ ШКТ: біль у животі, нудота, блювання, діарея, атрофічний глосит та ін.;
- ▶ ЦНС: млявість, головний біль, лихоманка, поліневрити;
- ▶ сечовивідна система: кристалурія, особливо при кислій реакції сечі або при тривалому застосуванні високих доз ЛЗ;
- ▶ органи дихання (дуже рідко): легеневі інфільтрати типу алергічного або еозинофільного альвеоліту (перші симптоми – кашель, задишка).

### 1.3.3. Хінолони та фторхінолони

ЛЗ групи хінолонів – це синтетичні протимікробні препарати, що поділяються на 4 покоління, три з яких (з II по IV) є фторованими. Серед великої кількості різних класифікацій цих препаратів найбільш адаптованою до використання у клінічній практиці є класифікація, що містить інформацію про основні загальні властивості поколінь, такі як спектр активності, можливість впливу на респіраторний тракт та ін.:

- ▶ *I покоління* – нефторовані хінолони (налідиксова, оксолінова, піпемідова кислоти);
- ▶ *II покоління* – грамнегативні фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин);
- ▶ *III покоління* – респіраторні фторхінолони: спарфлоксацин, левофлоксацин;
- ▶ *IV покоління* – респіраторні антианаеробні фторхінолони – геміфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин.

Антимікробні ЛЗ групи **нефторованих хінолонів** містять велике число речовин, що є похідними нафтиридину і хіноліну (зокрема налідиксову, оксолінову, піпемідову кислоту). Їх фармакокінетика відрізняється низькими концентраціями ЛЗ в сироватці крові, поганим проникненням до органів, тканин і клітин макроорганізму (високі концентрації ЛЗ знайдені тільки в сечі і вмісті кишечника). Відзначається швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до хінолонів. З урахуванням цих властивостей хінолони знайшли досить обмежене застосування, в основному при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів і деяких кишкових інфекцій.

## Кислота налідиксова

Відноситься до числа перших похідних хінолону, які одержали практичне застосування. Основний спектр її дії включає грамнегативні бактерії (звідси одна з назв – “неграм”, **щоправда, наразі не зареєстрована в Україні**). Вона ефективна відносно кишкової палички, протея, капсульних бактерій (клебсієл), шигел, сальмонел. Синьогнійна паличка стійка до кислоти налідиксової. Механізм її протимікробної дії пов'язують з пригніченням синтезу ДНК. Стійкість бактерій до препарату розвивається досить швидко (іноді через кілька днів після початку лікування).

Із ШКТ препарат всмоктується добре. Хімічним перетворенням піддається приблизно 20 % від введеної дози речовини. Виводиться кислота налідиксова (та її метаболіти) головним чином нирками, внаслідок чого в сечі створюються достатньо високі концентрації речовини.

Основне застосування – інфекції сечовивідних шляхів, викликані кишковою паличкою, протеем та іншими мікроорганізмами, чутливими до кислоти налідиксової.

Із ПЕ можливі диспепсичні порушення, алергійні реакції, фотодерматози, мінущі порушення зору (зниження гостроти зору, світлофобія), головний біль.

Протипоказанням служать захворювання з вираженим порушенням функції печінки і нирок. Не слід призначати препарат жінкам у перші 3 місяці вагітності і дітям у віці до 2 років.

## Кислота піпемідова

Синтетичний уроантисептик хінолонового ряду з бактерицидною дією. Активна відносно більшості грамнегативних (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* (на відміну від налідиксової кислоти), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*), окремих грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі *S. aureus*, деяких представників родин ентерококів та стрептококів.

Не відзначено перехресної стійкості мікроорганізмів до піпемідової кислоти та антибіотиків, навпаки, мікроорганізми, резистентні до антибіотиків, можуть бути чутливими до піпемідової кислоти.

Найбільш поширені торгівельні назви – Палін, Піпемідин; формами випуску є таблетки, капсули, суппозиторії.

Після прийому всередину піпемідова кислота швидко і повністю всмоктується. З організму виводиться із сечею в активному вигляді, що створює

в сечі концентрації, які у багато разів перевищують МПК для основних збудників інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів.

Показання, протипоказання, особливості застосування та ПЕ – аналогічні налідиксовій кислоті.

## **Фторхінолони**

Фторхінолони, синтезовані шляхом введення в молекулу хінолону нафтиридину одного, двох або трьох атомів фтору, за своїми властивостями принципово відрізняються від нефторуючих сполук. Завдяки широкому антимікробному спектру дії, хорошим фармакокінетичним властивостям і низькій токсичності, фторхінолони широко застосовуються при лікуванні бактерійних інфекцій різної локалізації.

Синтезовано значну кількість таких препаратів: ципрофлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин та ін. Вони є високоактивними антибактеріальними засобами широкого спектра дії. Чинять бактерицидну дію на грамнегативні бактерії, зокрема на гонококи, кишкову паличку, шигели, сальмонели, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, синьогнійну паличку, мікоплазми, хламідії й ін. Відносно грампозитивних бактерій менш активні.

Останніми роками з'явилася "нова" група фторхінолонів (**респіраторних III–IV покоління** – грепафлоксацин, левофлоксацин, геміфлоксацин, **гати-флоксацин**, спарфлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин та ін.), відмітною особливістю яких, поряд з високою активністю відносно багатьох грамнегативних бактерій, є підвищена активність відносно грампозитивних мікробів, атипових мікроорганізмів та анаеробів.

У зв'язку з розвитком важких небажаних реакцій, що виявилися після проведення широких міжнаціональних, багатоцентрових (у більшості випадків контрольованих) випробувань, деякі ЛЗ (темафлоксацин, клінафлоксацин, грепафлоксацин, тосуфлоксацин, тровафлоксацин) були відкликані фірмами-виробниками з фармацевтичного ринку або одержали істотні обмеження на застосування.

**Механізм антибактеріальної дії** фторхінолонів відрізняється від дії інших антимікробних ЛЗ і полягає в інгібуванні бактерійних ферментів топоізомераз II і IV (зокрема ДНК-гірази – топоізомерази II), що порушує реплікацію ДНК і відповідно – утворення РНК. Все це перешкоджає росту і розмноженню бактерій. Фторхінолони мають достатньо виражений постантибіотичний ефект – продовження антимікробної дії після видалення

ЛЗ із середовища. Тривалість даного ефекту залежить від виду мікроорганізму і величини раніше діючої концентрації.

**Фармакокінетика.** Всі фторхінолони швидко всмоктуються в ШКТ, при цьому їда дещо уповільнює всмоктування препаратів, але не впливає на повноту всмоктування. Фторхінолони достатньо довго циркулюють в організмі людей (для більшості препаратів  $T_{1/2}$  складає 5–10 годин), що дозволяє призначати їх двічі на добу. У деяких фторхінолонів (спарфлоксацину, руфлоксацину, моксифлоксацину)  $T_{1/2}$  в крові значно більший, у зв'язку з чим можливе їх застосування один раз на добу і рідше. Всі фторхінолони метаболізуються в організмі, ряд метаболітів має деяку антимікробну активність.

Фторхінолони надходять:

- ▶ у тканини ШКТ, сечостатевої і дихальних шляхів, легені, нирки, сироваткову рідину (концентрації складають більше 150 % відносно сироваткових);
- ▶ у мокроту, шкіру, м'язи, матку, запальну рідину і слину (концентрація фторхінолонів – 50–150 % відносно сироваткових);
- ▶ у СМР, жир і тканини ока (концентрація – менше 50 % відносно сироваткових);
- ▶ у різні клітини: поліморфноядерні нейтрофіли, макрофаги, альвеолярні макрофаги (концентрації у 2–12 разів перевищують позаклітинні, що має важливе значення при лікуванні інфекцій з внутрішньоклітинною локалізацією мікроорганізмів).

Фторхінолони виводяться нирками, позанирковими механізмами (біотрансформація в печінці, екскреція з жовчю, виведення з фекаліями й ін.). Виведення фторхінолонів нирками відбувається різними механізмами: разом з клубочковою фільтрацією, деякі ЛЗ (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, еноксацин) активно секретуються в канальцях нирок, а інші (пемфлоксацин, спарфлоксацин) піддаються канальцевої реабсорбції. При екскреції фторхінолонів нирками в сечі створюються високі концентрації, достатні для пригнічення чутливої до них мікрофлори протягом довгого часу.

Помірно зв'язуються з білками плазми.

Порівняльна фармакокінетика фторхінолонів наведена в таблиці 1.6.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовуються фторхінолони при інфекціях сечовивідних, дихальних шляхів, інфекціях, які передаються статевим шляхом, інфекціях ШКТ, викликаних мікроорганізмами, чутли-

вими до фторхінолонів; у пацієнтів з нейтропенією; при туберкульозі; для профілактики інших інфекцій (ендокардит, лепра, офтальмологічні інфекції тощо); як профілактичний засіб у перед- і постопераційному періодах.

Таблиця 1.6

**Основні параметри фармакокінетики фторхінолонів**

Препарат	Шлях введення	Біодоступність, %	T <sub>½</sub> , годин	Проникнення через ГЕБ	Шлях виведення	Кратність прийому за добу
Ципрофлоксацин	Всередину, в/в	50–80	3–4,5	+	Нирки	2
Норфлоксацин	Всередину	30–40	4–5	+	Нирки	2
Офлоксацин	Всередину	> 90	5–7	+	Нирки	2
Пефлоксацин	Всередину, в/в	100	9	+		2
Ломефлоксацин	Всередину	> 95	8	±	Нирки	1–2
Еноксацин	Всередину	80–90	3–6		Нирки	2
Гатифлоксацин	Всередину	96	8		Нирки	1
Геміфлоксацин	Всередину	70	8			1
Левовлоксацин	Всередину	99	6,9		Нирки	1
Моксифлоксацин	Всередину	86	12,1		Нирки, кишечник	1

Примітка: + – проникає добре тільки при запаленні, (±) – проникає погано (зокрема при запаленні).

**Важливі переваги фторхінолонів:**

- ▶ широкий антимікробний спектр, який дозволяє проводити ефективну емпіричну терапію при важких формах генералізованої інфекції до

постановки мікробіологічного діагнозу;

- ▶ висока біодоступність при прийомі всередину, яка дозволяє застосовувати ЛЗ перорально при важких, зокрема генералізованих, інфекціях.

Традиційними показаннями до застосування “старих” фторхінолонів (II покоління – ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин) залишаються позалікарняні інфекції сечової системи, кишкові інфекції і частково – інфекції, що передаються статевим шляхом. До застосування цієї групи препаратів для лікування госпітальних інфекцій зараз ставляться стримано, оскільки з часом дуже високою виявилася резистентність до них, хоча така терапія ще не втратила свого значення. “Старі” фторхінолони для лікування респіраторних інфекцій не застосовуються, хоча відносно атипових збудників (мікоплазм і хламідій) у цієї групи препаратів дещо варіабельна, але прийнятна активність. Типові ж респіраторні збудники – *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* – досить активно пригнічуються цими антибіотиками. Враховуючи також достатнє внутрішньоклітинне проникнення, “старі” фторхінолони могли б розглядатися як потенційні респіраторні антибіотики, якби не *S. pneumoniae* (провідний патоген усіх позалікарняних інфекцій дихальних шляхів), на який дані препарати практично не діють.

При особливо важких захворюваннях, інфекціях ЦНС, сепсисі і при неможливості застосовувати ЛЗ всередину призначають ін'єкційні лікарські форми фторхінолонів, розроблені для деяких препаратів (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). У даний час успішно використовується послідовна (ступінчаста) терапія: після відносно короткого курсу в/в введення переходять на прийом препаратів всередину (пероральні лікарські форми мають високу біодоступність). Ступінчаста терапія порівнянна за ефективністю з парентеральною, але зручніша для пацієнтів і медперсоналу, дозволяє скоротити терміни госпіталізації й істотно знизити вартість лікування.

**Резистентність** бактерій до фторхінолонів розвивається відносно повільно: поодинокі мутації, внаслідок яких бактерії стають стійкими до фторхінолонів, виникають рідко. За відсутності контакту ЛЗ з мікробною клітиною спонтанні мутанти нерідко знов стають чутливими. При формуванні стійкості грамнегативних бактерій до “старих” фторхінолонів не має сенсу призначати “нові” препарати цієї групи, оскільки їх дія на ДНК-гіразу не перевищує таку у “старих”. При виникненні ж стійкості “старих” фторхінолонів до грампозитивних мікроорганізмів обґрунтованим є призначення “нових” фторхінолонів, оскільки тут домінує інгібування топоізомерази IV, відносно

якої у “нових” фторхінолонів виражена активність, на відміну від “старих”.

**Протипоказання.** Гіперчутливість.

**Особливості застосування.** Фторхінолони проникають через плаценту і виділяються з молоком, тому в період вагітності і годування грудьми їх застосування не рекомендується.

Накопичений у світі досвід застосування фторхінолонів у педіатрії свідчить про їх високу ефективність і хорошу переносимість (ПЕ були такими ж, як у дорослих, і зустрічалися з тією ж частотою). Проте фторхінолони в педіатрії не слід застосовувати широко, за винятком випадків важких, загрозливих для життя інфекцій, за відсутності альтернативних ЛЗ.

Зниження функції нирок, в т.ч. у осіб літнього віку, може вимагати корекції дози фторхінолонів для ЛЗ, які елімінуються головним чином шляхом ниркової екскреції (офлоксацин, ломефлоксацин). Для інших фторхінолонів, що елімінуються нирковими і позанирковими шляхами, зміни фармакокінетики при порушенні функції нирок займають проміжне положення. При важкій нирковій недостатності гемодіаліз і перитонеальний діаліз або не впливають, або чинять незначну дію на фармакокінетичні параметри фторхінолонів.

При хворобах печінки відзначені зміни фармакокінетики різного ступеня вираженості деяких фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину, спарфлоксацину).

У порівняльних дослідженнях показані достатньо виражені зміни ряду фармакокінетичних параметрів ципрофлоксацину, офлоксацину, пефлоксацину у пацієнтів з муковісцидозом, у порівнянні із здоровими людьми.

У зв'язку з можливим ризиком розвитку тендовагініту або розривом сухожилля препарат з обережністю призначають пацієнтам, які приймають глюкокортикостероїди.

**Взаємодії.**

*Небажані поєднання:*

- ▶ антацидні ЛЗ, що містять алюміній і магній, магнійвмісні послаблюючі засоби, мінерали і полівітаміни дещо знижують всмоктування фторхінолонів з ШКТ внаслідок утворення хелатних комплексів з полівалентними катіонами, що містяться в даних препаратах. Необхідно дотримуватись інтервалу між прийомом антацидів і фторхінолонів не менше 4 годин;
- ▶ амінофілін;
- ▶ варфарин;



- ▶ заліза сульфат;
- ▶ кофеїн, теофілін. Фторхінолони можуть пригнічувати кліренс теофіліну (особливо еноксацин – на 45–75 %, менше – ципрофлоксацин і пефлоксацин – на 20–30 %). Інші фторхінолони (офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин) не взаємодіють з теофіліном. Деякі фторхінолони впливають на метаболізм іншого метилксантину – кофеїну, при цьому ЛЗ, що знижують метаболізм теофіліну, гальмують і біотрансформацію кофеїну;
- ▶ моксифлоксацин у формі інфузійного розчину несумісний з розчинами натрію хлориду 10 % і 20 %, натрію гідрокарбонату 4,2 % і 8,4 %;
- ▶ **хінолони проявляють антагонізм з похідними нітрофурану, тому слід уникати комбінацій цих препаратів.**

Комбінація фторхінолонів з іншими антимікробними ЛЗ не приводить у більшості випадків до істотних змін активності: зазвичай спостерігається аддитивний або індіферентний ефект; рідше – синергійний або антагоністичний, який було відзначено з ЛЗ, що інгібують синтез білка або РНК (тетрациклін, хлорамфенікол).

Можливе застосування комбінацій фторхінолонів і таких ЛЗ: аміноглікозидів, пеніцилінів, цефалоспоринів, ванкоміцину, кліндаміцину, метронідазолу, еритроміцину.

**Побічні ефекти.** Фторхінолони, як правило, добре переносяться пацієнтами. Найчастіші ПЕ (частота 1–10 %) при застосуванні препарату: нудота, діарея, біль в животі, диспепсія, блювота, гіпотимічні стани, порушення смаку, зміни показників печінкових тестів.

Украй рідкісними (частота 0,01–0,1 %) були такі побічні реакції: порушення координації руху, підвищення м'язового тону, зниження тактильної чутливості, судом, порушення пам'яті, мови, сну, дисфагія, втрата смаку, емоційна лабільність, ажитація, деперсоналізація, нав'язливі стани, галюцинації, зміна кольору язика, транзиторна жовтяниця, бронхоспазм, диспное, артеріальна гіпотензія, фотосенсибілізація.

У ряді випадків можливі зміни лабораторних показників: підвищення або зниження гематокриту, лейкоцитоз або лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитемія, тромбоцитопенія, анемія, підвищення або зниження вмісту еритроцитів, зниження рівня глюкози в крові і гемоглобіну, збільшення протромбінового часу, підвищення рівня амілази і ЛФ в крові, білірубину, сечової кислоти, креатиніну, сечовини, показників АлАТ і АсАТ.

Слід враховувати, що застосування препаратів хінолоново-

го ряду пов'язане з можливим ризиком розвитку судомного нападу. Моксифлоксацин, **левофлоксацин та деякі інші** з обережністю застосовують у пацієнтів із захворюваннями ЦНС, які супроводжуються судомами; ці препарати не слід призначати хворим на епілепсію.

При використанні моксифлоксацину, так само як і на фоні терапії іншими хінолонами і макролідами, може відзначитися незначне (до 1,2 % від початкового рівня) подовження інтервалу Q–T, тому препарат слід призначати з обережністю пацієнтам із вродженими або набутими захворюваннями, які супроводжуються подовженнями інтервалу Q–T, або тим, хто одержує препарати, що потенційно уповільнюють серцеву провідність (наприклад, антиаритмічні препарати; **антигістамінні засоби I–II покоління, флуконазол, окремі антидепресанти та нейролептики**).

Необхідно мати на увазі, що застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії пов'язане з ризиком розвитку псевдомембранозного коліту. При застосуванні моксифлоксацину випадків цієї патології не зареєстровано, проте препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам, у яких в анамнезі є вказівки на важку діарею на фоні терапії антибіотиками. У разі розвитку діареї важкого ступеня прийом препарату необхідно припинити.

Враховуючи, що на фоні терапії фторхінолонами украй рідко повідомляється про випадки розриву сухожилка або розвитку тендовагініту, при появі болю і ознак запалення сухожилля прийом препарату рекомендується припинити. У проведених клінічних випробуваннях про випадки розриву сухожилка на фоні терапії моксифлоксацином не повідомлялося.

Препарат з обережністю призначають пацієнтам літнього віку у зв'язку з можливим ризиком розвитку тендовагініту або розриву сухожилка.

ПЕ при застосуванні фторхінолонів зустрічаються в основному з боку ШКТ (біль або неприємні відчуття в животі, діарея, нудота або блювання – до 10 %) і ЦНС (0,5–6 %; часто зустрічаються запаморочення, головний біль, нервозність, сонливість, безсоння, рідко – гострий психоз, ажитація, сплутаність свідомості, галюцинації, тремтіння).

Алергійні реакції, зміна печінкових тестів спостерігаються рідко. До рідкісних побічних реакцій відноситься також інтерстиційний нефрит (кров у сечі або каламутна сеча, підвищена температура, висип, набряки стоп або кісточок). Всі фторхінолони (у різній мірі) в умовах надмірної інсоляції викликають фототоксичні реакції.

#### 1.3.4. Похідні хіноксаліну

Похідні ди-N-окисли хіноксаліну – синтетичні антимікробні ЛЗ. В кінці 70-х років ХХ століття в медичну практику були введені два ЛЗ цього класу – діоксидин для парентерального та місцевого застосування і хіноксидин – для прийому всередину (діючою речовиною є діоксидин).

**Антимікробна активність.** Похідні хіноксаліну мають широкий спектр протимікробної дії (включаючи вульгарний протей, синьогнійну паличку, патогенні анаероби) і високу бактерицидну активність. Активні відносно бактерій, стійких до інших хіміотерапевтичних засобів. Застосовують при важких гнійно-запальних процесах. Призначають тільки дорослим при стаціонарному лікуванні під контролем лікаря.

**Механізм дії.** Біологічна активність пов'язана з наявністю в молекулі двох NO-груп, що характеризуються високою реакційною здатністю і властивістю активувати в організмі в умовах анаеробіозу вільнорадикальні процеси.

Бактерицидна дія ЛЗ обумовлена пошкодженням біосинтезу ДНК мікробної клітини, порушенням процесу її поділу і розвитком необоротних структурних змін в нуклеоді й цитоплазмі. Антимікробна активність діоксидину істотно підвищується в анаеробних умовах.

**Фармакокінетика.** При внутрішньовенному введенні діоксидин добре розподіляється в організмі. Проникає до різних органів і тканин. Терапевтичні концентрації в крові зберігаються протягом 4–6 годин. При застосуванні у вигляді водних розчинів, мазей на поліетиленоксидній основі й аерозолів добре всмоктується з ранової поверхні. Добре всмоктується в кров при внутрішньопорожнинному введенні. Діоксидин практично не метаболізується в організмі, виводиться в основному шляхом ниркової екскреції. Після внутрішньовенного введення в сечі відзначаються бактерицидні концентрації ЛЗ протягом 8 годин.

**Місце в антимікробній терапії.** Діоксидин для системного застосування використовують **тільки у дорослих пацієнтів** як резервний ЛЗ (при неефективності й непереносимості менш токсичних антибіотиків, а також неможливості їх застосування з яких-небудь інших причин) при важких формах інфекцій:

- ▶ нижніх відділів дихальних шляхів (гнійний плеврит, емпієма, абсцес легені);
- ▶ інтраабдомінальних;
- ▶ шкіри і м'яких тканин (флегмони, гнійні посттравматичні, післяопераційні та опікові рани);
- ▶ ранової й опікової (місцево).

Клінічне значення діоксидину для системного застосування зумовлене його активністю відносно штамів бактерій, стійких до ЛЗ інших антибактеріальних груп, і ефективністю при різних гнійних інфекціях, викликаних стійкими, зокрема полірезистентними, штамми бактерій (призначається за життєвими показаннями).

Існує стійка помилка лікарів щодо діоксидину як високоефективного ЛЗ для системного застосування при важких інфекціях. Проте антимікробна активність діоксидину *in vitro* відносно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів істотно поступається активності цефалоспоринов III–IV поколінь, карбапенемів, фторхінолонів. Крім того, ефективність діоксидину не доведена в контрольованих клінічних дослідженнях.

Враховуючи високу бактерицидну активність і хорошу місцеву переносимість водних розчинів діоксидину, їх застосовують для введення в порожнину і для тривалого зрошування ран. Розроблені мазеві й аерозольні лікарські форми для лікування важких форм ранової й опікової інфекції.

Відзначався хороший ефект в результаті застосування хіноксидину при інфекціях сечовивідних шляхів, в першу чергу у пацієнтів з ушкодженням спинного мозку. Але у зв'язку з впровадженням у практику нових високоєфективних пероральних антибактеріальних ЛЗ, що відзначаються істотно кращою переносимістю, даний ЛЗ практично втратив клінічне значення.

**Резистентність.** У клініці можливий розвиток резистентності до ЛЗ умовно-патогенних збудників гнійних інфекцій, проте, незважаючи на багаторічний досвід застосування в медичній практиці, вона поки не має клінічного значення.

**Противоказання:** підвищена гіперчутливість; вагітність, враховуючи ризик ембріотоксичної, тератогенної і мутагенної дії; період грудного харчування, можливо тільки при переводі дитини на грудне харчування; дитячий вік; (при необхідності, за рішенням консиліуму, враховуючи життєві показання, місцево або в порожнини); недостатність кори наднирників.

**Особливості застосування.** При порушенні функції печінки, нирок, а також у осіб літнього і старечого віку необхідно знизити дози ЛЗ.

При місцевому застосуванні мазевих форм необхідно враховувати висушуючий ефект мазей на поліетиленоксидній основі в першій фазі ранового процесу й уповільнення процесу епітелізації в другій фазі.

**Взаємодія.** Діоксидин добре поєднується з антибактеріальними препаратами інших фармакологічних груп.

**Побічні ефекти.** При строгому дотриманні рекомендованих доз діоксидин переноситься добре при будь-якому застосуванні.

Активіація вільнорадикальних процесів в анаеробних умовах, зокрема у макроорганізму, мабуть, визначає і ряд токсикологічних властивостей ЛЗ, а саме: мутагенна дія не тільки у бактерій, але й у людини і, можливо, пошкоджуюча дія на клітини коркового шару наднирників.

Крім того, можливі диспепсичні розлади, головний біль, запаморочення, озноб, судомні скорочення м'язів, алергійні реакції, підвищення температури (при внутрішньовенному введенні), розвиток недостатності кори наднирників (при передозуванні).

### 1.3.5. Нітроїмідазоли

ЛЗ групи нітроїмідазолу – високоактивні синтетичні антимікробні ЛЗ широкого спектра, до яких належать метронїдазол, тинїдазол, орнідазол, секнідазол, німоразол.

**Антимікробна активність.** Нітроїмідазоли активні відносно більшості облигатних грампозитивних і грамнегативних анаеробів, спороутворюючих і неспороутворюючих, включаючи анаеробні коки. Найбільше практичне значення має активність нітроїмідазолів відносно бактероїдів, зокрема у відношенні *B. fragilis* і клостридій (в т.ч. *C. difficile*). До нітроїмідазолів стійкі *P. acnes*. За дією на анаеробні бактерії нітроїмідазоли порівнянні з кліндаміцином, захищеними β-лактамами, дещо поступаються карбапенемам і деяким новим фторхінолонам. Вони також проявляють активність відносно *Helicobacter spp.* (у т.ч. *H. pylori*), *G. vaginalis* і найпростіших: *Trichomonas spp.*, в т.ч. *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia* (*L. intestinalis*), *B. coli*, деяких штамів *Leishmania spp.* Залежно від виду найпростіших, концентрації ЛЗ і часу дії повний протистоцидний ефект спостерігається через 1–3 доби.

**Механізм дії.** Нітроїмідазоли відносяться до ДНК-тропних ЛЗ з вибірковою активністю відносно мікроорганізмів, що мають ферментні системи (нітроредуктази), здатні відновлювати нітрогрупу. Після проникнення в мікробну клітину нітроїмідазоли під впливом клітинних редуктаз перетворюються на високотоксичні метаболіти, які руйнують нуклеїнові кислоти. Характеризуються бактерицидним типом дії, проявляють постантибіотичний ефект (до 3<sup>х</sup> годин відносно анаеробних бактерій).

**Фармакокінетика.** Після прийому всередину швидко і практично повністю всмоктуються з ШКТ, біодоступність складає 80–100 %. Їжа не впливає на їх всмоктування. ЛЗ трохи зв'язуються білками плазми, мають великий об'єм розподілу, добре проникають в рідини і тканини організму.

му, в СМР, тканину мозку, грудне молоко, проходять плацентарний бар'єр. Концентрації нітроїмідазолів у різних тканинах і рідинах організму сягають 70–90 % від сироваткових. У СМР, залежно від стану оболонки мозку, визначається 40–80 % і вище від концентрації в крові. ЛЗ створюють високі концентрації в тканині мозку, що істотно відрізняє цю групу від більшості інших антимікробних ЛЗ і має важливе значення для лікування абсцесів мозку (часто змішаної аероб-анаеробної етіології) і уражень тканини мозку при позакишковому амебіазі. ЛЗ достатньо добре всмоктуються в кров при ректальному введенні. Максимальні концентрації при інтравагінальному введенні в крові складають близько 50 % від спостережуваних при прийомі всередину. При зовнішньому застосуванні у вигляді мазевих форм нітроїмідазоли всмоктуються погано.

Нітроїмідазоли біотрансформуються в печінці з утворенням активних і неактивних метаболітів. Активними метаболітами є гідроксипохідні, які характеризуються меншою антианаеробною та антипротозойною активністю. Відзначається синергізм початкового ЛЗ і його метаболітів.

Нітроїмідазоли повільно виводяться з організму. Т<sub>1/2</sub> залежно від ЛЗ коливається від 6–10 до 20 годин, різко подовжуючись у новонароджених (іноді до 25 годин). Повільне виведення частково пов'язане з реабсорбцією в ниркових канальцях. При нирковій недостатності Т<sub>1/2</sub> нітроїмідазолів практично не змінюється. З сечею виводиться 60–85 % від прийнятої дози, переважно у вигляді метаболітів. При повторному застосуванні може спостерігатися кумуляція ЛЗ в організмі.

**Резистентність.** У мікроорганізмів може вироблятися стійкість до нітроїмідазолів, що пов'язано із зниженням активності нітроредуктаз мікробної клітини і відповідно із зниженням ступеня внутрішньоклітинної трансформації ЛЗ, а також із порушенням транспортних систем клітини, що в даний час не є клінічно значущою проблемою, незважаючи на тривале використання цих ЛЗ в клінічній практиці. Слід враховувати розвиток стійкості у *H. pylori*, що має велике значення в патогенезі хвороби виразки (інфекції шлунка і дванадцятипалої кишки).

**Місце в антимікробній терапії.** Нітроїмідазоли є важливими засобами для лікування анаеробної і змішаної аероб-анаеробної інфекції, включаючи терапію важких генералізованих форм та інфекцію ЦНС (**менінгіти, абсцеси мозку**). Системна дія досягається при комбінованій терапії з іншими ЛЗ, активними відносно бактерій аеробів. Нітроїмідазоли добре поєднуються з ЛЗ інших фармакологічних груп: антибактеріальними, антимікотиками, протипараситними. Розроблено ефективні лікарські форми

нітроїмідазолів для місцевого застосування. При важких аеробно-анаеробних інфекціях показане парентеральне застосування ЛЗ або використання схем ступінчастої терапії.

У зв'язку з високою активністю відносно клостридій нітроїмідазоли показані для лікування псевдомембранозного коліту (*C. difficile*) і некротичного коліту (*C. perfringens*).

Нітроїмідазоли застосовуються для лікування бактерійних вагінозів, викликаних, зокрема, облігатними анаеробами і мікроаерофілом *G. vaginalis*, а також деяких форм місцевої гнійної інфекції (рожеві вугри, себорейна екзема, дерматити, в т.ч. періоральний), в етіології яких має значення анаеробна флора.

Нітроїмідазоли широко застосовуються при протозойних захворюваннях: трихомонадна інфекція, амебіаз (менш ефективні при безсимптомних формах амебної дизентерії і цистоспівстві, оскільки добре всмоктуються і не створюють необхідної при цих формах концентрації в просвіті кишечника), гострі і хронічні форми лямбліозу і балантидіазу.

Метронідазол, орнідазол, тинідазол застосовуються за широкими показаннями при анаеробних і протозойних інфекціях, у комбінованій терапії хвороби виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, викликаних *H. pylori*.

Крім того, метронідазол застосовують як радіосенсибілізуючий засіб при радіаційній терапії пухлин і при дракункульозі (ришта) для зняття запальної реакції навколо виразок.

Німоразол і секнідазол – рекомендуються головним чином для лікування протозойних інфекцій, у першу чергу, трихомоніазу. **Секнідазол – також для лікування амебіазу та лямбліозу.**

Як профілактичний засіб нітроїмідазоли використовують при ризику розвитку анаеробної інфекції під час хірургічного втручання на черевній порожнині, у ділянці малого таза, в колоректальній ділянці і в ротовій порожнині.

**Протипоказання.** Гіперчутливість (зазвичай перехресна до всіх нітроїмідазолів).

**Особливості застосування.** Нітроїмідазоли протипоказані в першому триместрі вагітності; у другому і третьому триместрах їх застосування допустиме за життєвими показаннями при відсутності безпечнішої альтернативи.

На час терапії нітроїмідазолами грудне вигодовування слід відмінити.

Необхідно враховувати можливість кумуляції ЛЗ у новонароджених та у дітей раннього віку, що пов'язано з повільнішим виведенням.

У разі порушення функції печінки та її метаболічної активності в осіб літнього віку, слід зменшити дозу ЛЗ.

Необхідно з обережністю застосовувати у хворих з органічними захворюваннями ЦНС і за наявності судом в анамнезі. Нітроїмідазоли нейротоксичні, що необхідно враховувати при комбінованому застосуванні з фторхінолонами.

Враховуючи ризик розвитку лейкопенії і нейтропенії, застосовувати з обережністю при захворюваннях кровотворної системи.

### **Взаємодії.**

#### *Небажані поєднання:*

- ▶ непрямі антикоагулянти: посилення їх ефекту;
- ▶ індуктори мікосомальних ферментів (фенобарбітал, рифампіцин): підвищення метаболізму нітроїмідазолів і зниження їх активності;
- ▶ інгібітори мікосомальних ферментів (циметидин): підвищення активності і збільшення ризику небажаних реакцій;
- ▶ алкоголь: більшість нітроїмідазолів несумісна з алкоголем, оскільки вони інгібують активність ферменту альдегіддегідрогенази і можуть викликати дисульфірамоподібні реакції: спазми в животі, нудоту, блювання, головний біль, прилив крові до обличчя, серцебиття, відчуття страху, озноб.

Нітроїмідазоли можна комбінувати з іншими протиінфекційними засобами для дії на аеробно-анаеробну асоціацію мікробів.

**Побічні ефекти.** Нітроїмідазоли малотоксичні, але все ж таки їх застосування може супроводжуватися деякими ПЕ:

- ▶ ШКТ – сухість і неприємні відчуття в роті, порушення смаку, запальна реакція з боку навколозубних тканин, кандидоз порожнини рота, нудота, блювання, анорексія, порушення нормальної мікрофлори кишечника з розвитком кандидозу;
- ▶ кровотворна система – лейкопенія, нейтропенія;
- ▶ ЦНС – головний біль, запаморочення, порушення сну (часто), порушення координації рухів, судоми (рідко) і подразнення периферичних нервів (відчуття печіння, оніміння кінцівок);
- ▶ флегма, тромбофлегма (після в/в введення);
- ▶ шкірно-алергічні – висип, шкірне свербіння;
- ▶ фотодерматит (при зовнішньому застосуванні);
- ▶ при інтравагінальному застосуванні – свербіння, печіння в піхві, набряк вульви, поява або посилення виділень;



- ▶ забарвлення сечі в темний колір за рахунок властивостей метаболітів.

### 1.3.6. Похідні нітрофурану

До цієї групи сполук відносяться багато препаратів. Одні використовуються переважно як антисептики для зовнішнього застосування (наприклад, нітрофурал), інші – в основному для лікування інфекцій кишечника і сечовивідних шляхів [ніфуроксазид, фуразолідон, нітрофурантоїн (фурадонін), фуразидин (фурагін, фурамаг), ніфурател].

Нітрофурани характеризуються переважно антимікробною активністю. Деякі представники цього класу мають антипротозойну і протигрибкову дію. За клінічною ефективністю нітрофурани поступаються більшості вживаних у даний час антимікробних ЛЗ, що значною мірою пов'язане з особливостями їх фармакокінетики (ЛЗ не забезпечують тривалих терапевтичних концентрацій в органах і тканинах).

Позитивною рисою нітрофуранів є повільний розвиток стійкості до них клінічних штамів мікроорганізмів. У першу чергу, нітрофурани мають значення в медичній практиці як ЛЗ для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і кишкових інфекцій.

**Антимікробна активність.** Нітрофурани характеризуються широким антимікробним спектром дії, який включає грамнегативні (*Enterobacteriaceae*) і грампозитивні (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) бактерії, а також деякі найпростіші (*T. vaginalis*, *Giardia*, *Lambliа*).

**Механізм дії.** Нітрофурани як акцептори кисню порушують процес клітинного дихання бактерій, інгібують біосинтез ДНК (у меншій мірі – РНК) в мікробній клітині. В процесі внутрішньоклітинної трансформації (відновлення нітрогрупи під впливом бактерійних флавопротеїнів) утворюються метаболіти нітрофуранів, які чинять цитотоксичну дію. Залежно від структури сполуки, концентрації й експозиції, ЛЗ діють бактеріостатично або бактерицидно. Цитотоксична дія нітрофуранів і порушення ними клітинного дихання зумовлює активність деяких ЛЗ у високих концентраціях (фуразолідон, ніфурател) стосовно не тільки бактерій, але і найпростіших (лямблії, трихомонади, дизентерійна амеба).

За особливостями механізму антимікробної дії нітрофурани близькі до антисептиків, але, на відміну від останніх, нітрофурани менш токсичні і можуть застосовуватися перорально для системної дії.

**Фармакокінетика.** Нітрофурани (за винятком ніфуроксазиду) досить добре всмоктуються з ШКТ; біодоступність цих ЛЗ коливається від 50 до

95 %. Вони не створюють терапевтичних концентрацій у крові й тканинах, оскільки швидко виводяться з організму, головним чином нирками. Період напіввиведення нітрофуранів знаходиться в межах 0,3–1 години. Дані ЛЗ інтенсивно метаболізуються в печінці, частково у м'язовій тканині і в стінці кишечника. Засоби, які метаболізуються в організмі у меншій мірі (нітрофурантоїн, фуразидин), містяться в сечі у високих концентраціях, забезпечуючи бактерицидну дію відносно збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Терапевтичні концентрації в тканинах нирок при цьому досягаються не завжди, що обмежує ефективність нітрофуранів при пієлонефритах.

Після прийому всередину ряд ЛЗ (ніфурател, фуразолідон, ніфуроксазид) створює високі концентрації у вмісті кишечника.

Нітрофурани легко проникають через гістогематичні бар'єри (плацентарний, гематолікворний, гематоенцефалічний) і в грудне молоко.

#### **Місце в антимікробній терапії:**

- ▶ інфекції сечовивідних шляхів: уретрит, цистит;
- ▶ кишкові інфекції бактерійної етіології: дизентерія, сальмонельоз, харчові токсикоінфекції, паратиф, шигельоз, холера;
- ▶ лямбліоз;
- ▶ кишковий амебіаз;
- ▶ місцева гнійна інфекція (гостра, неускладнена): інфіковані рани, кон'юнктивіт, отит;
- ▶ трихомоніаз: кольпіт, уретрит.

ЛЗ системної дії (ніфурател, нітрофурантоїн, фуразидин) застосовують для лікування:

- ▶ інфекцій сечовивідних шляхів бактерійної етіології, викликаних чутливими до ЛЗ штамами мікроорганізмів;
- ▶ трихомонадної інфекції (трихомонадні кольпіти, уретрити), як правило, в поєднанні з місцевим інтравагінальним введенням.

ЛЗ, що створюють терапевтичні концентрації в кишечнику (фуразолідон, ніфуроксазид, ніфурател), застосовують для лікування гострих кишкових інфекцій (дизентерії, сальмонельозу, холери й ін.); лямбліозу й амебної дизентерії.

Розчини і порошки нітрофуранів (нітрофурал) застосовують місцево для лікування гнійної інфекції: інфікованих і опікових ран, кон'юнктивітів, отитів, вагінітів, циститів (внутрішньопорожнинне введення, спринцювання). Для місцевої терапії використовують розчини і мазеві форми.

Нітрофурани застосовують (всередину або місцево) для профілактики інфекцій при операціях на сечовивідних шляхах, при цистоскопії, катетеризації.

**Резистентність** до нітрофуранів розвивається повільно, будучи перехресною тільки в межах даного класу хіміотерапевтичних речовин.

**Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ недостатність функції нирок і печінки;
- ▶ дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;
- ▶ вагітність, годування груддю;
- ▶ застосування у дітей першого місяця життя.

**Особливості застосування.** При нирковій і печінковій недостатності, а також при віковому зниженні їх функцій збільшується ризик небажаних реакцій за рахунок підвищення концентрації в крові початкового ЛЗ і зниження метаболізму, у зв'язку з чим слід понизити дози.

В експерименті показана мутагенна дія нітрофуранів. Високі дози цих ЛЗ (що значно перевищують терапевтичні) можуть пригнічувати сперматогенез, викликати затримку росту і (досить рідко) вади розвитку плода (клінічних досліджень щодо впливу нітрофуранів на перебіг вагітності не проводилося). Застосування нітрофуранів при вагітності (особливо в III триместрі), а також під час пологів не рекомендується, оскільки у плода в цей період недостатньо розвинені ферментні системи і можливий розвиток гемолітичної анемії.

З цієї ж причини нітрофурани не слід застосовувати в період годування грудьми (ЛЗ проникають в грудне молоко) і у дітей першого місяця життя. При показаннях до застосування грудне годування слід відмінити.

**Взаємодія**

**Небажані поєднання:**

- ▶ антациди і магнію трисилікат можуть затримувати всмоктування нітрофуранів із ШКТ;
- ▶ пробеніцид і сульфінпіразон, блокуючи каналцеву секрецію нирок, уповільнюють виведення нітрофуранів (знижується антимікробна дія ЛЗ в сечі) і підвищують концентрацію нітрофуранів та їх метаболітів у крові (підвищується ризик токсичних реакцій);
- ▶ хінолони, фторхінолони знижують антимікробну активність нітрофуранів;
- ▶ хлорамфенікол, ристоміцин гепатотоксичні, пригнічують кровотворення. Підвищується ризик небажаних реакцій.

Фуразолідон при сумісному застосуванні з алкоголем може викликати дисульфірамоподібну реакцію. Цей ЛЗ, що є інгібітором моноаміноксидази

(MAO), небажано суміщати з іншими інгібіторами MAO (трициклічними антидепресантами, симпатоміметиками, тіамінвмісними харчовими продуктами), що пов'язано з ризиком розвитку гіпертонічного кризу.

Протигрибкова активність потенціюється при сумісному застосуванні нітрофуранів і ністатину.

**Побічні ефекти** найчастіше розвиваються при застосуванні нітрофуранів системної дії, зокрема, нітрофурантоїну.

**Органи дихання.** Гострий пневмоніт (біль в грудній клітці, озноби, кашель, підвищення температури, утруднене дихання) частіше зустрічається у хворих літнього віку. Симптоматика реєструється звичайно протягом першого тижня лікування. Гострий пневмоніт найчастіше оборотний після відміни ЛЗ. Крім того, при використанні нітрофуранів можливе виникнення бронхоспазму. Хронічний дифузний інтерстиційний пневмоніт і пневмосклероз можуть розвинутиися при тривалих курсах лікування (на перших етапах перебіг безсимптомний), причому можливе тривале збереження порушень функції легенів навіть після відміни нітрофурану.

**Гематологічні реакції:** гранулоцитопенія; лейкопенія; мегалобластична анемія; зниження агрегації тромбоцитів і підвищення кровоточивості; дуже рідко – гемолітична анемія.

Реакції з боку *нервової системи*. Нейротоксичні прояви (запаморочення, сонливість, головний біль, сильно виражені втомлюваність і слабкість), а також полінейропатії (оніміння, коління, печіння шкіри обличчя або в порожнині рота, периферичні полінейропатії, виражена м'язова слабкість).

**Алергійні реакції.** Шкірний висип і свербіння, еозинофілія, лихоманка, артралгія і міалгія, дуже рідко можливий розвиток вовчакоподібного синдрому, анафілактичного шоку.

**ШКТ** (виникають часто): біль, неприємні відчуття у ділянці живота; втрата апетиту, нудота, блювота; діарея; транзиторне підвищення активності трансаміназ; гепатит; холестаза.

У процесі лікування нітрофуранами можлива зміна забарвлення сечі від іржаво-жовтого до коричневого кольору, що залежить від впливу метаболітів.

З метою зменшення ПЕ при прийомі похідних нітрофурану рекомендуються блокатори гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів, вітаміни групи В, багато пити.

### 1.3.7. Похідні 8-оксихіноліну

Препарати цього ряду – синтетичні хіміотерапевтичні засоби з антибактеріальною, протигрибковою і антипротозойною активністю.

До похідних 8-оксихіноліну належать дві групи прераратів – ті, що не всмоктуються (хлорхінальдол, хініофон, хінозол, ентеросептол, інтестопан та ін.) і ті, що всмоктуються (нітроксолін).

Значення КС цієї групи в антимікробній терапії інфекцій обмежене через нижчу клінічну ефективність у порівнянні з новими антимікробними ЛЗ; недостатньо вивчені механізми дії і фармакокінетика; токсикологічні властивості.

#### **Антимікробна активність**

Препарати із цієї групи мають протигрибкову дію на аскоміцети родини *Aspergillus* та *Penicillium*, дріжджові та дріжджоподібні (*Candida albicans* та ін.) гриби, а також на дерматофіти, антибактеріальну дію відносно грам-позитивних і грамнегативних бактерій (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. diphtheriae*, *Salmonella spp.*, *E. coli*), а також деяких найпростіших (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Lambliа intestinalis*).

**Механізм дії** похідних 8-оксихіноліну: вибірково інгібують синтез нуклеїнових кислот і реплікацію ДНК; утворюють комплекси з нуклеїновими кислотами і з металовмісними ферментами мікробної клітини; порушують окислювально-відновні процеси в клітині, синтез мембранних білків і дихальних ферментів.

**Фармакокінетика.** 8-оксихіноліни (окрім нітроксоліну) практично не всмоктуються в ШКТ, тому при прийомі всередину можна розраховувати тільки на їх місцеву дію. Виняток складає нітроксолін, який добре (близько 50 %) і швидко всмоктується. Потрапивши в кров, він у дуже невеликому відсотку зв'язується з білками плазми, погано проникає в тканини і рідини організму і, не зазнавши біотрансформації, в незміненому вигляді виводиться з сечею, де накопичується в бактеріостатичних концентраціях, забарвлюючи при цьому сечу в шафраново-жовтий колір.

Наразі в Україні не зареєстровані хініофон – протиамебний препарат, що використовувався для лікування амебної дизентерії, хінозол – антисептичний та сперміцидний засіб для промивання ран, виразок, дезінфекції (знезараження) рук, спринцювань, ентеросептол та інтестопан – використовувалися в лікуванні ентероколітів, амебіазу, дизентерії, інфекційної діареї.

Найчастіше використовуваний препарат із групи – нітроксолін. Основними показаннями для ЛЗ є гострі та хронічні інфекції сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, епідидиміт, інфікована аденома або

карцинома передміхурової залози); профілактично при інструментальних маніпуляціях (катетеризація сечового міхура, цистоскопія). Введення препарату – ентеральне таблетоване.

Препарат хлорхінальдол використовується досить рідко і тільки місцево, додатково впливаючи на адгезивні та фізико-хімічні властивості рідин та секретів *in situ*. Використовується у свічках, таблетках, мазях.

Вагінальні свічки хлорхінальдолу застосовують у гінекологічній практиці для лікування кольпітів та вульвовагінітів грибової та неспецифічної бактеріальної етіології.

Таблетки для розсмоктування використовуються у стоматології для лікування запальних захворювань ротової порожнини, ясен або язика, стоматиту, грибкового ураження ротової порожнини та горла після лікування антибіотиками.

Мазь хлорхінальдолу застосовують місцево за такими показаннями: у дерматології – для лікування піодермій (стрепто- і стафілодермій), кандидомікозів шкіри і слизових оболонок, мікозів стоп і великих складок, у тому числі дисгідротичних форм та форм, ускладнених піодермією, дерматомікозу гладкої шкіри, оніхомікозу та кератомікозу, у тому числі висівкоподібного лишая; у хірургії – для лікування інфікованих ран м'яких тканин після радикальної хірургічної обробки гнійних вогнищ, а також для профілактики реінфікування ран, що гранулюють; у комбустіології – для профілактики нагноєння опікових ран і лікування інфікованих опіків II–IIIА ступеня; при змішаних бактеріальних і грибкових інфекціях особливо в початковий період лікування опікових ран до ідентифікації збудників захворювання.

**Резистентність.** Стійкість мікроорганізмів до 8-оксихінолінів розвивається повільно і не має клінічного значення. Перехресна резистентність з антибіотиками і антимікробними ЛЗ інших фармакологічних груп практично відсутня. Є дані про значну стійкість збудників інфекцій сечовивідних шляхів до нітроксоліну.

**Протипоказання.**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ вагітність, годування груддю;
- ▶ застосування у дітей першого місяця життя і недоношених, що пов'язано з ризиком кумулятивного ефекту. Враховуючи особливості токсикології, недостатньо вивчену фармакокінетику, відсутність досить достовірних даних щодо клінічної ефективності у дітей, застосування 8-оксихінолінів у педіатрії слід максимально обмежити;

- ▶ дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази;
- ▶ захворювання зорового нерва, катаракта;
- ▶ захворювання периферичної нервової системи;
- ▶ важка недостатність функції нирок і печінки.

**Побічні ефекти.** Алергійні реакції: шкірний висип, свербіння. З боку ШКТ – порушення апетиту, нудота, блювота; печінки – підвищення активності трансаміназ; ЦНС – головний біль, запаморочення, парестезії, полінейропатії, порушення зору, неврит і атрофія зорового нерва, млявість, загальмованість, ретроградна амнезія.

## 1.4. ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ

Активність відносно *M. tuberculosis* проявляє цілий ряд ЛЗ з різних фармакологічних груп. До них належать такі препарати:

Синтетичні засоби	Антибіотики
Ізоніазид	Рифампіцин
Етіонамід	Циклосерин
Етамбутол	Стрептоміцин
Протіонамід	Канаміцину сульфат
Натрію парааміносаліцилат (ПАСК)	Флориміцину сульфат
Піразинамід	Амікацин
Бепаск	Капреоміцин
Тіоацетазон	Ломефлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин

За протимікробним спектром вказані групи засобів розрізняються вельми істотно. Синтетичні засоби діють тільки на мікобактерії туберкульозу (окремі сполуки ефективні і відносно мікобактерії прокази). На інші мікроорганізми вони не впливають. У той же час антибіотики, які вживаються при лікуванні туберкульозу, характеризуються широким протимікробним спектром дії.

Протитуберкульозні засоби в основному мають бактеріостатичну дію.

Проте деякі препарати у високих концентраціях викликають і бактерицидний ефект (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин). Механізм протитуберкульозної дії препаратів вивчений недостатньо.

З урахуванням тривалості хіміотерапії туберкульозу (12–18 місяців і більше) особливо важливого значення набуває проблема медикаментозної стійкості збудника. У принципі стійкість мікобактерій туберкульозу розвивається до всіх препаратів, проте до одних вона виникає швидко (рифампіцин, стрептоміцин), до інших – відносно повільно (наприклад, до натрію парааміносаліцилату). Для зменшення швидкості розвитку резистентності звичайно комбінують 2–3 препарати. На початку лікування одночасне застосування ряду протитуберкульозних засобів має сенс ще й тому, що чутливість збудника у даного хворого до певних препаратів невідома і може бути встановлена лише через кілька тижнів. Разом з тим, чим раніше почате лікування, тим воно успішніше. Тому хіміотерапію починають, не чекаючи результатів бактеріологічних досліджень. Як правило, це дає необхідний лікувальний ефект, оскільки штами мікобактерій туберкульозу, стійкі одночасно до 2–3 препаратів, зустрічаються досить рідко.

**Класифікація** протитуберкульозних засобів:

I група – найефективніші препарати: ізоніазид і рифампіцин;

II група – препарати середньої ефективності: етамбутол, стрептоміцин, етіонамід, піразинамід, канаміцин, циклосерин, флориміцин;

III група – препарати з помірною ефективністю: ПАСК, тіоацетазон.

Протитуберкульозні засоби раніше поділяли на основні (препарати I ряду) і резервні (препарати II ряду). Цією класифікацією нерідко користуються і в даний час. До основних препаратів відносяться ізоніазид, етамбутол, стрептоміцин і рифампіцин. Препарати II ряду представлені синтетичними засобами – ПАСКом, етіонамідом, піразинамідом, тіоацетазоном, а також антибіотиками циклосерином, канаміцину сульфатом, флориміцину сульфатом. Активність резервних препаратів, як правило, менша, ніж основних (ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, рифампіцину). Крім того, багато з них токсичніші і частіше викликають ПЕ. Призначають резервні препарати при стійкості мікобактерій до основних препаратів або з огляду на непереносимість останніх.

Ускладнюючим моментом лікарського лікування туберкульозу є також ПЕ. Вони можуть бути як алергійної, так і неалергійної природи (табл. 1.7). Крім того, при застосуванні антибіотиків можлива суперінфекція. ПЕ мають усі відомі протитуберкульозні засоби, варіюють лише їх характер і частота.



Деякі носять загрозливий характер (гепатотоксичність, нефротоксичність, пригнічення кровотворення, нейротоксичність) і є показанням до відміни препаратів.

Таблиця 1.7

**Побічні ефекти, типові для ряду протитуберкульозних засобів**

Група	Препарат	Побічні ефекти неалергійної природи									
		подрозносяча дія (диспепсичні порушення)	вплив на ЦНС (судоми, психічні порушення)	неврити	вестибулярні порушення	порушення слуху	порушення зору	пригнічення функції печінки	пригнічення функції нирок	алергійні реакції	суперінфекція
I	Ізоніазид		+	+						+	
	Рифампіцин	+						+		+	+
II	Стрептоміцину сульфат			+	+	+				+	+
	Етамбутол			+			+			+	
	Етіонамід	+								+	
	Канаміцину сульфат					+			+	+	+
	Циклосерин		+							+	
III	Натрію парааміносаліцилат	+								+	

### 1.4.1. Протитуберкульозні засоби I групи

#### 1.4.1.1. Синтетичні засоби

**Ізоніазид** – основний представник групи гідразидів ізонікотинової кислоти (ГІНК). Він має високу активність відносно мікобактерій туберкульозу (перевершує стрептоміцин). На відміну від стрептоміцину, впливає і на внутрішньоклітинно розташовані мікобактерії туберкульозу. Пригнічує збуд-

ник прокази. Інші мікроорганізми до ізоніазиду нечутливі.

**Механізм дії.** На мікобактерії туберкульозу ізоніазид чинить бактеріостатичну або бактерицидну дію, механізм якої дотепер не з'ясований. Є дані, що ізоніазид пригнічує синтез міколевих кислот, які є найважливішим структурним компонентом клітинної стінки мікобактерій туберкульозу. З цим пов'язують і високу вибірковість дії ізоніазиду на мікобактерії, оскільки в тканинах макроорганізму, а також у інших мікроорганізмів міколевих кислот немає. Не виключено, що певне значення має пригнічення синтезу нуклеїнових кислот.

**Фармакокінетика.** Ізоніазид добре всмоктується з ШКТ. Через 1–2 години він накопичується в плазмі крові в максимальних концентраціях. Препарат легко проникає через тканинні бар'єри і відносно рівномірно розподіляється по всіх тканинах. Виявляється в бактеріостатичних концентраціях у лікворі і серозних порожнинах. Ізоніазид створює найвищі внутрішньоклітинні концентрації (у 50 разів перевищують позаклітинні). Велика частина ізоніазиду зазнає хімічних перетворень з утворенням метаболітів і кон'югатів. Одним із важливих шляхів інактивації ізоніазиду в організмі є ацетилювання. Швидкість ацетилювання ізоніазиду генетично детермінована. Виділяють три типи ацетиляторів ізоніазиду: швидкі ацетилятори (I тип), повільні ацетилятори (II тип) і повільні ацетилятори з прискореною екскрецією препарату (III тип). Швидкість зниження вмісту ізоніазиду в плазмі на 50 % ( $T_{1/2}$ ) в цих групах може розрізнятися в 2,5 рази. Природно, що зазначені особливості слід враховувати при дозуванні ізоніазиду, оскільки від цього залежить не тільки підтримка бактеріостатичних концентрацій речовини, але й розвиток ПЕ.

Основна кількість ізоніазиду і продуктів його перетворення виділяється протягом однієї доби. Виводяться вони головним чином нирками.

**Місце в антимікробній терапії.** Використовують ізоніазид при всіх формах туберкульозу. Вводять препарат звичайно всередину, іноді ректально. При необхідності його можна призначати внутрішньовенно (він добре розчиняється), внутрішньом'язово. Розчини ізоніазиду використовують також для промивання серозних порожнин і норицевих ходів.

**Резистентність.** Первинна стійкість МБТ до ізоніазиду зустрічається у 32 % вперше виявлених хворих на туберкульоз. Вторинна резистентність мікобактерій туберкульозу до ізоніазиду розвивається значно повільніше, ніж до стрептоміцину і рифампіцину.

**Противопоказання:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ захворювання ЦНС (епілесія);
- ▶ периферичні нейропатії;
- ▶ бронхіальна астма;
- ▶ псоріаз;
- ▶ флебіт (для в/в введення).

**Особливості застосування.** При застосуванні ізоніазиду у вагітних слід дотримуватися обережності, оскільки описані затримка психомоторного розвитку, виникнення міеломенінгоцеле і гіпоспадії, геморагій (внаслідок гіповітамінозу К).

У новонароджених можливе збільшення періоду напіввиведення у зв'язку з незрілістю ферментів печінки.

Ризик токсичності ізоніазиду підвищується при кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв. При важких порушеннях функції печінки зростає ризик гепатотоксичності ізоніазиду.

**Взаємодії.** Ризик гепатотоксичності підвищується при поєднанні з протіонамідом. Обмежені комбінації з піразинамідом, рифампіцином, етамбутолом, стрептоміцином при захворюваннях ЦНС, печінки, нирок, очей.

**Побічні ефекти:**

- ▶ основною негативною властивістю ізоніазиду є його нейротоксичність. Проявляється вона головним чином невритами, зокрема, іноді відзначається ураження зорового нерва. Можливі несприятливі ефекти з боку ЦНС (безсоння, судоми, психічні порушення, розлади пам'яті, порушення рівноваги);
- ▶ у деяких хворих відзначається сухість у порожнині рота, нудота, блювання, закріп, легка анемія;
- ▶ алергійні реакції відносно рідкі. У ряді випадків виникають шкірні реакції, лихоманка, еозинофілія.

Багато ПЕ ізоніазиду пов'язані з пригніченням процесу утворення піридоксальфосфату, який є коензимом, необхідним для різноманітних перетворень амінокислот. У зв'язку з цим для попередження ПЕ (наприклад, невритів) одночасно з ізоніазидом призначають піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>).

До похідних гідразиду ізонікотинової кислоти відносяться також фтиазид, метазид, салтозид розчинний. Усі вони менш активні, ніж ізоніазид, і ніяких переваг у порівнянні з ним не мають. Застосовують їх рідко, зазви-

чай при непереносимості ізоніазиду.

### 1.4.1.2. Антибіотики

**Група рифаміцину.** Рифаміцин (рифоцин) є антибіотиком, що продукується *Streptomyces mediterranei*. Він є складною макроциклічною структурою. До цієї ж групи відноситься напівсинтетичний препарат рифампіцин (рифампін, рифадин, римактан).

**Антимікробна активність.** Обидві сполуки чинять виражену дію на мікобактерії туберкульозу і лепри, а також на грампозитивні бактерії. У високих концентраціях активні відносно грамнегативних мікроорганізмів (кишкової палички, капсульних бактерій, окремих штамів синьогнійної палички, шигел, сальмонел) і деяких видів протеза.

**Механізм дії.** Пригнічення синтезу РНК (очевидно, за рахунок інгібування ДНК-залежної РНК-полімерази). Вони мають бактеріостатичну, а у великих концентраціях – бактерицидну дію.

Особливо цікавий рифампіцин, який при прийомі всередину за активністю наближається до ізоніазиду.

**Фармакокінетика.** Рифампіцин добре всмоктується з ШКТ.  $C_{\max}$  визначається через 2–4 години. Він легко проникає через тканинні бар'єри, зокрема через гематоенцефалічний бар'єр. Терапевтичний ефект зберігається до 8–12 годин. Виділяється препарат із жовчю, частково з сечею, бронхіальними і слюзовими залозами.

Рифаміцини (особливо рифампіцин) є індукторами мікосомальних ферментів системи цитохрому Р-450 і здатні прискорювати метаболізм інших ЛЗ.

**Місце в антимікробній терапії.** Основне застосування – лікування всіх форм туберкульозу. Проте до рифампіцину досить швидко розвивається стійкість мікобактерії туберкульозу, у зв'язку з чим його доцільно комбінувати з іншими протитуберкульозними засобами. Рифампіцин використовують також у випадках, коли інші препарати неефективні.

Рифампіцин призначають всередину і внутрішньовенно, рифаміцин – внутрішньом'язово, внутрішньовенно і місцево.

**Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ годування грудьми, вагітність (тератогенний ефект);
- ▶ важкі захворювання печінки.

**Особливості застосування.** Рифампіцин призначають новонародженим і недоношеним тільки за життєвими показаннями. При порушенні функції печінки, а також у геріатрії, у зв'язку з можливими віковими змінами, рифаміцини слід застосовувати з обережністю.

**Взаємодії.** Обмежена комбінація з ізоніазидом при захворюваннях ЦНС, печінки, нирок, очей. Ризик гепатотоксичності підвищується при поєднанні з протіонамідом.

**Побічні ефекти.** Препарати групи рифаміцину можуть мати негативний вплив на функцію печінки (особливо на фоні наявного захворювання або при тривалому використанні препаратів). Можлива лейкопенія. У ряду хворих спостерігаються диспепсичні порушення. Іноді відзначаються алергійні реакції. Не рекомендується застосовувати ці антибіотики в першому триместрі вагітності (не виключений несприятливий вплив на плід). Слід враховувати, що рифампіцин забарвлює сечу, мокроту і слизову рідину в червоний колір. Одним із недоліків рифаміцину є його висока вартість.

## 1.4.2. Протитуберкульозні засоби II групи

### 1.4.2.1. Синтетичні засоби

#### *Етамбутол*

**Антимікробна активність.** Етамбутол характеризується високою протитуберкульозною активністю. За експериментальними даними, при ентеральному введенні етамбутол аналогічний за активністю ізоніазиду. На інші мікроорганізми не впливає.

**Механізм дії.** Ефективність етамбутолу пов'язують із пригніченням синтезу РНК.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ препарат всмоктується не повністю (приблизно 3/4), але в достатній для забезпечення бактеріостатичного ефекту кількості. Концентрації етамбутолу всередині клітин перевищують позаклітинні у 2 рази. Максимальні концентрації в плазмі крові створюються через 2–4 години,  $T_{1/2}$  – приблизно 8 годин.

Виділяється в основному нирками протягом доби. У сечі виявляються незмінений етамбутол (90 %), а також його метаболіти. Невелика їх частина виводиться кишечником (близько 20 %).

**Місце в антимікробній терапії.** Етамбутол призначають при різних формах туберкульозу, зазвичай у поєднанні з іншими препаратами (наприклад, рифампіцин + етамбутол + ізоніазид; рифампіцин + етамбутол; ізоніазид + етамбутол).

**Резистентність.** Сстійкість мікобактерій до етамбутолу розвивається відносно повільно. Зустрічається у 0,5–1,5 % вперше виявлених пацієнтів з туберкульозом і у 2,5–4 % пацієнтів, що тривало лікувалися.

**Протипоказання:** гіперчутливість; неврит зорового нерва.

**Особливості застосування.** Етамбутол не рекомендований дітям до 2–3 років внаслідок неможливості адекватного контролю зору. При порушенні функцій нирок і печінки необхідна корекція дози.

**Взаємодії.** Небажане призначення таких комбінацій у зв'язку з антагонізмом на мікробному і фармакокінетичному рівнях: з протіонамідом; етіонамідом.

**Побічні ефекти.** Найбільш характерними є порушення зору (зокрема розлад кольорового сприйняття, особливо здатність розрізняти зелений і червоний кольори). Якщо виникає неврит очного нерва, це ускладнення набуває важкого перебігу. Порушення зору виникають звичайно через 2–6 міс. після початку лікування етамбутолом і залежать від дози речовини. При своєчасній відміні препарату зір поступово відновлюється. У зв'язку з можливістю розвитку такого побічного ефекту лікування етамбутолом проводять під систематичним контролем функції зору. Алергійні реакції етамбутол викликає рідко.

## **Етіонамід**

**Антимікробна активність.** Спектр дії етіонаміду включає мікобактерії туберкульозу і збудник прокази. Звикання до нього мікобактерій туберкульозу виникає швидко, тому його завжди застосовують у поєднанні з іншими препаратами.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ всмоктується добре.  $C_{\max}$  накопичується приблизно через 3 години. Етіонамід досить добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Швидко інактивується в печінці і виводиться з сечею, головним чином у вигляді метаболітів.

Вводять препарат всередину і ректально. Для внутрішньовенних ін'єкцій застосовують етіонаміду гідрохлорид.

**Протипоказання:** гіперчутливість; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки; вагітність.

**Особливості застосування.** Безпека етіонаміду у дітей до 14 років не встановлена.

**Взаємодії.** Небажане призначення комбінації з етамбутолом у зв'язку з антагонізмом на мікробному і фармакокінетичному рівнях.

**Побічні ефекти.** Найбільш виражена у нього подразлива дія. Так, диспепсичні явища (іноді з важким перебігом), що виникають при прийомі всередину, спостерігаються приблизно у 50 % хворих. Для їх зменшення призначають нікотинамід. Відзначаються також алергічні реакції. Іноді розвиваються гепатит, ортостатичний колапс, порушення з боку центральної і периферичної нервової системи і багато інших ПЕ.

## **Протіонамід**

Аналогічним препаратом є протіонамід (піразинамід).

**Антимікробна активність.** Піразинамід за туберкулозостатичною активністю перевершує ПАСК, але поступається ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину. На інші мікроорганізми не впливає. При застосуванні лише піразинаміду до нього швидко розвивається стійкість мікобактерій туберкульозу.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується з ШКТ.  $C_{\max}$  – через 1–3 години. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Основна кількість піразинаміду і його метаболітів виводиться нирками.

Застосовується в поєднанні з іншими препаратами. Піразинамід призначають ентерально 3–4 рази на день.

**Резистентність.** Первинна стійкість до протіонаміду зустрічається в 1,4–7,8 % випадків. Стійкість мікобактерій туберкульозу до протіонаміду при комплексній терапії практично не спостерігається. Перехресна стійкість відзначається тільки з тіацетазоном. В умовах монотерапії стійкість мікобактерій туберкульозу до протіонаміду досягає через 2 місяці 32 %, а через 4 місяці – 82 %. При комбінованій хіміотерапії, особливо в поєднанні зі стрептоміцином, розвиток стійкості MBT до протіонаміду значно зменшується (до 15 % через 5 місяців).

**Протипоказання:** гіперчутливість; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки; вагітність.

**Особливості застосування.** Безпека у дітей до 14 років не встановлена.

**Взаємодії.** Ризик гепатотоксичності підвищується при поєднанні з рифампіцином, ізоніазидом.

**Побічні ефекти.** Найсерйознішим є гепатотоксичність. У зв'язку з цим

при використанні піразинаміду необхідний систематичний контроль за функцією печінки. Порушення функції печінки є підставою до відміни препарату. У ряду хворих спостерігаються також диспепсичні явища. Затримка в організмі сечової кислоти під впливом піразинаміду іноді призводить до появи нападів подагри. Можуть виникати алергійні реакції (лихоманка, дерматити, еозинофілія тощо).

#### 1.4.2.2. Антибіотики

**Фторхінолони** (див. попередній розділ).

**Група аміноглікозидів** (стрептоміцин, амікацин – див. відповідний попередній розділ).

#### **Канаміцин**

Продуцентом канаміцину є *Streptomyces kanamyceticus*. Препарат відноситься до антибіотиків групи аміноглікозидів. Випускається у вигляді сульфату.

**Антимікробна активність.** Канаміцин має широкий спектр дії, що включає мікобактерії туберкульозу, багато грампозитивних і грамнегативних бактерій. До нього малочутливі стрептококи (за винятком ентерококів), пневмококи. Він не діє на синьогнійну паличку, анаероби, спірохети, патогенні гриби й істинні віруси.

**Механізм дії.** Пов'язаний з пригніченням синтезу білка у бактерій. Канаміцин чинить як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ препарат всмоктується незначною мірою. Для резорбтивної дії його призначають внутрішньом'язово. При цьому шляху введення максимальні концентрації канаміцину в плазмі визначаються приблизно через 1 годину. Антибактеріальний ефект зберігається до 6–12 годин. Через гематоенцефалічний бар'єр канаміцин практично не проникає. Виділяється нирками.

**Місце в антимікробній терапії.** У медичній практиці канаміцин використовують як протитуберкульозний препарат II групи, а також при інфікуванні грамнегативними мікроорганізмами (кишковою паличкою, капсульними бактеріями й ін.), протеєм, золотистим стафілококом та іншими збудниками, чутливими до канаміцину. Підставою для застосування канаміцину є неефективність інших антибіотиків.

Крім внутрішньом'язових ін'єкцій, препарат може бути введений у по-



рожнини тіла. Крім того, його іноді призначають всередину (для пригнічення кишкової мікрофлори).

**Резистентність.** Звикання бактерій до канаміцину розвивається досить швидко.

**Протипоказання:** гіперчутливість; порушення слуху; порушення функції нирок.

**Особливості застосування.** Застосування аміноглікозидів у вагітних можливе тільки за життєвими показаннями, оскільки вони можуть викликати нефротоксичний і ототоксичний ефекти у плода. Є повідомлення про природжену глухоту у дітей, матері яких одержували аміноглікозиди. Слід дотримуватися обережності при призначенні аміноглікозидів недоношеним і новонародженим, оскільки при їх використанні у високих дозах описані ступор, млявість, кома, виражене пригнічення дихання. Необхідний контроль слуху і функції нирок.

**Побічні ефекти.** Канаміцин характеризується високою токсичністю. Так, він має більшу ототоксичність, ніж гентаміцин і стрептоміцин (але меншу, ніж неоміцин). Поява шуму у вухах є приводом для відміни препарату, оскільки він може викликати в результаті пошкодження слухового нерва необоротне зниження слуху аж до повної глухоти. Ототоксичний ефект канаміцину особливо небезпечний при тривалому використанні антибіотика (при лікуванні туберкульозу). Вестибулярні порушення виникають відносно рідко. Канаміцин має і виражену нефротоксичність. У зв'язку з цим у процесі лікування необхідно регулярно контролювати не тільки стан слуху, але й функцію нирок. Крім того, можливий його негативний вплив на печінку. Іноді відзначаються алергічні реакції.

## **Циклосерин**

Продукується різними видами актиноміцетів: *Actinomyces orchidaceus*, *Actinomyces garyphalus*, *Actinomyces lavendulae*. Одержаний також синтетичним шляхом. Як лікарський препарат використовується D-ізомер циклосерину.

**Антимікробна активність.** Має широкий спектр дії. Найбільш ефективний відносно поза- і внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу (поступається за активністю ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину). На інші мікроорганізми впливає тільки у великих концентраціях.

**Механізм дії.** Циклосерин діє бактерицидно, порушуючи синтез клітинної стінки. Це пов'язано з тим, що, маючи хімічну схожість із D-аланіном,

цикloserин здатний за конкурентним принципом пригнічувати активність ферментів D-аланінрацемази й D-аланінсинтетази. В результаті порушується утворення дипептиду D-аланіл-D-аланіну, необхідного для побудови клітинної стінки ряду бактерій.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ цикloserин всмоктується добре. Через 2–4 години визначаються  $C_{\max}$ . З білками плазми цикloserин не зв'язується. Добре проникає в ліквор, де його концентрації близькі до таких у плазмі крові.

Близько 1/3 введеного цикloserину піддається хімічним перетворенням. Виділяється препарат нирками (у 1-шу добу близько 50 %).

**Місце в антимікробній терапії.** Показанням до призначення цикloserину є непереносимість або неефективність інших протитуберкульозних засобів. Якнайкращий результат спостерігається при комбінованому застосуванні цикloserину з іншими препаратами I або II групи. Застосовують його всередину.

**Резистентність.** Первинна медикаментозна стійкість до цикloserину спостерігається в 10 % випадків. При комплексній терапії випадків медикаментозної стійкості до цього ЛЗ відзначено не було.

**Противоказання:** гіперчутливість; захворювання ЦНС.

**Особливості застосування.** Безпечність цикloserину у вагітних і при годуванні груддю не визначена. У зв'язку з високою токсичністю слід дотримуватися обережності при застосуванні в дитячому віці. При зниженні функції нирок слід понизити дозу ЛЗ.

**Взаємодії.** Ризик нейротоксичності підвищується при поєднанні цикloserину з протіонамідом.

**Побічні ефекти.** В основному це нервово-психічні порушення: головний біль, запаморочення, тремор, судоми, збудження або депресія, психози. Іноді відзначаються диспепсичні розлади. Алергійні реакції виникають рідко.

Для корекції змін з боку функцій ЦНС вводять піридоксин, глутамінову кислоту, препарати АТФ.

*До протитуберкульозних засобів II групи з числа антибіотиків належать також капреоміцин і флориміцину сульфат (віоміцин).*

### 1.4.3. Протитуберкульозні засоби III групи

### 1.4.3.1. Синтетичні засоби

Ця група резервних протитуберкульозних засобів представлена сполуками різної хімічної будови. До них відносяться ПАСК і тіоацетазон. Кожну з цих речовин застосовують у комбінації з іншими препаратами.

#### **Натрію парааміносалицилат (ПАСК)**

**Антимікробна активність.** Має бактеріостатичну дію на мікобактерії туберкульозу. Активність натрію парааміносалицилату невисока. У зв'язку з цим застосовують його тільки в комбінації з іншими, активнішими препаратами.

**Механізм дії** зумовлений конкурентними взаємостосунками з параамінобензойною кислотою, необхідною для росту і розмноження мікобактерії туберкульозу. На інші мікроорганізми він не впливає.

**Фармакокінетика.** Натрію парааміносалицилат добре всмоктується з травного тракту.  $C_{\max}$  визначається через 1–2 години. Значна частина препарату (близько 50 %) зв'язується з білками плазми крові. У серозних порожнинах накопичується в достатніх кількостях. Через гематоенцефалічний бар'єр проникає невеликою мірою. Через 6 годин у плазмі крові виявляється в незначній концентрації. З організму виводиться нирками в незміненому вигляді, а також у вигляді метаболітів і кон'югатів (в основному ацетилуюча похідна парааміносалицилової кислоти). За 6 годин виділяється близько 60 %, а за 24 години – приблизно 90 % від уведеної дози.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують при всіх формах туберкульозу. Призначають звичайно всередину, іноді вдаються до внутрішньовенного введення.

**Резистентність.** Первинна стійкість зустрічається рідко і складає 1–2,5 %. При лікуванні протягом 2–3 місяців стійкість спостерігається в 15 % випадків, через 6 місяців – у 30 %, через 1 рік – в 70 %. При поєднанні з ізоніазидом, стрептоміцином, канаміцином й іншими ЛЗ розвиток стійкості значно сповільнюється, як до самої аміносалицилової кислоти, так і до інших протитуберкульозних ЛЗ.

**Протипоказання:** гіперчутливість; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки; важкі захворювання печінки.

**Особливості застосування.** Безпечність у вагітних і при годуванні груддю не визначена. Слід уникати призначення при важких захворюваннях нирок.

**Побічні ефекти.** Найбільш часті диспепсичні розлади, пов'язані з подразливою дією препарату. При цьому спостерігаються нудота, блювота, діарея, болі в ділянці живота, порушується апетит. Рідко виникають агранулоцитоз, гепатит, кристалурія. У ряду хворих відзначається розвиток зобу з явищами гіпотиреозу. Можливі ускладнення алергійного походження, які проявляються шкірними реакціями, лихоманкою, артритами, еозинофілією тощо.

## **Тіоацетазон**

**Антимікробна активність.** Спектр протимікробної дії тіоацетазону (тібон, контебен) обмежується мікобактеріями туберкульозу і збудником прокази. За протитуберкульозною активністю тіоацетазон поступається препаратам I і II груп.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується з ШКТ. Частково інактивується в печінці. Виділяється з організму протягом доби. Велика частина препарату виводиться нирками.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують тіоацетазон всередину, головним чином при позалегеневих формах туберкульозу (при туберкульозі слизових і серозних оболонок, лімфатичних вузлів тощо). У ряді випадків тіоацетазон призначають при проказі.

**Резистентність.** Стійкість мікобактерії туберкульозу до тіоацетазону розвивається відносно повільно.

**Протипоказання.** Гіперчутливість, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, ниркова і печінкова недостатність.

**Особливості застосування.** Безпечність у вагітних і при годуванні груддю не визначена.

**Взаємодії.** Ризик гепато- і нейротоксичності підвищується при поєднанні з ізоніазидом.

**Побічні ефекти.** Тіоацетазон має значну токсичність. Він відносно часто викликає важкі ускладнення з боку кровотворення (анемію, лейкопенію, агранулоцитоз), нирок (альбумінурію, циліндрурію) і печінки (аж до жовтої атрофії печінки). Крім того, при його використанні відзначаються диспепсичні розлади, алергійні реакції й інші ПЕ.

Застосування тіоацетазону вимагає постійного контролю стану кровотворення, функцій печінки і нирок.

Дози та форми випуску протитуберкульозних засобів наведено в таблиці 1.8.

## Протитуберкульозні препарати

Назва	Середня терапевтична доза для дорослих; шлях введення	Форма випуску
Ізоніазид – Isoniazidum	Всередину 0,3 г; внутрішньовенно краплинно 0,01–0,015 г/кг (у вигляді 0,2 % розчину)	Порошок; таблетки по 0,1; 0,2 і 0,3 г; 10 % розчин в ампулах по 5 мл
Рифампіцин – Rifampicinum	Всередину 0,45 г; внутрішньовенно по 0,3–0,9 г	Капсули по 0,05 і 0,15 г; ампули по 0,15 г (розчиняють перед вживанням)
Етамбутол – Ethambutolum	Всередину 0,025 г/кг	Таблетки по 0,1; 0,2 і 0,4 г
Етіонамід – Ethionamide	Всередину 0,25 г	Таблетки, покриті оболонкою, по 0,25 г
Протіонамід – Protionamide	Всередину 0,25 г	Таблетки (драже) по 0,25 г
Піразинамід – Piraziamlde	Всередину 1 г	Таблетки по 0,5 і 0,75 г
Циклосерин – Cycloserinum	Всередину 0,25 г	Таблетки і капсули по 0,25 г
Канаміцину сульфат – Kanamycini sulfas	Внутрішньом'язово 1 г; інгаляційно 0,25–0,5 г у 3–5 мл фіз. р-ну або дистильованої води	Флакони по 0,5 і 1 г (розчиняють перед вживанням); 5 % розчин в ампулах по 5 і 10мл
Флориміцину сульфат – Florimycini sulfas	Внутрішньом'язово 0,5–1 г	Флакони по 0,5 і 1 г
Натрію парааміносаліцилат – Natrii paraaminosalicylas	Всередину 3–4 г; внутрішньовенно краплинно. 250 мл 3 % розчину	Порошок; таблетки по 0,5 г; таблетки, розчинні в кишечнику, по 0,5 г; гранули (2 г препарату в 6 г гранул); флакони по 250 і 500 мл 3 % розчину
Тіоацетазон – Thioacetazonum	Всередину 0,05 г	Таблетки по 0,025 і 0,05 г

## 1.5. ПРОТИСИФІЛІТИЧНІ ЗАСОБИ

Старими протисифілітичними засобами є препарати миш'яку – новарсенол, міарсенол, осарсол, які призводили до різних ускладнень: нітритного кризу, лихоманки дев'ятого дня, сальварсанних дерматитів тощо. Нині ці препарати, із зрозумілих причин, не застосовуються.

Основне місце в лікуванні сифілісу займають препарати *бензилпеніциліну*. Для цієї мети використовують як короткодійчі (бензилпеніциліну натрієву або калієву сіль), так і тривалодійчі препарати (депо-пеніциліни). Бензилпеніцилін має швидку і виражену трепонемоцидну дію. Розвитку до нього стійкості блідої трепонеми не відзначено. Препарати бензилпеніциліну ефективні при сифілісі на всіх його стадіях. Призначають їх курсами, тривалість яких визначається формою і стадією захворювання.

При непереносимості бензилпеніциліну (наприклад, у зв'язку з алергічними реакціями) для лікування сифілісу можна використовувати інші антибіотики: з групи *тетрациклінів* – доксициклін, з групи *макролідів, азалідів та кетолідів* – еритроміцин, джозаміцин, спіраміцин, азитроміцин, кларитроміцин, з групи *цефалоспоринів* – цефтріаксон, у т.ч. інгібіторозахищений, цефотаксим, цефуроксим, цефіксим та ін. Проте за ефективністю вони поступаються препаратам бензилпеніциліну.

Крім антибіотиків, при лікуванні сифілісу застосовують *препарати вісмуту та йоду*. Препарати вісмуту (на сьогодні жоден не зареєстрований в Україні), та йоду в окремих випадках можуть призначатися в якості резерву при лікуванні пізніх форм сифілісу. Із препаратів бісмуту до них відносяться бійохінол (8 % суспензія йодовісмутату хініну в нейтралізованій персиковій олії) і бісверол (суспензія основної вісмутової солі моновісмутвинної кислоти в нейтралізованій персиковій олії). Основні препарати йоду, що можуть бути використані як протисифілітичні засоби, наведені в таблиці 1.9.

Таблиця 1.9

### Препарати йоду та форми їх випуску

Назва	Застосування
Йодид калію	– по 1 столовій ложці 3 рази на день після їди, запиваючи молоком. Спочатку застосовують 3 % водний розчин, а потім 4–5 %. – 5 % спиртовий розчин йоду по 5–20 крапель на молоці, 3 рази на день, після їди.

Кальційодин	Всередину по 1–2 таблетки (по 0,5 г) 3 рази на день після їди протягом 1–1,5 міс.
-------------	---

**Антимікробна активність.** На відміну від антибіотиків, спектр дії препаратів вісмуту обмежується збудником сифілісу. За активністю вони поступаються бензилпеніциліну.

**Механізм дії.** Трепонемостатичну дію їх пов'язують з пригніченням ферментів, що містять сульфгідрильні групи. Терапевтичний ефект препаратів вісмуту розвивається значно повільніше, ніж бензилпеніциліну.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ препарати вісмуту не всмоктуються, у зв'язку з чим їх вводять внутрішньом'язово. Виділяються вони переважно нирками, а також у невеликих кількостях кишечником і потовими залозами.

**Місце в антимікробній терапії.** Застосовують препарати вісмуту при всіх формах сифілісу.

**Протипоказання.** Індивідуальна непереносність, патологія нирок. Протипоказаннями до застосування вісмутівих препаратів є ураження слизової оболонки рота, анемія, стоматити, гінгівіти.

**Особливості застосування.** Препарати вісмуту не застосовують у хворих з патологією нирок, тому що у 15–20 % хворих в другій половині курсу лікування розвивається нефропатія, що може посилити перебіг основного захворювання. Вісмутіві клітини, що з'являються при цьому, свідчать про подразнення нирок, тому у хворих, які проходять курс лікування препаратами вісмуту, навіть без наявності патології нирок, доцільно 1 раз на тиждень досліджувати сечу. Якщо в сечі з'явився білок, необхідно зробити перерву в лікуванні на 7–10 днів.

**Побічні ефекти.** Спостерігаються відносно рідко. Типова для дії цих препаратів поява темної облямівки по краю ясен (так звана вісмутова облямівка). Можливий розвиток гінгівіту, стоматиту, коліту, діареї, дерматиту. Рідко спостерігаються ураження нирок і печінки. При застосуванні препаратів вісмуту необхідно стежити за станом слизової оболонки порожнини рота, функцією нирок і печінки.

При отруєнні препаратами вісмуту застосовують унітіол, натрію тіосульфат.

Препарати йоду застосовують переважно при третинному сифілісі, а також при решті форм сифілісу в перервах між курсами лікування для прискорення розсмоктування інфільтратів (таблиця 1.10).

**Місце в антимікробній терапії.** Йод сприяє негативації серологічних реакцій. Особливо хорошу дію мають препарати йоду при нічних болях

у кістках.

**Фармакокінетика.** Всмоктуються з ШКТ тільки в лужному середовищі, тому необхідно приймати препарати, запиваючи молоком.

**Протипоказання.** Алергія на препарати йоду, активний туберкульоз легенів, нефрит і нефрози, захворювання серцево-судинної системи у стадії декомпенсації, захворювання кровотворної системи.

**Особливості застосування.** З великою обережністю слід застосовувати препарати йоду у хворих з третинними ураженнями носоглотки через небезпеку розвитку гострого набряку гортані.

**Взаємодія.** Препарати йоду прискорюють виведення з організму препаратів вісмуту.

**Побічні ефекти.** Препарати йоду можуть викликати йодизм: кон'юнктивіти, риніт, бронхіт, набряк язика, гортані, розлади шлунково-кишкового тракту, а також йодний висип (вугрі), зрідка – пухлиноподібні вегетуючі ураження (йододерма).



## 1.6. АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ І ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ

За ступенем чутливості до основних антибіотиків мікроби поділяють на чутливі, помірно чутливі і стійкі. До групи чутливих входить більшість штамів мікроорганізмів, зростання яких на живильних середовищах припиняється при використанні концентрацій, що відповідають середнім терапевтичним дозам антибіотиків. Якщо ріст збудників пригнічується при застосуванні тільки максимальних доз препаратів, то такі мікроорганізми помірно чутливі до антибіотика. Якщо пригнічення росту досягається в досліді в лабораторії лише при дуже високих концентраціях препарату, які не можна створити в організмі, то такі збудники відносяться до стійких стосовно антибіотика.

У процесі використання антибіотиків може розвиватися вторинна стійкість мікроорганізмів до них. Особливо швидко вона виникає по відношенню до стрептоміцину, олеандоміцину, рифампіцину, відносно повільно – до пеніцилінів, тетрацикліну і хлорамфеніколу, зрідка – до поліміксинів.

Виникнення вторинної резистентності може бути результатом таких дій: 1) помилкового вибору антибіотика; 2) неправильного дозування препарату без урахування особливостей фармакокінетики, взаємодії антибіотиків між собою та з іншими групами ЛЗ; 3) недотримання режиму прийому або курсу призначення антибіотиків.

Провідними біохімічними механізмами є три способи формування резистентності:

- ▶ ферментативна інактивація, модифікація мішеней дії і активне виведення антибіотика;
- ▶ зниження проникності зовнішніх структур бактеріальної клітини;
- ▶ захист мішеней дії (недавно відкритий механізм формування резистентності, раніше описаний тільки для певного тетрацикліну і нещодавно виявлений по відношенню до фторхінолонів).

Тому, на протипагу основним механізмам формування резистентності, сьогодні випрацювані нові напрямки розробки засобів для подолання антибіотикорезистентності:

- ▶ синтез блокаторів ефлюкс-каналів; синтез та подальше дослідження інгібіторів каспаз (лікування сепсису);
- ▶ синтез біогенних амінів (на основі спермідину та сперміну), що реверсують (відновлюють) чутливість мікроорганізмів до антибіотиків.

Антибіотики різних класів можуть бути схильні до різної комбінації цих трьох провідних способів утворення стійкості до них.

Найбільш відома і вивчена ферментативна інактивація лікарських препаратів бактеріями. У 1940 р. Abraham і Chain знайшли в *E. coli* фермент, який розщеплює пеніцилін. З того часу описано досить велике число ензимів, які в тому чи іншому місці руйнують β-лактаманне кільце пеніциліну і цефалоспоринов. β-лактамази характеризуються різною молекулярною вагою, електричними властивостями, послідовністю розташування амінокислот, молекулярною структурою і посередництвом хромосом і плазмід (табл. 1.10).

Таблиця 1.10

### Характеристика основних β-лактамаз

Клас	Характеристика
<b>Стафілококові плазмідні β-лактамази</b>	
A	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, крім метициліну й оксациліну. Чутливі до інгібіторів.
<b>Плазмідні β-лактамази грамнегативних бактерій широкого спектра</b>	
A	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорино I покоління. Чутливі до інгібіторів
<b>Плазмідні β-лактамази розширеного спектра грамнегативних бактерій</b>	
A	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорино I–IV поколінь. Чутливі до інгібіторів
<b>Хромосомні β-лактамази грамнегативних бактерій</b>	
A	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорино I–II поколінь. Чутливі до інгібіторів
C	Гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорино I–III поколінь. Нечутливі до інгібіторів
B	Ефективно гідролізують практично всі β-лактами, включаючи карбапенеми. Нечутливі до інгібіторів

Є цілий ряд сполук, частина яких знайшла своє застосування в клінічній практиці, що пригнічують продукцію β-лактамаз, і антибактеріальна ефективність може бути різко підвищена при їх використанні.

Формування антибактеріальної стійкості – природна здатність мікро-

організмів, тому повне запобігання й елімінація стійкості до антибактеріальних препаратів у принципі неможливі (табл. 1.11).

Таблиця 1.11

**Найпоширеніші механізми резистентності основних клінічно вагомих мікроорганізмів**

<b>Збудники</b>	<b>Групи АБ, до яких розвивається резистентність</b>	<b>Механізми резистентності</b>
<i>Набуті у позалікарняному просторі</i>		
<i>Staphylococcus spp.</i> , у т. ч. <i>S. aureus</i> (II муп – MSSA)	Природні та напівсинтетичні пеніциліни	Продукція β-лактамаз
<i>S. pneumoniae</i>	Напівсинтетичні та природні пеніциліни, цефалоспорины II–III покоління, висока частота асоційованої стійкості до макролідів, тетрациклінів, ко-тримоксазолу	Модифікація пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ) на мікробній стінці (механізм модифікації мішені)
<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Напівсинтетичні пеніциліни	Продукція β-лактамаз
<i>N. gonorrhoeae</i>	Пеніциліни. Стійкість до тетрациклінів, фторхінолонів – інші механізми	Продукція β-лактамаз
<i>Shigella spp.</i>	Стійкість до ампіциліну, тетрациклінів, хлорамфеніколу	Остаточо не встановлені
<i>Salmonella spp.</i>	Стійкість до ампіциліну, ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, поява резистентності до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів	Остаточо не встановлені
<i>E. coli</i>	При позагоспітальних інфекціях СВШ – стійкість до ампіциліну, ко-тримоксазолу, гентаміцину	Остаточо не встановлені
<i>Набуті в умовах клініки</i>		

<p>Родина Enterobacteriaceae</p>	<p>Резистентність до амінопеніцилінів, що асоціюється з резистентністю до цефалоспоринів усіх поколінь, аміноглікозидів та фторхінолонів. Розвиток ко-селекції (особливо резистентної, полірезистентності*** мікрофлори), через неконтрольований прийом антибіотиків в умовах клініки, часто необґрунтовано, та поєднання емпірично зразу двох груп препаратів, які мають схожий спектр протимікробної дії (найчастіше цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів)</p>	<p>Продукція β-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) (найчастіше <i>Klebsiella spp.</i> у дорослих та дітей, <i>E.coli</i> – у дорослих). Це відбувається шляхом зчеплення генів, які кодують синтез БЛРС, аміноглікозидмодифікуючі ферменти і фактори факторів*** нечутливості до фторхінолонів</p>
<p><i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>, <i>S. maltophilia</i></p>	<p>Асоційована одночасна стійкість до протисиньогнійних пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, фторхінолонів, аміноглікозидів</p>	<p>Змішаний механізм формування резистентності (продукція β-лактамаз, порушення проникності клітинної стінки для β-лактамів та ін.)</p>
<p><i>Enterococcus spp.</i>, у т.ч. ванкоміцин-резистентні ентерококи (VRE)</p>	<p>Асоційована стійкість до пеніцилінів, високого рівня стійкість до глікопептидів різних генерацій, лінезоліду, фторхінолонів та аміноглікозидів</p>	<p>Змішаний механізм резистентності</p>
<p><i>Staphylococcus spp.</i> (штами, резистентні до метициліну), а також <i>S. aureus</i> (III тип – MRSA, IV тип – VRSA), коагулазонегативні стафілококи (CNS)</p>	<p>Асоційована стійкість до бета-лактамних антибіотиків, макролідів, фторхінолонів, аміноглікозидів і тетрациклінів, високого рівня стійкість до глікопептидів старих генерацій (для <i>S.aureus</i> (MRSA, VRSA)</p>	<p>Змішаний механізм резистентності, у т.ч. синтез нового пеніцилінзв'язуючого білка (механізм обхідного шляху).</p>

Стратегія боротьби з резистентністю повинна бути спрямована на попередження формування і співіснування стійких мікробів. Як би ми не оптимізували схеми терапії, абсолютного усунення резистентності досягти нереально.

Існує так звана перехресна стійкість, яка стосується не тільки вживаного препарату, але й інших антибіотиків, схожих з ним за хімічною будовою

(наприклад, тетрацикліну).

У даний час існує поняття “хіміотерапевтична резистентність макроорганізму”, коли відсутність результатів лікування не пов’язана з антибіотиком, а визначається станом організму хворого, зниженням його реактивності, тому застосування етіотропних засобів обов’язково повинне поєднуватися з активною патогенетичною терапією. Антибіотики часто не дають остаточного сануючого ефекту при інфекційних захворюваннях, які перебігають на фоні застосування глюкокортикоїдів, цитостатиків та ін.

З метою профілактики розвитку стійкості мікроорганізмів до антибіотиків необхідно керуватися такими принципами:

1. Проводити терапію із застосуванням антибактеріальних препаратів у максимальних дозах до повного подолання хвороби (особливо у важких випадках).
2. Комбіноване використання препаратів.
3. Не слід замінювати один антибактеріальний препарат на інший, до якого існує перехресна стійкість.
4. До антибактеріальних препаратів, що призначаються профілактично або зовнішньо (особливо в аерозольній формі), швидше виробляється стійкість, ніж при їх парентеральному введенні або прийомі всередину. Місцеве застосування антибактеріальних препаратів повинне бути зведене до мінімуму. При цьому використовуються, як правило, засоби, що не вживаються для системного лікування, і з низьким ризиком швидкого розвитку стійкості до них.

Однією з причин вторинної резистентності є застосування антимікробних препаратів з профілактичною метою. Як профілактичні засоби вони можуть бути використані лише в таких випадках: а) для істинного попередження розвитку інфекцій (захист хворих з імунодефіцитом, муковісцидозом, а також для профілактики повторних атак ревматизму, рецидивів інфекцій сечових шляхів); б) для пригнічення вже існуючої інфекції до прояву захворювання (туберкульоз, малярія, укуси тварин); в) для запобігання опортуністичним інфекціям, викликаним існуючими ендogenousними мікроорганізмами, які потрапляють у місця, сприятливі для їх розмноження (бактерійний ендокардит після стоматологічних процедур або перитоніти після операції на кишечнику), що особливо важливо робити у ослаблених хворих. Антибіотик можна почати вводити до операції, але не раніше, ніж за 1 добу, інакше можуть з’явитися стійкі до препарату мікроорганізми, що

приведе до небезпечної ситуації.

На жаль, існують проблеми виникнення вторинної резистентності й не пов'язані з призначенням антибіотиків лікарями. Це – використання антибіотиків у ветеринарії і харчовій промисловості, а також вільний продаж антибіотиків в аптечній мережі.

До прикладу, у сільському господарстві США антибіотики 7 класів, у т.ч. пеніциліни і тетрацикліни, використовуються для лікування тварин, 70% антибіотиків використовуються щорічно для стимуляції росту і профілактики захворювань великої рогатої худоби та домашньої птиці. Європейські фермери найчастіше використовувать авопрацин, аналог ванкоміцину, а у США тривало використовувать ципрол\*\*\*оксацин.

**Особливості застосування.** Близько третини всіх госпіталізованих хворих одержують антибіотики, і при цьому, за даними ряду авторів, половина з них лікується неадекватно.

Вражає, що згідно зі статистикою Центру контролю і профілактики захворюваності (США), до 70% інфекцій, придбаних у лікарні, стійкі до дії одного антибіотика і до 40% інфекцій стійкі відразу до трьох антибіотиків.

Збільшення числа медичних маніпуляцій, що проводяться з лікувальною та діагностичною метою, травматичність і великий обсяг оперативних втручань сприяють росту бактеріємій і почастішанню інфекцій, викликаних різною флорою.

**Ефективність лікування** антибіотиками при своєчасному їх призначенні багато в чому визначається такими чинниками:

- ▶ по-перше: етіологічною діагностикою захворювання, клінічною діагностикою нозологічних форм інфекційного захворювання, виділенням збудника хвороби з подальшим визначенням його чутливості до антибіотиків;
- ▶ по-друге: вибором найактивнішого і в той же час найменш токсичного для конкретного хворого препарату;
- ▶ по-третє: визначенням оптимальної дози антибіотика, методу його введення для створення концентрації в осередку інфекції, яка у 2–3 рази перевищує мінімальну пригнічуючу концентрацію для цього хворого;
- ▶ по-четверте: знанням і врахуванням можливих побічних реакцій на антибіотик;
- ▶ по-п'яте: застосуванням за відповідними показаннями комбінації препаратів з метою розширення спектра їх дії і/або посилення проти-мікробного ефекту.

До призначення антибіотика необхідно провести забір матеріалу (мазок, секрет) для бактеріологічного дослідження. Мікробіологічна служба визначає збудника, рівень обсіменіння і його чутливість до антибіотика. Відповідь може бути одержана не раніше 4–5 днів. Проте нерідко висіяти мікроорганізм взагалі не вдається. Тому *призначення антибіотика* роблять за флорою, яка припускається, ґрунтуючись на таких відомостях:

1. Дані мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом (форма бактерій, грампозитивні, грамнегативні):
  - ▶ грам(+) диплококи – пневмококи;
  - ▶ ланцюжки грам(+) коків – стрептококи;
  - ▶ грона грам(+) коків – стафілококи;
  - ▶ короткі грам(+) палички – гемофільні палички;
  - ▶ грам(–) флора – кишкові палички, клебсієли, мораксели;
  - ▶ поєднання грам(+) і грам(–) флори – асоціація бактерій.

Орієнтиром можуть служити не тільки результати мікроскопії стерильних у нормі рідин і тканин, але й характер обсіменіння доступних для дослідження слизових оболонок. Візуально бактерії визначають лише при достатньо високому рівні обсіменіння досліджуваного матеріалу – не менше  $10^6$  мікробних клітин/мл, тому при інтерпретації результатів виключені помилки, пов'язані з випадковою контамінацією матеріалу під час його збору і т.п. Проте виділити чисті культури мікроорганізмів з явно колонізованого матеріалу (рановий ексудат, відокремлюване з дренажів і свищів) і дати чітку інтерпретацію результатів у цьому випадку буває складно.

2. Клінічна картина (характерні симптоми й ускладнення, особливості перебігу захворювання).

Мікроорганізми мають певну тропність до тканин, обумовлену їх адгезивною здатністю, що й зумовлює різну локалізацію осередку інфекції.

Наприклад:

- ▶ бешиху, лімфаденіт, артроз частіше викликають стрептококи;
- ▶ абсцес м'яких тканин, гнійний мастит, фурункули, карбункули, флегмону новонароджених – стафілококи;
- ▶ пневмонію – пневмококи, піогенні стрептококи, гемофільні палички, мораксели катараліс, мікоплазми (у стаціонарі – золотистий стафілокок, клебсієли, ацинетобактер, синьогнійні палички; необхідно пам'ятати, що в кожному стаціонарі своя мікрофлора);
- ▶ пієлонефрит – кишкові палички, протей, клебсієли й інші грам(–) бактерії;
- ▶ гострий цистит – кишкові палички, сапрофітний стафілокок, клебсіє-

- ли, протей;
- ▶ бактерійний менінгіт – менінгококи, пневмококи, гемофільні палички типу “b”;
  - ▶ захворювання ШКТ – ентеробактерії, грам(-) анаероби (бактероїди);
  - ▶ ендокардит – стрептококи, ентерококи, золотистий і епідермальний стафілококи тощо;
  - ▶ інтраабдомінальна інфекція й інфекція органів малого таза – завжди флора мікста.
3. Вік хворого. Багато інфекційних хвороб викликаються умовно-патогенною флорою, тобто збудниками, які вегетують в організмі здорових осіб. Слід підкреслити, що головна відмінність патогенної флори від умовно-патогенної – це наявність активної інвазії, тобто здатності патогенних мікроорганізмів проникати через непошкоджені гістогематичні бар’єри. Характер умовно-патогенної флори міняється з віком, що багато в чому пояснюється імунологічними чинниками. Наприклад, перитонеальну інфекцію частіше викликають ентерококи, лістерії, стрептококи групи В, хламідії. Відповідно до тканинної специфічності у новонароджених причиною інфекційних захворювань частіше бувають кишкова паличка й інші грам(-) палички, стафілококи, синьогнійні палички, сальмонели; в дітей у віці від 2 місяців до 5 років – гемофільна паличка типу “b”, пневмококи, менінгококи; з 6 років – мікоплазми, мораксели і стафілококи.
4. Сезонність захворювання. Наприклад, при інфекціях дихальних шляхів відзначене переважання гемофільної палички в осінньо-весняний період або внутрішньоклітинних патогенів – пізньої осені та зимою.
5. Епідемічна обстановка. Необхідно з’ясувати епідостановку в дитячому садку, школі і т.д., коли вже відомий збудник (виділений у інших хворих) і його чутливість до антибіотика. Вибирати препарат треба з урахуванням відомостей про “територіальний пейзаж” медикаментозної стійкості збудника захворювання.
6. Попереднє лікування, яке міняє мікрофлору, також потрібно врахувати при виборі протиінфекційної терапії. Вважається, що краще уникати повторного застосування одного і того ж антибіотика протягом 2-х років у одного хворого.

**Вибір антибіотика** за механізмом дії і протимікробним ефектом.



При виборі препарату першого ряду для важкохворих людей з пониженим імунітетом (новонароджені; діти, що часто хворіють; люди похилого віку; пацієнти, що отримують імунодепресивні препарати, тощо) слід віддати перевагу бактерицидним антибіотикам. Вони ж показані при інфекціях, викликаних швидкозростаючими бактеріями (наприклад, стрептококами), при утворенні бактеріями сильнотоксичних продуктів (наприклад, при газовій гангрені), а також при особливих локалізаціях інфекційного вогнища (серцевий клапан, мозкова оболонка і т. п.).

При виборі антибіотика перевагу слід віддати вузькоспектральному препарату, щоб понизити небезпеку появи небажаних біологічних ефектів, зменшити небезпеку опортуністичних інфекцій:

- ▶ антибіотики вузького спектра, що впливають на грам(+) бактерії і коки: природні пеніциліни, ізоксазолпеніциліни, лінкозаміди, ристоміцин, глікопептиди, фузидин, мупіроцин;
- ▶ антибіотики вузького спектра, що впливають на грам(-) бактерії: монобактами, поліміксини;
- ▶ антибіотики вузького спектра, що впливають на патогенні грибки: полієнові, гризеофульвін.

Антибіотики широкого спектра частіше використовують при поєднаній інфекції: амінопеніциліни, карбоксипеніциліни, уреїдопеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозидні препарати, хлорамфенікол, тетрациклін, фосфоміцин, рифаміцини, макроліди, карбапенеми.

Для недоношених новонароджених, новонароджених і дітей раннього віку (до 1 року) антибіотиками першочергового вибору повинні бути: пеніциліни (бензилпеніцилін, оксацилін, ампіцилін, амоксицилін), цефазолін (цефалоспорин I покоління), цефотаксим і цефтріаксон (цефалоспорины III покоління), еритроміцин, лінкоміцин, ністатин, леворин.

*Антибіотик необхідно призначати в такій дозі (разовій і добовій) і так вводити, щоб забезпечити його середню терапевтичну концентрацію (СТК) в тканинах і рідинах макроорганізму протягом усього курсу терапії.*

Режим дозування антибіотиків багато в чому залежить від їх біодоступності, зв'язування антибіотика з білками плазми крові, здатності проникати в тканини і органи (величини цих показників визначають час настання ефекту) і швидкості елімінації, яка складається з процесів біотрансформації та екскреції.

Треба також пам'ятати, що для забезпечення СТК антибіотиків важливо враховувати їх взаємодію з препаратами інших груп на фармакологічному

і фізико-хімічному рівнях.

Тільки знання фармакокінетики антибіотиків і особливостей їх взаємодії з іншими препаратами дозволяє лікареві утримати концентрацію антибіотиків у терапевтичному діапазоні протягом усього лікування у даного конкретного хворого, що особливо важливо, коли йдеться про препарати з дуже малою широтою терапевтичного діапазону (з малим токсико-терапевтичним відношенням). До таких антибіотиків у першу чергу відносять аміноглікозиди, хлорамфенікол, ванкоміцин.

Для оцінки ефективності антибіотикотерапії використовують такі критерії:

- ▶ Динаміка симптомів захворювання (лихоманка, інтоксикація, фізикальна вираженість ознак органного ураження й ін.).
- ▶ Динаміка лабораторно-інструментальних показників активності запального процесу (клінічний аналіз крові, аналіз сечі, протеїнограма, С-реактивний білок, сіалові кислоти, копрограма, дані рентгенівського обстеження й ін.).
- ▶ Динаміка бактеріоскопічних і бактеріологічних показників.

*Бактеріоскопічні методи* (цитологічний, метод флуоресціюючих антитіл і т. п.) високочутливі, але суб'єктивні і практично не піддаються інструментальному обліку і комп'ютерній обробці.

*Бактеріологічні методи* (посіви патологічного матеріалу на живильні середовища з визначенням чутливості флори до антибіотиків і т. п.) є достатньо трудомісткими і складними, але вони поки єдині, що дозволяють диференціювати життєздатні мікроорганізми від загиблих в результаті лікування, тому їх доцільно застосовувати для контролю лікування.

Окрім названих методів, важливе місце в лабораторній діагностиці інфекцій відводять таким дослідженням:

*Імуноферментний аналіз антигена* – високочутливий метод, який ґрунтується на взаємодії антитіла з міченим антигеном. Метод позбавлений суб'єктивності, може бути підданий комп'ютерній обробці.

*Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)* в даний час є поширеною та об'єктивною методикою, що дозволяє ідентифікувати в рідинах і тканинах організму різні мікроорганізми. Вона дозволяє виявити в досліджуваному клінічному матеріалі наявність специфічної ділянки ДНК, характерної для досліджуваного організму, і багато разів розмножити її.

*Вибір антибіотика, його дози і способу введення повинні виключати або істотно зменшувати пошкоджуючу дію препарату на макроорганізм.*

При використанні антибіотиків можуть з'явитися небажані ефекти (див. нижче).

Враховуючи небезпеку прямої токсичної дії антибіотиків на тканини й органи, всі препарати ділять на три групи: 1) *антибіотики широкого дозування* – пеніциліни (окрім карбокси- і уреїдопеніцилінів); 2) антибіотики обмеженого дозування – цефалоспорини, фосфоміцин, макроліди, карбапенеми, монобактами; 3) *антибіотики строгого дозування* – аміноглікозиди, поліміксини, хлорамфенікол, тетрациклін, ристоміцин, полієнові антибіотики, глікопептиди, лінкозаміди. За наявності лабораторних клінічних показників СТК препаратів першої групи можуть бути збільшені у 2–10 (і навіть 20) разів, другої групи – в 3–4 рази і третьої групи – максимально в 1,5 рази.

Пряма токсична дія антибіотиків характеризується низкою чітких ознак: а) вибірковістю (у кожного антибіотика свої “мішені”), введення препарату супроводжується індивідуальними клінічними проявами; б) найбільшою вірогідністю пошкодження вже патологічно зміненого органа (або тканини); в) залежністю від дози і часу.

Більшість використовуваних антибактеріальних препаратів виводиться нирками або метаболізується печінкою, тому доза конкретних препаратів повинна вибиратися залежно від ступеня ураження цих органів і наявності печінкової або ниркової недостатності.

Через 2–4 дні від початку лікування лікар, керуючись критеріями оцінки ефективності призначеного препарату (див. вище), зробить остаточний висновок про його ефективність. Якщо ефективність недостатня (або відсутня), або у разі реалізації небажаних ефектів, лікар (з урахуванням даних з бактеріологічної лабораторії, одержаних до цього часу) проводить корекцію антибіотикотерапії, користуючись запропонованим вище алгоритмом.

**Взаємодії.** У клінічній практиці досить часто вдаються до проведення комбінованої антибіотикотерапії.

Показання до проведення комбінованої терапії:

- ▶ змішані інфекції;
- ▶ необхідність попередження розвитку стійкості мікроорганізмів до антибіотика;
- ▶ доцільність посилення антибактеріального ефекту;
- ▶ недостатня чутливість збудників до моноантибіотиків.

При поєднаному застосуванні можливі такі варіанти їх взаємодії:

- ▶ *індиферентна дія* – зміна ефекту кожного з протимікробних засобів не відзначається (хлорамфенікол + еритроміцин);
- ▶ *адитивна дія* – антибактеріальний ефект використовуваних препара-

тів рівний сумі дії кожного з них окремо, незалежно один від одного (ампіцилін + оксацилін);

- ▶ *синергічна дія* – ефект сумісного застосування двох антибіотиків перевищує просту сумачію дії кожного препарату окремо (бета-лактами + аміноглікозиди);
- ▶ *антагоністична дія* – ефект, що досягається при поєднанні кількох препаратів, нижчий, ніж ефект кожного окремо (бета-лактами + тетрациклін).

Проте слід підкреслити, що при одночасному призначенні більше двох антибіотиків легше виявляється антагонізм між ними і значно більша небезпека виникнення небажаних ефектів; крім того, збільшується вартість лікування.

Необхідно враховувати характер взаємодії антибактеріальних препаратів з їжею й іншими ЛЗ (див. відповідні розділи нижче).

**Побічні ефекти.** Хоча антибіотики і характеризуються високою вибірковістю дії, проте вони мають цілий ряд несприятливих впливів на макроорганізм:

- ▶ алергійні реакції (див. додаток 5);
- ▶ токсична дія;
- ▶ біологічні ефекти, пов'язані з пригніченням сапрофітної флори; з пригніченням імунітету; з розвитком вторинних інфекцій, гіпо- й авітамінозів.

### *Токсичні реакції*

1. Нейротоксичні.

2. Ураження слухового нерва. За частотою розвитку препарати розташовуються таким чином (у порядку убунання): мономіцин, канаміцин, неоміцин, стрептоміцин, флориміцин, ристоміцин.

Описані випадки тимчасової втрати слуху від великих доз еритроміцину. Стрептоміцин при вагітності приводить до глухоти у плода. Аміноглікозиди (мономіцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, сизоміцин та ін.) *не можна* поєднувати один з одним, а також з іншими ототоксичними препаратами (саліцилати, хінін, етакринова кислота, фуросемід). Тривалість прийому препаратів – не більше 7–10 днів. Вік хворого – не старше 60 років.

3. Ураження вестибулярного апарату: стрептоміцин, флориміцин, канаміцин, неоміцин, гентаміцин.

4. Ураження зорового нерва – стрептоміцин, хлорамфенікол, циклосе-

- рин, поліміксин В, ристоміцин, налідиксова кислота, ентеросептол (при тривалому прийомі).
5. Розвиток поліневриту – стрептоміцин, поліміксини, амфотерицин В, хлорамфенікол, сульфаніламід, нітрофуран, оксихіноліни, **хінолони (налідиксова кислота), окремі фторхінолони (пемфлосаксин, норфлосаксин, ципрофлоксацин), канаміцин.**
  6. Розвиток парестезій, головного болю, запаморочень – поліміксин, стрептоміцин, циклосерин, амфотерицин В.
  7. Ураження ЦНС – циклосерин, поліміксин, амфотерицин В, **пеніциліни, фторхінолони, нітроімідазоли, стрептоміцин.**
  8. Нефротоксичні реакції – поліміксин, аміноглікозиди, цефалоспорины, метицилін, ристоміцин, рифампіцин, амфотерицин В, сульфаніламід, тетрациклін, гентаміцин.
  9. Гепатотоксичні реакції – тетрациклін, сульфаніламід; рідше – поліміксин, ентеросептол, налідиксова кислота, лінкоміцин, нітрофуран, хлорамфенікол, еритроміцин, рифампіцин.
  10. Токсична дія на ШКТ (нудота, блювання, біль в животі, анорексія, діарея, закреп) – тетрациклін, макроліди, амфотерицин В, канаміцин, фузидин.
  11. Вплив на імунну систему: гентаміцин знижує кількість імунокompетентних клітин у селезінці, хлорамфенікол пригнічує утворення антитіл.
  12. Вплив на кровотворну систему: хлорамфенікол, амфотерицин – анемія, лейкопенія, агранулоцитоз. Гемолітична анемія – при прийомі стрептоміцину, сульфаніламідів, нітрофуранів, тетрацикліну.

### **Біологічна ПД хіміотерапевтичних препаратів**

#### 1. Суперінфекція:

- а) пригнічення нормальної флори, ріст умовно-патогенної флори. Це може сприяти розмноженню інших мікроорганізмів і грибів, нечутливих до даного антибіотика (дріжджоподібних грибів, *Clostridium difficile*, протей, синьогнійної палички, стафілококів). Найчастіше суперінфекція виникає на фоні лікування антибіотиками широкого спектра дії;
- б) кандидози (зовнішніх покривів і вісцеральні). Зазвичай піддаються зворотному розвитку після відміни ЛЗ.

Лікування кандидозів шкірних покривів: 2 % спиртовий або водний

розчин метилового синього, кристалічного і генціанового фіолетового, можна 1 % розчин діамантового зеленого; 5–10 % розчин нітрату срібла, 2–10 % розчин мідного купоросу.

2. Внутрішньолікарняна інфекція:

- а) дисбактеріоз. Порушення вітамінного балансу ( $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , PP – виробляється кишковою флорою) – анорексія, пронос, ураження шкіри і слизових оболонок. Лікування: колібактерин, біфідумбактерин, біфікол, вітаміни групи B;
- б) реакція бактеріолізу (Яриша – Герксгеймера) – терапевтичний шок. Розвивається швидко, звичайно на початку лікування при введенні антибіотиків у великих дозах. Симптоми: озноб, лихоманка, тахікардія, проливний піт, діарея, колапс, втрата свідомості, анурія. Профілактика: дотримання режиму антибіотикотерапії + антигістамінні препарати.

## 1.7. КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ АНТИБІОТИКАМИ

Призначаючи два або більше антимікробних препаратів, лікар повинен чітко уявляти як потенційно позитивні, так і негативні сторони такого поєднання.

З одного боку, поєднане застосування двох або більше антибіотиків може значно збільшити ймовірність алергійних реакцій, ризик безпосередньої токсичної дії. Наприклад, призначення цефалоспоринів і аміноглікозидів різко збільшує ризик ураження нирок. Далеко не завжди можна бути впевненим, що поєднання двох препаратів потенціює антибактеріальну дію один одного, а не навпаки. Класичним прикладом негативного ефекту від поєднаного застосування двох антибіотиків є повідомлення деяких дослідників, згідно з якими летальність хворих з пневмококовим менингітом, лікованих пеніциліном, складала 21 %, тоді як приєднання до пеніциліну хлортетрацикліну збільшувало летальність до 79 %. При поєднаному застосуванні двох і більше антибіотиків зростає вірогідність розвитку суперінфекцій. Зростає також вартість лікування.

З іншого боку, поєднане застосування антибактеріальних препаратів, особливо при важких інфекціях, може істотно підвищити ефективність лікування. Тому дилема призначення одного чи кількох антибактеріальних препаратів повинна розв'язуватися у кожному конкретному випадку.

Нераціональне призначення більше одного антибіотика при легких і середньотяжких інфекціях, при інфекціях зі встановленим збудником, при проведенні профілактичних заходів.

Комбінація, як правило, двох антибіотиків з різних груп виправдана в таких випадках:

- ▶ для досягнення синергізму при дії на стійку флору;
- ▶ при змішаній інфекції;
- ▶ для розширення спектра дії при лікуванні інфекції з невиясненим збудником;
- ▶ для попередження розвитку мікробної стійкості;
- ▶ при початковому лікуванні важких і середньоважких інфекцій у хворих з імунодефіцитом.

Наприклад, при лікуванні сепсису, викликаного золотистим стафілококом, призначення пеніциліназостійкого пеніциліну (оксациліну) з аміноглікозидами (тобраміцином) дає ефект синергізму.

Ще один варіант виправданого призначення двох антибіотиків – попередження розвитку мікробної стійкості. Наприклад, фузидин-натрій вель-

ми ефективний проти стафілококів, але стійкість розвивається швидко. Тому паралельно призначають один із пеніцилінів (диклоксацилін).

Зберігає свою силу правило: не можна поєднувати антибіотик бактерицидної і бактеріостатичної дії, наприклад, пеніцилін з хлорамфеніколом. У цьому варіанті як би втрачається бактерицидність дії одного з компонентів.

Проте останнім часом це правило зазнало деяких змін, які ґрунтуються на механізмі дії антибіотиків. За механізмом дії антибіотики можна розбити на три групи:

- I. Антибіотики з бактерицидною дією на мікробну клітину, що не діляться: аміноглікозиди, фторхінолони, поліміксини.
- II. Антибіотики з бактерицидною дією на клітини, що діляться: бета-лактами, рифампін.
- III. Бактеріостатичні антибіотики.

Першу групу можна комбінувати як з другою, так і з третьою. Винятком є лише комбінація карбеніциліну з аміноглікозидами. Комбінація другої групи з третьою небажана.

Допустима комбінація двох препаратів з однієї групи, хоча це нечастий варіант. Наприклад, широко відомий ампіокс – комбінація ампіциліну і оксациліну, тобто напівсинтетичних пеніцилінів з різним антимікробним спектром.

У жодному випадку не можна поєднувати в одного хворого два різні аміноглікозидні антибіотики, що значно збільшує ризик ото- і нефротоксичності.

### **1.7.1. Можливі помилки і причини невдач при проведенні антибіотикотерапії**

1. Необґрунтоване призначення антибіотика (вірусна інфекція; виділений мікроб не служить причиною хвороби; лікарська стійкість (первинна або вторинна) мікроорганізму; зміна мікробного спектра захворювання в процесі лікування, побоювання лікаря щодо інфекційної патології і призначення антибіотика “про всяк випадок”, прагнення лікаря зробити для хворого що-небудь позитивне, часто під впливом самого хворого або його родичів).
2. Погано зібраний анамнез у хворого про попередню переносимість антибактеріальних засобів.



3. Застосування бактеріостатичних антибіотиків при важких інфекціях, у ослаблених хворих.
4. Захоплення антибіотиками широкого спектра дії (частіше виникають небажані біологічні ефекти, вища небезпека опортуністичних інфекцій і виникнення вторинної резистентності, велика вартість лікування). Проте при важких госпітальних інфекціях доцільно проводити деескалаційну антибіотикотерапію. При цьому як стартовий препарат обирають антибіотик саме широкого спектра і лише після виявлення збудника захворювання переходять на терапію протиінфекційним препаратом вузького спектра.
5. Пізно почате лікування, використання низьких доз, недотримання кратності введення (інтервали між дозами препарату дуже великі), передчасне переривання курсу.
6. Неправильно вибраний шлях введення, незнання інших фармакокінетичних параметрів (небезпека кумуляції препарату і реалізації його небажаних ефектів).
7. Неправильна комбінація кількох антибіотиків.
8. Несумісність (фармакодинамічна, фармакокінетична і фізико-хімічна) антибіотика з іншими ЛЗ, які одночасно з ним призначаються.
9. Зниження захисних сил макроорганізму (застосування імунодепресантів – глюкокортикоїдів, цитостатиків; супутні захворювання: лейкоз, діабет, муковісцидоз, гіпогаммаглобулінемія).
10. Присутність в організмі хворого субстанції, яка перешкоджає дії антибіотика (гній, вогнище некрозу), або наявність анатомічних порушень (ателектаз, абсцес, вигини, аневризми, пухлини) і чужорідних тіл (катетери, клапани, протези, каміння). На поверхні чужорідних тіл утворюється мікробна плівка, що складається з сукупності мікроорганізмів, які перебувають у різних фазах зростання, їх позаклітинних продуктів, соматичних клітин, органічного і неорганічного матеріалу, зв'язаних між собою і з якою-небудь поверхнею. Бактерії, що формують біоплівку, значно відрізняються від планктонних вільно плаваючих мікробних клітин; вони стійкіші до протиінфекційних чинників навколишнього середовища. Мікроорганізми, що мешкають на поверхнях чужорідних тіл, здатні продукувати глікокалікс, за рахунок якого формується екстрацелюлярна матриця. Оповиті такою структурою бактерії ізолюються від антибіотиків і продовжують розвиватися.

## 1.8. ОГЛЯД НАЙЧАСТІШИХ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ХІМІОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ

### 1.8.1. Інфекції верхніх дихальних шляхів

Збудниками найчастіше є віруси. На фоні вірусної інфекції може приєднуватися бактерійна. Тому питання про антибактеріальну терапію так званих ГРЗ дискусійне і в даний час не має однозначного рішення.

Вважається, що антибактеріальні препарати слід застосовувати з першого дня хвороби у дітей, літніх людей, осіб, що перебувають на постільному режимі (наприклад, у післяопераційних хворих), хворих на ревматизм (поточна профілактика) і в осіб, схильних до бронхолегеневих інфекцій (наприклад, у хворих на хронічний бронхіт). Найдоцільніше у цих осіб застосовувати напівсинтетичні пеніциліни широкого спектра дії (ампіцилін, амоксицилін), цефалоспорины, макроліди всередину. Дуже хороший ефект мають також фторхінолони.

### 1.8.2. Фарингіт, тонзиліт

Фарингіт може перебігати як ізольовано, так і в поєднанні з тонзилітом. Строго кажучи, фарингіти і тонзиліти відносяться також до інфекцій верхніх дихальних шляхів, і їх головним етіологічним чинником є віруси. Проте в дуже великому відсотку випадків при цих захворюваннях присутні стрептококи. Наявність стрептококової інфекції може послужити поштовхом до розвитку ревматизму, гломерулонефриту. Тому більшість авторів вважає, що фарингіти і тонзиліти слід лікувати антибіотиками. ВООЗ і Американська Асоціація Кардіологів методом вибору вважає введення біциліну-5. При неможливості лікування біциліном слід провести 10-денне лікування ампіциліном (амоксициліном) або феноксиметилпеніциліном. У осіб з алергією на пеніциліни застосовуються макроліди. Останнім часом, у зв'язку з почастищенням випадків стійкої флори, в дітей у віці до 12 років рекомендується 10-денне лікування кліндаміцином всередину. Консервативне лікування хронічного тонзиліту, крім місцевих дій (найчастіший збудник – *Str. pyogenes*), включає прийом вищезгаданих антибіотиків. Відсутність ефекту може означати наявність бета-лактамазопродукуючих штамів. У цьому випадку хороший ефект має кліндаміцин і відносно стій-

кі до бета-лактамаз цефалоспориної (всередину) – цефаклор, цефуросим, цефіксим, цефадросил.

### 1.8.3. Зовнішній отит

Викликається різноманітною флорою: бактерії, віруси, грибки. Головним терапевтичним підходом є очищення і використання вушних крапель місцево. Дуже широко використовується комбінація глюкокортикостероїда і антибіотика у вигляді вушних крапель. Необхідно пам'ятати, що краплі із вмістом аміноглікозиду (гентаміцину), фраміцетину або поліміксину не можна застосовувати при перфорованій барабанній перетинці через можливу ототоксичність.

При важких формах, крім місцевого лікування, застосовують системні антибіотики. Останнім часом у лікуванні використовуються таблетовані форми цефалоспоринів I-II покоління, амінопеніцилінів (амоксицилін), інгібіторозахищених амінопеніцилінів, а також фторхінолонів як альтернативних лікарських засобів, у т.ч. за умов підвищеної чутливості до бета-лактамних антибіотиків. У дуже важких випадках (злюкисний перебіг зовнішнього отиту з остеодеструкцією), коли підозрюється синьогнійна інфекція (наприклад, у пацієнтів літнього віку, хворих на цукровий діабет), застосовується комбінація аміноглікозиду (гентаміцин) із цефтазидимом або монотерапія фторхінолонами (левофлоксацин, ципрофлоксацин). За відсутності належного ефекту додається метронідазол.

### 1.8.4. Середній отит

Це захворювання частіше зустрічається в дитячому віці і викликається в першу чергу пневмококом (*Str. pneumoniae*), потім гемофільною паличкою (*Haemophilus influenzae*). Останні роки як збудник усе частіше зустрічається *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

При середньому отиті вушні краплі неефективні і потрібне системне застосування антибіотиків. Препаратом вибору в дитячій практиці вважається амоксицилін. Альтернативними засобами є еритроміцин і цефалоспориної, які вживають всередину (цефаклор, цефіксим, цефуросим). При неефективності амоксициліну слід припустити інфікування бета-лактамазопродукуючим і штамами гемофільної палички або бранхамелами. У цьому випадку амоксицилін призначається з клавулановою кислотою або іншим інгібітором бета-лактамаз.

У дорослих збудником найчастіше буває гемофільна паличка. У таких випадках призначають препарати стартової терапії (напівсинтетичні пеніциліни з клавулановою кислотою, цефалоспорины II покоління (цефуросим) протягом 5–7 діб). При відсутності ефекту від стартової терапії протягом 2–3 діб застосовують антибактеріальні препарати резерву (макроліди 7–10 днів, цефалоспорины III покоління (цефіксим, цефтріаксон) 7–10 днів, фторхінолони).

Загалом термін лікування при гострому середньому отиті у дорослих і дітей складає 5–10 днів. При хронічних процесах антибіотикотерапію проводять лише при загостреннях (табл. 1.12).

### 1.8.5. Бронхіти

Гострий бронхіт, як правило, має вірусну етіологію. До такої вірусної інфекції може приєднуватися бактерійна (найчастіше викликана *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Оскільки антибіотики не діють на віруси, то показанням для призначення антибіотиків при гострому бронхіті є наростання відділення мокроти, гнійна мокрота, поява задишки.

При хронічних бронхітах антибіотики показані в період загострення.

Таким чином, при бронхітах практикується 7–10-денний курс антибіотикотерапії. Звичайно призначають всередину антибіотики широкого спектра дії: амінопеніциліни у т. ч. захищені, цефалоспорины II-III покоління, ко-тримоксазол за наявності відповідної чутливості збудника. Цілковито допустиме призначення макролідів та азалідів, тетрациклінів (доксидикліну) та фторхінолонів (табл. 1.13).

Таблиця 1.12

## Протимікробна терапія при захворюваннях ЛОР-органів у дорослих і дітей

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
Зовнішній отит хронічний	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<b>вухні краплі:</b> (поліміксин В + нео-міцин + гідрокортизон 4 р/д) + шампунь із селеном сульфідом	Контроль супутньої себорей за допомогою шампуню проти лупи, який містить селену сульфід, або шампунь з кетоконазолом + розчин з кортикостероїдом
Отит грибовий	Кандиди	Флуконазол всередину 200 мг 1 доза, після чого всередину по 100 мг 3–5 днів	
Гострий середній отит	Віруси Бактерії + віруси Бактерії: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Якщо раніше пацієнт не приймав АБ: Амоксицилін  Якщо раніше пацієнт приймав АБ місяцем раніше – Амоксицилін-КЛ у максимальних добових дозах АБО Цефуроксим	початкова терапія – емпірична тривалість лікування: вік < 2 років – 10 днів; > 2 років – 5–7 днів. Оптимальна тривалість лікування точно не встановлена. При тяжкому перебігу хвороби 5 днів м.б. недостатньо

## Протимікробна терапія при інфекціях бронхолегеневої системи у дорослих і дітей

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
БРОНХІТ ГОСТРИЙ Новонароджені/ діти (від 1 року до 5 років)	Діти < 2 років: адено- вірус; діти 2–5 років: RSV, вірус паратрипу 3, мета- пневмовірус людини	Антибіотики показані тільки при супутньому синуситі та при наявнос- ті <i>S. pneumoniae</i> , <i>GAS</i> , <i>H. influenzae</i> або в разі відсутності поліпшення про- тягом 1 тижня	В інших випадках лікування симптоматичне
БРОНХІТ ГОСТРИЙ Підлітки та до- рослі (трахео- bronхіт)	віруси. <i>M. pneumoniae</i> , <i>Ki. pneumoniae</i>	Антибіотики для засто- сування не показані	Якщо гнійна мокрота – єдиний симптом, то антибіотики не показані. Кашель зазвичай триває біля 2 тиж. При появі лихоманки – додаткове обстеження
ГРИП (в епідемічний сезон) N1H1, грип А	N1H1 грип А	Озельтамівір всередину 75 мг 2 р/д 5 дн (також у дітей від 1 до 12 років 2 мг/кг) Занамівір 2 інгаляції (по 5 мг кожна) 2 р/добу 5 днів	Ускладнення: грипозна пневмонія, вторинна бактеріаль- на пневмонія <i>SA-MRSA</i> і <i>MSSA</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Позалікарняна пневмонія, амбу- латорні	Варіоє залежно від клін. ситуації. <b>Без супутніх захвор.:</b> атипові – <i>M. pneu- moniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , віруси. При супутніх захвор.:	Азитроміцин <b>вн. 0,5 г х 1 доза, потім 0,25 г/добу</b> АБО Азитроміцин-ER <b>2 г х 1 доза</b> АБО Кларитроміцин <b>вн. 500 мг 2 р/добу</b>	<b>Азитро/Клари:</b> За: підходить спектр активності; випадки стійкості <i>in vitro</i> відзначаються частіше, ніж випадки безуспіш- ного лік-ня у клін. практиці; прийом 13 1 р/добу; краща переносимість порівняно з Еритро.

продовження таблиці 1.13

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
	<p>Алкоголізм:  <i>S. pneumoniae</i>, анаероби, колиформні бактерії.  <i>H. influenzae</i>,  <i>M. catarrhalis</i>,  <i>S. pneumoniae</i>.</p>	<p>або Кларі-ЕР вн. <b>1 г 1 р/добу</b>  АБО  Докси вн. <b>100 мг 2 р/добу</b>  АБО  при прийомі антибіотиків у попередні 3 міс: (Азитро Кларі) + (Амокс вн. <b>1 г 3 р/добу</b> або висоні дози Амокс-КЛ АБО ФХ, що застосовуються при РІ) Тривалість лік-ня: <b><i>S. pneumoniae</i>: без бактеріємії і при нормотермії х 3 дн.; – 10–14 дн.</b>  <i>Кl. pneumoniae</i></p>	<p>Проти: загальна стійкість <i>S. pneumoniae in vitro</i> – 20–30 %, і вона може зростати. При стійкості до Бензилпену <i>S. pneumoniae</i> – майже у 50 % випадків є і стійкість до Азитро/Кларі. Ризик стійкості до макролідів у осіб, які раніше застосовували ці ЛЗ.  <b>Амоксицилін:</b>  За: активний відносно 90–95 % <i>S. pneumoniae</i> при дозі 3–4 г/добу.  Проти: не активний у відношенні атипосив збудників і бактерій, що виробляють –β-лактамази.  <b>Амокс-КЛ:</b>  За: спектр активності включає продуцентів β-лактамаз. Проти: не активний відносно атипосив збудників.  <b>Цефалоспорици</b> – цефуроксим та ін.  За: активні у відношенні 75–85 % <i>S. pneumoniae</i> і <i>H. influenzae</i>. Цефуроксим найменш активний, і його застосування при інфікуванні стійкими <i>S. pneumoniae</i> асоційоване з підвищеною смертністю.  Проти: не активні відносно атипосив збудників.</p>

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
Позалікарняна пневмонія, госпіталізовані у ВРП	При супутньому грипі або зразу після нього: <b>можливі SA і S, рлептоліа</b> Підозра на наявність аеробних грам (-)	Емпірична терапія <b>Ванко</b> в/в 1 г кожн. 12 год + <b>Лево</b> в/в 750 мг 1 р/добу або <b>Мокси</b> в/в 400 мг 1 р/добу РЕЗЕРВ <b>Лінезолід</b> в/в 600 мг 2 р/добу + ( <b>Лево</b> або <b>Мокси</b> )	<b>Докси:</b> За: активний відносно <i>S. рлептоліае</i> , але стійкість може підвищуватися. Активний відносно <i>H. іnfluenzae</i> , атипичних збудників та збудників, що використовуються для біотероризму (сибірська виразка, чума, туляремія). Проти: випадки стійкості <i>S. рлептоліае</i> —18–20 %. Мало клініч. даних. ФХ, що застосовуються при Рі: <b>Мокси, Лево і Гемі</b> . За: ефектив. <i>in vitro</i> і клініч. відносно чутливих і стійких до Пен <i>S. рлептоліае</i> . <b>NB: доза Лево – 750 мг 1 р/добу, ЛЗ</b> застосовують 1 р/добу. Гемі є тільки в медикаментозній формі для прийому всередину. Проти: є географічні осередки інф. зі стійкими збудниками, коли лікування безуспішне. У молодих жінок, що приймають Гемі > 7 днів, оборотна висипка
Позалікарняна пневмонія, госпіталізовані у ВРП	При супутньому грипі або зразу після нього: <b>можливі SA і S, рлептоліа</b> Підозра на наявність аеробних грам (-)	Емпірична терапія <b>Ванко</b> в/в 1 г кожн. 12 год + <b>Лево</b> в/в 750 мг 1 р/добу або <b>Мокси</b> в/в 400 мг 1 р/добу РЕЗЕРВ <b>Лінезолід</b> в/в 600 мг 2 р/добу + ( <b>Лево</b> або <b>Мокси</b> )	Ризик пневмонії, викликаній грам(-) паличками, зумовлений: алкогілізмом з некротизуючою пневмонією, наявністю хрон. бронхоектазу (напр., при муковісцидозі), тривалого



продовження таблиці 1.13

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
Лікарняна пневмонія (ЛП): (емпірична терапія)	Етіологія вкрай різноманітна, залежно від клініч. ситуації: <i>S. pneumoniae</i> , <i>SA</i> , легенелі, коліформні бактерії, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> sp., <i>Acinetobacter</i> sp. <sup>11</sup> , анаероби	Основна терапія <b>Іміпін</b> в/в 0,5 г кожн. 6 ч або <b>Дори</b> в/в 500 мг кожн. 8 год (1- або 4-год. інфузії) або <b>Меро</b> в/в 1 г кожн. 8 год) + (при підозрі на легенелі або тероризм) <b>ФХ</b> , що застосовуються при <b>РІ (Левонабо Мокси)</b> <b>Схеми дозування</b> див. раніше <b>РЕЗЕРВ</b> При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> почати емпіричне лікування двома ЛЗ, що застосовуються при цьому збуднику, щоб підвищити ймовірність ефективності хоча б одного з них, напр.: <b>(Іміпін</b> або <b>Цефеп</b> або <b>Піп-ТЗ</b> ) + <b>(Ципро</b> або <b>Тобра</b> ).	існуючою трахеостомою і/або ШВЛ, фебрильною нейтропенією і легеневиими інфільтратами, септичним шоком, злоякісним новоутворенням або дихальною недостатністю
Лікарняна ЛП: (емпірична терапія)	Етіологія вкрай різноманітна, залежно від клініч. ситуації: <i>S. pneumoniae</i> , <i>SA</i> , легенелі, коліформні бактерії, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> sp., <i>Acinetobacter</i> sp. <sup>11</sup> , анаероби	Основна терапія <b>Іміпін</b> в/в 0,5 г кожн. 6 ч або <b>Дори</b> в/в 500 мг кожн. 8 год (1- або 4-год. інфузії) або <b>Меро</b> в/в 1 г кожн. 8 год) + (при підозрі на легенелі або тероризм) <b>ФХ</b> , що застосовуються при <b>РІ (Левонабо Мокси)</b> <b>Схеми дозування</b> див. раніше <b>РЕЗЕРВ</b> При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> почати емпіричне лікування двома ЛЗ, що застосовуються при цьому збуднику, щоб підвищити ймовірність ефективності хоча б одного з них, напр.: <b>(Іміпін</b> або <b>Цефеп</b> або <b>Піп-ТЗ</b> ) + <b>(Ципро</b> або <b>Тобра</b> ).	<b>Діагностика ЛП:</b> лихоманка і легеневі інфільтрати часто не свідчать про пневмонію. Доцільне кількісне бактеріологічне дослідження. <b>При мікробній етіології:</b> жодна емпірична схема не може бути універсальною для всіх ситуацій. Наведені схеми ефективні відносно більшості штамів <i>S. pneumoniae</i> , легенелі і більшості коліформних бактерій. Схеми не ефективні щодо <i>MRSA</i> , <i>Stenotrophomonas</i> sp. та інших збудників. <b>ЛП-ШВЛ – проф-ка:</b> припідняти узголів'я ліжка – під кутом > 30°. Якмога раніше видалити назогастральний та ендотрахеальний зонди. По можливості – постійне відсмоктування секрету з трахеї (нижче голосової щілини). Полоскання порожнини рота хлоргексидином.

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
Аспіраційна пневмонія	Результати трансторакального пунктату: анаероби, грам(+) коки, види групи <i>S. milleri</i> , <i>Kl. pleuropneumoniae</i>	<b>Піп-ТЗ</b> в/в 3,375 г кожних 6 год або інфузіл 3,375 г кожних 8 год <b>РЕЗЕРВ</b> <b>Цефтрі</b> в/в 1 г 1 р/добу + <b>Метро</b> в/в 500 мг кожн. 6 год або 1 г кожних 12 год	<b>Приміщення Кларі</b> прискорює розрешення ЛП-ШВЛ. <b>Мокси</b> в/в або вн. 400 мг 1 р/добу — альтернативна схема. <b>Клінд</b> при прийманні вн. в дозі 300 мг 3 р/добу також ефективний при інфекції, зумовленій анаеробними бактеріями в ротовій порожнині або стрептококами
Пневмонія у ВІЛ-інфікованих (ВІЛ+)	Найчастіше <i>Pneumocystis carinii</i> (P. jirovecii); також <i>M. tub.</i> , гриби, саркома Капоші та лімфома. <b>НВ:</b> у пацієнтів зі СНІДом може розвинутися пневмонія, викликана DRSP або іншими патогенами <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , аеробні грам(-) палички (в т.ч. <i>P. aeruginosa</i> ), легіонели (рідко), <i>M. tub.</i>	<b>Починати з преднізону + ТМП-СМК</b> (триметоприм-сульфаметоксазол) в/в: 15 мг/кг (по ТМП) на добу, розд. на дози, що вводяться через кожних 8 год, або вн.: по 2 таб. кожн. 8 год, 21 день. <b>Цефтрі</b> в/в 1 г 1 р/добу (після 65 років — в/в 1 г 1 р/добу) + <b>Азитро</b> . Альтернативні ЛЗ: <b>Лево</b> або <b>Мокси</b> в/в	<b>НВ:</b> Стійкість пневмоцист до ТМП-СМК зустрічається, але рідко. <b>Діагностика (харкотиння, змив із бронхів):</b> цитологічне дослідження або аналіз за допомогою моноклональних антитіл або ПЛР. Вивчається ефективність методу визначення рівня р-глюкану в сироватці крові <b>Починати лікування при ПЦП (рО<sub>2</sub> &lt; 70 мм рт. ст.) з призначення преднізолону в/в (не чекаючи погіршення стану пацієнта): 40 мг 2 р/добу x 5 дн., потім 40 мг 1 р/добу x 5 дн., потім 20 мг 1 р/добу x 11 дн.</b> При негативних результатах спостереження ПЦП – диференційна діагностика: бактеріальної пневмонії, ТБ, кокцидіомікозу, гістоплазмозу, криптококозу, саркоми Капоші і лімфоми. Пентамідин неактивний щодо бактеріальних патогенів
		<b>Резерв</b> Варіанти лік-ня при виваленні грам(-) паличок у мокротинні: <b>пЦеф 3</b> , <b>АТ-ПГ</b> , <b>Тижар-КЛ</b> , <b>Піп-ТЗ</b> , <b>Іміпід</b> або <b>Меро</b> . <b>ФХ:</b> <b>Лево</b> вн. або в/в 750 мг 1 р/добу; <b>Мокси</b> вн. або в/в 400 мг 1 р/добу. У США <b>Гати</b> немає, позаяк він викликає гіпо- та гіперлікемічні реакції	

## 1.8.6. Пневмонія

У більшості випадків етіологія пневмоній носить бактерійний характер.

Розрізняють емпіричну антибіотикотерапію пневмоній і антибіотикотерапію хворих на пневмонію із встановленою етіологією. Наразі не існує достатньо ефективних методів етіологічної експрес-діагностики пневмоній, тому на початковому етапі антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною. Терапія пневмоній у подальшому за 2-3 доби може бути корегована: в результаті отримання даних бактеріологічного дослідження мокротиння чи змиву бронхів або за його відсутності – у результаті неефективності попередньої схеми антибіотикотерапії (табл. 1.14).

*Негоспітальна пневмонія (НП), або позалікарняна, ураніше здорових дорослих осіб.* Дорослих пацієнтів з НП поділяють на чотири групи (таблиці НДІ пульмонології №№ 1.15-1.16 1-4 групи).

**До I групи** (табл. № 1.15) відносять хворих на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології, і тих, хто не приймав упродовж останніх 3 міс антибактеріальних препаратів. У хворих на НП I групи (найчастіше збудниками НП у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси) рекомендують ентеральний прийом у вигляді монотерапії амоксациліну або макролідів (азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин). За неможливості прийому хворим препарату вибору призначають альтернативний препарат – респіраторний фторхінолон III–IV покоління. У випадку неефективності амоксациліну через 48–72 год лікування як альтернативний препарат призначають макролід або доксицилін. Це зумовлено їх високою активністю щодо атипичних збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування амоксациліном. У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом альтернативним препаратом може бути амоксацилін або ж фторхінолон III–IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або наявність грамнегативних збудників, на які, як правило, макроліди не діють.

**До II групи** (табл. 1.15) відносять хворих на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (ХОЗЛ, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) та/ або тих, хто приймав упродовж останніх 3 міс антибіотикотерапію. Збудниками НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (в тому

числі антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, респіраторні віруси. Існує можливість наявності грамнегативної інфекції родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), особливо у людей похилого віку. Існує ризик анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота, у хворих з наявністю неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання.

У хворих II групи як засіб вибору рекомендують ентеральний прийом захищеного амінопеніциліну (амоксцилін/клавуланова кислота) або цефалоспорину II покоління (цефуроксиму аксетил), оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, резистентних до антибіотиків). Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III–IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату призначають парентеральний антибіотик – цефалоспорин III покоління (цефтріаксон в/м). Відсутність ефекту від лікування у таких хворих може свідчити про атипovu етіологію НП. Тому на другому етапі антибіотикотерапії додають макролід до β-лактаму або призначають монотерапію фторхінолоном III–IV покоління. Оцінка ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду проводиться через 48–72 год від початку лікування.

**До III групи** (табл. 1.16) відносять хворих на НП з середньотяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне (пульмонологічне) відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. Хворим III групи (етіологічними чинниками НП у таких пацієнтів виступають *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипovі збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси, «змішана» інфекція) призначають комбіновану антибіотикотерапію захищеного амінопеніциліну (амоксцилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам – парентерально) або цефалоспорину III покоління (цефотаксим, цефтріаксон – парентерально) у поєднанні з макролідом (введеним переважно ентеральним шляхом). За відсутності ефекту від лікування підозрюють наявність грам-позитивних мультирезистентних мікроорганізмів або грамнегативних ентеробактерій, які продукують β-лактамази розширеного спектру дії. Це потребує використання на другому етапі антибіотикотерапії фторхінолонів III–IV покоління або ж поєднання карбапенему (ертапенем) чи цефалоспорину V покоління (цефтаролін) із макролідом (ентерально).

**До IV групи** (табл. 1.16) відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у ВРІТ. Спектр збудників НП у таких хворих включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеро-

бактерії, *Pseudomonas spp.*, *S. aureus* та *M. pneumoniae*.

Для лікування хворих IV групи без факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин (цефотаксим, цефтріаксон, цефтаролін), або карбапенем (ертапенем – не діє на *P. aeruginosa*!) у поєднанні з макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з β-лактамом.

Для лікування хворих IV групи з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно: антипсевдомонадний цефалоспорин III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом II–III покоління чи ципрофлоксацином (левофлоксацином). Як альтернативну терапію при такому важкому перебігу НП рекомендовано карбапенем (іміпенем або меропенем, або доріпенем) у поєднанні з аміноглікозидом II–III покоління або ципрофлоксацином (левофлоксацином). При легіонельозній пневмонії ефективною є комбінація макроліду з рифампіцином, а альтернативна терапія проводиться фторхінолоном III–IV покоління.

Тривалість лікування залежить від важкості перебігу та етіологічної картини захворювання: у хворих з легким та середньотяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена на 3–5 добу після нормалізації температури тіла. Загальна тривалість АБТ, як правило, 7 днів (легкий перебіг), 7–10 днів (середньоважкий перебіг). У хворих з тяжким перебігом НП невстановленої етіології тривалість антибіотикотерапії – 10 днів.

У разі отримання клінічно-лабораторних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмену або хламідійну етіологію захворювання, тривалість антибактеріальної терапії становить 10–14 днів. При стафілококовій етіології або при виявленні грамнегативних ентеробактерій чи синьогнійної палички рекомендують проведення АБТ – 14 і більше днів, а за наявності легіонельозної етіології захворювання – 7–14 днів.

Найбільш типові помилки при лікуванні антибактеріальними засобами негоспітальної пневмонії наведені у таблиці (табл. 1.17).

**Пневмонія у дітей.** Викликається великим числом мікроорганізмів порівняно з дорослими.

Пневмонія у новонароджених, як правило, пов'язана з інфікуванням з родових шляхів. Збудниками є стрептококи групи В, кишкова паличка, паличка Фрідлендера (*Klebsiella pneumoniae*). Звичайно призначається комбінація **пеніцилінів з аміноглікозидами**. У США пневмонії у дітей до 3 місяців

**Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні дорослих, хворих на НП клінічно вагомих мікроорганізмів**  
(ДУ «Національний інститут фізотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»)

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
<b>Природні пеніциліни</b>		
Бензилпеніцилін	В/в, в/м	1 000 000–3 000 000 ОД з інтервалом 4 год
<b>Амінопеніциліни</b>		
Ампіцилін	В/в, в/м	0,5–1 г з інтервалом 6 год
Амоксицилін	Всередину	0,5–1 г з інтервалом 8 год
Амоксицилін/ клавуланова кислота	В/в, всередину	1,2 г з інтервалом 6–8 год 1 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5–3 г з інтервалом 6–8 год
<b>Пеніциліни, стійкі до дії пеніциліназ</b>		
Оксацилін	В/в, в/м, всередину	2 г з інтервалом 4–6 год
<b>Цефалоспорины I покоління</b>		
Цефазолін	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
<b>Цефалоспорины II покоління</b>		
Цефуроксиму аксетил	Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год
<b>Цефалоспорины III покоління</b>		
Цефоперазон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
Цефотаксим	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 8–12 год
Цефтріаксон	В/в, в/м	1–2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
<b>Цефалоспорины IV покоління</b>		
Цефепім	В/в	2 г з інтервалом 12 год
<b>Карбапенеми</b>		
Меропенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 8 год

продовження таблиці 1.14

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Іміпенем/циластатин	В/в	0,5–1 г з інтервалом 6–8 год
Ертапенем	В/в, в/м	1 г з інтервалом 24 год
Доріпенем	В/в	0,5 г з інтервалом 8 год
<b>Монобактами</b>		
Азтреонам	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
<b>Аміноглікозиди</b>		
Гентаміцин	В/в	3–5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	В/в	5 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	В/в	4–6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	В/в	15 мг/кг з інтервалом 24 год
<b>Макроліди</b>		
Азитроміцин	В/в, всередину, всередину	0,5 г з інтервалом 24 год 0,5 г з інтервалом 24 год, 3 дні 2,0 г одноразово
Кларитроміцин	Всередину, в/в	0,5 г з інтервалом 12 год
Спіраміцин	В/в, всередину	1 500 000–3 000 000 МО з інтервалом 8–12 год
Джозаміцин	Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год
Еритроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 6 год
<b>Фторхінолони II покоління</b>		
Ципрофлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год; 0,5 г з інтервалом 12 год
Офлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год
<b>Фторхінолони III покоління</b>		
Левофлоксацин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12–24 год
<b>Фторхінолони IV покоління</b>		
Моксифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
Геміфлоксацин	Всередину	0,320 г з інтервалом 24 год

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Гатифлоксацин	Всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
<b>Препарати різних груп</b>		
Ванкоміцин	В/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	В/в, Всередину	0,5 г з інтервалом 12 год; 0,6–0,9 г з інтервалом 24 год
Лінезолід	В/в, всередину	0,6 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, всередину	0,45–0,6 г з інтервалом 6–8 год

життя найчастіше викликаються *Chlamidia trachomatis*, препаратами вибору в цьому випадку є макроліди.

При стафілококовій пневмонії або підозрі на неї використовуються пеніциліни II покоління, цефалоспорины (антистафілококові), ванкоміцин.

**Внутрішньолікарняні (нозокоміальні) пневмонії.** Це пневмонії, що розвинулися в результаті внутрішньолікарняного інфікування – після бронхоскопії, післяопераційні, у відділеннях інтенсивної терапії тощо.

Відповідно до регламентуючих наказів МОЗ України найбільш вправданим підходом до емпіричної антибіотикотерапії хворих на госпітальну пневмонію (ГП) є лікування в залежності від термінів виникнення пневмонії («рання», «пізня») та наявності модифікуючих факторів ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів. **Рання ГП** – виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження до стаціонару. **Пізня ГП** – розвивається не раніше 6 дня госпіталізації і спричинена власне госпітальною мікрофлорою з більш високим ризиком наявності високовірulentних і полірезистентних збудників

У хворих на «ранню» нозокоміальну пневмонію без факторів ризику наявності полірезистентних штамів збудників найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA), грамнегативні бактерії кишкової групи зі звичайною чутливістю до антибіотиків: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens*. Для лікування цих хворих використовують: цефтріаксон або



Таблиця 1.15

### Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах (ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»)

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
<b>I група</b> (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксцилін або макролід*	Пероральний прийом: 1. Макролід або доксициклін, або фторхінолон III–IV покоління за неефективності амінопеніциліну 2. Амінопеніцилін або фторхінолон III–IV покоління за неефективності макроліду
<b>II група</b> (НП легкого перебігу у осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacteriaceae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксцилін/клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	Пероральний прийом: додати до β-лактаму макролід або монотерапія фторхінолоном III–IV покоління

Примітка: \*Макроліди є препаратами вибору при підозрі на атипичну етіологію захворювання (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Слід надавати перевагу найбільш дослідженим при НП макролідам із покращеними фармакокінетичними властивостями (азитроміцин, кларитроміцин) або сприятливим профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцин, кларитроміцин або джозаміцин, спіраміцин).

фторхінолон III - IV покоління, або ампіцилін/сульбактам, або меропенем.

У хворих на «ранню» ГП з факторами ризику наявності полірезистентних штамів збудників та «пізню» ГП найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (продуценти бета-лактамаз розширеного спектру) *Acinetobacter spp.*, *L. pneumophila*) або грампозитивні коки резистентні до метициліну – *S. aureus* (MRSA). Для лікування цих хворих використовують: цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим) або карба-

**Антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару**  
(ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»)

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
<b>III група</b> (госпіталізовані у терапевтичне відділення з середньотяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>атипові збудники</i> , <i>грамнегативні ентеробактерії</i> , <i>респіраторні віруси</i>	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід ( <i>per os</i> ) або цефалоспорин III покоління + макролід ( <i>per os</i> )	Пероральний прийом: 1. Макролід або доксициклін, або фторхінолон III–IV покоління за неефективності амінопеніциліну 2. Амінопеніцилін або фторхінолон III–IV покоління за неефективності макроліду
<b>IV група</b> (госпіталізовані у ВІТ з тяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>грамнегативні ентеробактерії</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>полімікробні асоціації</i>	Внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III–IV покоління + β-лактам
		При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III–IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутрішньовенне застосування: (іміпенем, меропенем, доріпенем) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)

пенем (іміпенем, меропенем), або захищений β-лактам (піперацилін/тазобактам) у поєднанні з фторхінолоном із антисиньогнійною активністю або аміноглікозидом (амікацин, гентаміцин, тобраміцин), а також із лінезолідом або ванкомицином (за наявності факторів ризику MRSA чи високої частоти нозокоміальних інфекцій у даному стаціонарі).

Традиційна тривалість антибіотикотерапії хворих на ГП складає, як правило, 14–21 день.

Таблиця 1.17

**Найпоширеніші помилки антибактеріальної терапії хворих на НП**  
(ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»)

Призначення	Коментар
<b>Щодо вибору препарату (легкий або середньотяжкий перебіг НП)</b>	
<i>Гентаміцин</i>	Відсутність активності щодо пневмокока, «атипових» збудників
<i>Ампіцилін per os</i>	Низька біодоступність препарату (40 %) порівняно з амоксициліном (75–90 %)
<i>Цефазолін</i>	Низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності щодо <i>H. influenzae</i>
<i>Ципрофлоксацин</i>	Низька активність щодо <i>S. pneumoniae</i> та <i>M. pneumoniae</i>
Респіраторні фторхінолони	Недоцільно використовувати як препарати вибору за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі (супутні захворювання, попередній прийом антибактеріальних засобів)
<b>Щодо вибору препарату (тяжкий перебіг НП)</b>	
β-лактами в монотерапії	Не перекривають весь спектр потенційних збудників, наприклад, <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Карбапенеми (іміпенем, меропенем, доріпенем)	Застосування як стартової терапії економічно невиправдане, можуть застосовуватися лише при аспірації та НП, що викликана <i>P. aeruginosa</i> (крім ертапенему)
Антисиньогнійні цефалоспори III покоління (цефтазидим, цефоперазон)	Поступаються активністю щодо <i>S. pneumoniae</i> цефотаксиму і Цефтріаксону; використовувати слід тільки при підозрі на НП, що викликана <i>P. aeruginosa</i>
<b>Щодо вибору препарату (тяжкий перебіг НП)</b>	
Відмова від ступеневої терапії	Ступенева терапія дозволяє суттєво скоротити витрати на лікування, не погіршує прогнозу. У більшості випадків перехід на пероральне введення антибіотиків можливий на 2–3 день терапії
Внутрішньом'язове введення антибіотика при тяжкому перебігу НП	Недоцільне у зв'язку з можливим зниженням швидкості та ступеня абсорбції препарату в системний кровообіг
<b>Щодо терміну початку терапії***</b>	

Пізній початок анти-бактеріальної терапії	Затримка введення першої дози антибіотика на 4 год і більше зумовлює значне підвищення ризику несприятливих результатів лікування хворих
<b>Щодо тривалості терапії</b>	
Часта зміна антибіотика	<i>Показання для заміни антибіотика:</i> - клінічна неефективність антибіотика, про яку можна судити через 48–72 год терапії; - виникнення серйозних небажаних явищ, що потребують відміни антибіотика; - висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує його тривале використання
***ної терапії до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів НП	<i>Головним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів НП:</i> - нормалізація температури тіла; - зменшення кашлю; - зменшення об'єму та/або покращення характеру мокротиння та ін. - Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним показанням до подовження антибіотикотерапії

*Пневмонія на фоні нейтропенії, імунної недостатності.* У цю групу також прийнято відносити пневмонії в онкологічних хворих (зокрема, у тих, хто не одержує променевої та хіміотерапії).

У хворих цієї групи до звичних збудників пневмоній приєднуються віруси (цитомегаловірус, герпесвіруси), атипові мікобактерії, грибки (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*), найпростіші (*Pneumocystis carinii*).

Цим хворим особливо необхідне встановлення етіологічного агента. До його визначення починають лікування цефалоспоринами (при нейтропенії – напівсинтетичними пеніцилінами, краще – тикарциліном) у поєднанні з напівсинтетичними аміноглікозидами (амікацин, нетилміцин).

*Аспіраційні пневмонії.* Викликаються грамнегативною флорою, переважно анаеробами – *Peptostreptococcus*, *Prevotella melaninogenica* (*Bacteroides melaninogenicus*) і *Fusobacterium nucleatum*. Оскільки етіологічна діагностика анаеробів вельми важка, лікування проводиться, як правило, емпірично.

Рекомендується починати лікування з пеніцилінів і цефалоспоринів у поєднанні з метронідазолом внутрішньовенно. При недостатній ефективності бензилпеніцилін замінюють кліндаміцином (лінкоміцином). Аспіраційні пневмонії нерідко ускладнюються абсцесами легенів.

### 1.8.7. Легіонельоз (хвороба легіонерів)

Викликається особливим мікроорганізмом *Legionella pneumophila* і перебігає головним чином у вигляді пневмонії. Звичною й ефективною терапією при цьому захворюванні є застосування макролідів. Ще ефективніше поєднання макролідів з рифампіном. За відсутності ефекту від еритроміцину або поганої переносимості використовують фторхінолони (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин та ін.).

### 1.8.8. Муковісцидоз, бронхоектатична хвороба

Муковісцидоз (кістозний фіброз легенів) є спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням. Останнім часом воно вважається найчастішою причиною бронхоектатичної хвороби. Однією з причин смерті при даному захворюванні може бути загострення бронхолегеневої інфекції. Найчастіший збудник – синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*). У дітей синьогнійної інфекції, як правило, передують інфікування золотистим стафілококом.

Лікування синьогнійної інфекції на фоні легеневої форми муковісцидозу є для лікаря нелегкою задачею. Якнайкращою комбінацією вважається аміноглікозид (тобраміцин) із тикарциліном або з цефалоспорином 3-го покоління (цефтазидим). Цефалоспорины 3-го покоління можуть застосовуватися і у вигляді монотерапії. З доступніших антибіотиків використовується група карбеніциліну (пеніциліни з антисиньогнійною активністю), а також поєднання препаратів цієї групи з аміноглікозидами.

### 1.8.9. Інфекції порожнини рота

Збудниками найчастіше бувають стрептококи і деякі анаероби. При дентоальвеолярних абсцесах (викликаються анаеробами) рекомендується лікування пеніцилінами, цефалоспоринами, амоксициліном, еритроміцином, кліндаміцином. Відзначено, що всі факультативні анаероби з порожнини рота стійкі до метронідазолу. Виразково-некротичний стоматит викликається фузиформними бактеріями і спірохетами. При цьому ураженні препаратом вибору є метронідазол. При хронічних захворюваннях періодонта рекомендується тетрациклін.

### 1.8.10. Гострий гастроентерит

Має найрізноманітнішу етіологію, зокрема вірусну. Із бактерійної флори найчастішими збудниками є кишкова паличка (*E. coli*) і сальмонели (особливо *Salmonella enteritidis*), кампілобактерії (головним чином *Campylobacter jejuni*), єрсинії (*Yersinia enterocolitica*).

У всіх оглядах, присвячених проблемі лікування гострих гастроентеритів, підкреслюється, що в легких випадках антибактеріальна терапія недоцільна. У рекомендаціях ВООЗ останніх років, які розглядають лікування гострих гастроентеритів у дітей, вказується, що гостра діарея вимагає призначення хіміопрепаратів лише у випадках дизентерії, підозри на холеру, амебіаз і лямбліоз. Два останні захворювання лікуються переважно метронідазолом. Таким чином, у дітей і дорослих у випадках так званих “харчових отруєнь”, якщо діарея помірна або маловиражена і немає симптомів інтоксикації, антибактеріальна терапія небажана!

Призначається регідратаційна терапія всередину або парентерально.

Якщо лікар приймає рішення проводити антибактеріальну терапію, можуть бути використані такі препарати: ампіцилін, амоксицилін, бісептол, ципрофлоксацин, цефотаксим, цефтріаксон, цефтизоксим. У важких випадках користуються хлорамфеніколом або аміноглікозидами. Вказані препарати діють на вищезгадані збудники гострого гастроентериту.

### 1.8.11. Виразкова хвороба (пептична виразка) шлунка і дванадцятипалої кишки

Грамнегативна бактерія *Helicobacter pylori* (раніше *Campylobacter pylori*) вважається одним з етіологічних чинників гастритів типу В і виразки. У всьому світі рекомендується проводити етіотропну терапію протягом 8–10 днів. Рекомендовані препарати: нові макроліди, метронідазол, ампіцилін, амоксицилін, солі вісмуту.

### Проблематика *Helicobacter Pylori*

Відтоді, як з ініціативи Європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* (EHSG) у 1996 р. в Маастрихті вперше зібрались фахівці у цій галузі (щоб обговорити всі наявні значущі клінічні дані і виробити рекомендації з діагностики та лікування гелікобактерної інфекції), такі конференції проводяться кожні 4–5 років. У таблицях 1.18 і 1.19 наведено рекомендації щодо еради-

Режими ерадикації інфекції *H. pylori* у дорослих

<b>Терапія першої лінії</b>	
Стандартна потрійна терапія	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 10–14 днів
Послідовна терапія	5 днів подвійна терапія: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) та амоксицилін (1 г 2 рази на добу); в наступні 5 днів потрійна терапія: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу) та метронідазол (500 мг 2 рази на добу)
Поєднана терапія	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) та метронідазол (500 мг 2 рази на добу) 7–10 днів
Гібридна терапія	7 днів подвійна терапія: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу), 7 днів квадро-терапія: ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу) і метронідазол (500 мг 2 рази на добу)
Стандартна потрійна терапія з комбінації з вісмуту трикалію дицитратом (ВТД)	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу), амоксицилін (1 г 2 рази на добу) і ВТД (240 мг 2 рази на добу) протягом 14 днів
Квадротерапія на основі ВТД	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), тетрациклін (500 мг 4 рази на добу) і метронідазол (250 мг 4 рази на добу) протягом 10–14 днів
<b>Терапія другої лінії</b>	
Квадротерапія на основі ВТД	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), тетрациклін (500 мг 4 рази на добу) і метронідазол (500 мг 3 рази на добу) протягом 10–14 днів
Потрійна терапія з левофлораксацином	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), левофлораксацин (500 мг 4 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 10 днів

<b>Терапія третьої лінії</b>	
Терапія на основі оцінки резистентності	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу) та 2 антибіотики, до яких чутливі штами <i>H. pylori</i> , протягом 10 днів
Потрійна терапія з рифабутином	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), рифабутин (150 мг 2 рази на добу) і амоксицилін (1 г 2 рази на добу) протягом 14 днів
Квадротерапія з левофлораксацином	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (120 мг 4 рази на добу), левофлораксацин (500 мг на добу) та амоксицилін (500 мг 4 рази на добу) протягом 10 днів
Квадротерапія з фуразолідоном	ІПП (стандартна доза 2 рази на добу), ВТД (240 мг 2 рази на добу), фуразолідон (200 мг 2 рази на добу) і тетрациклін (1 г 2 рази на добу)
Терапія з високими дозами ІПП	ІПП (омепразол 40 мг або ланзопразол 30 мг) + амоксицилін (500 мг 4 рази на добу) протягом 14 днів

Таблиця 1.19

### Дозування антигелікобактерної терапії в педіатрії

ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + метронідазол (20 мг/кг на добу)*
ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + кларитроміцин (20 мг/кг на добу)*
Солі вісмуту (субсаліцилат або субцитрат 8 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + метронідазол (20 мг/кг на добу)
ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) 5 днів, потім ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + кларитроміцин (20 мг/кг на добу) 5 днів

\* Максимальна добова доза амоксициліну – 2000 мг, метронідазолу – 1000 мг, кларитроміцину – 1000 мг. Прийом двічі на добу 10–14 днів.



кації інфекції *Helicobacter pylori* згідно з консенсусом Флоренція/Маастрихт 2010-IV, Японськими настановами 2009 р., Рекомендацією Всесвітньої організації гастроентерології (ВГО) для країн, що розвиваються, настановою ESPGHAN (Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування) та NASPGHAN (Північно-Американське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування) стосовно тактики щодо *H. pylori* в педіатричній практиці.

## **Лікування**

Курс ерадикаційної терапії триває зазвичай від 10 до 14 днів. Метою лікування має бути досягнення показника ерадикації на рівні не менше 80–90 %. У таблиці 1 представлено прийнятні режими лікування у дорослих. Застосування  $H_2$ -блокаторів (ранітидин, фамотидин) зумовлює загоєння дуоденальних виразок після 4 і 8 тижнів прийому у 87 % і 94 % випадків відповідно. ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол) призначаються на 4 тижні при дуоденальній виразці і на 8 тижнів – при виразці шлунка; показники лікування становлять 80–100 %. Підтримуюча терапія  $H_2$ -блокатором або ІПП запобігає рецидивам у пацієнтів з високим ризиком (з ускладненнями в анамнезі, частими рецидивами, при *H. pylori*-негативних виразках, рефрактерних гігантських виразках, а також виразках з вираженим фіброзуванням), але зазвичай не рекомендована пацієнтам, у яких успішно проведена ерадикація *H. pylori* і які не приймають тривало НПЗП.

### **1.8.12. Інфекції жовчовивідних шляхів (холециститу, холангіти)**

На відміну від інфекцій сечового тракту, виділення мікроорганізму з жовчі утруднене, тому лікування цих захворювань, як правило, емпіричне. Найчастішими збудниками є кишкова паличка (*E. coli*), клебсієли і фекальний ентерокок (*Enterococcus faecalis*). Рідше зустрічаються анаероби (*Bacteroides spp.*) і синьогнійна паличка (*Ps. aeruginosa*).

Необхідним критерієм вибору антибіотика при холециститах та холангітах є висока концентрація його в жовчі. Призначають препарати вибору: захищені пеніциліни – амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам, цефалоспорини II–III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефтизоксим або цефоперазон) + метронідазол (тинідазол) або монотерапія – цефоперазон/сульбактам.

Альтернативними препаратами та їх комбінаціями є: ампіцилін + аміноглікозиди (II–III покоління) + метронідазол (тинідазол); цефепім + метронідазол; фторхінолони в/в (ципрофлоксацин, офлоксацин або пефлоксацин, антианаеробні респіраторні фторхінолони – моксифлоксацин, гемі- та гатифлоксацин) + метронідазол. Призначають також у якості препаратів 2-го ряду – препарати тетрациклінів (тетрациклін, доксициклін) + метронідазол (тинідазол); при наявності стафілококової інфекції у жовчному міхурі – макроліди, азаліди та кетоліди (klarитроміцин, азитроміцин – дія також на анаеробну флору); іноді використовуються похідні нітрофуранів.

У дитячому віці антибактеріальна терапія при запальних захворюваннях жовчного міхура та ЖВШ (при вираженій інтоксикації та запальній реакції периферичної крові) теж проводиться. Зокрема, використовуються препарати, що присутні в жовчі у високій концентрації: група пеніцилінів, група макролідів, група цефалоспоринів. Антибіотики призначаються за стандартними віковими дозами. А також застосовують препарати, що накопичуються в жовчі у достатніх для лікувального ефекту концентраціях: фуразолідон (вікові дози). Курс антибактеріальної терапії: 7–10 днів

Слід пам'ятати, що у випадках механічної жовтяниці накопичення антибіотиків у жовчі недостатнє, тому в цій ситуації на першому місці стоїть хірургічне втручання.

### 1.8.13. Запальні процеси малого таза

До них відносяться ендометрити, сальпінгіти, тубооваріальні абсцеси, пельвіоперитоніт. Як правило, інфекція проникає висхідним шляхом. Вірогідність цих захворювань збільшується при застосуванні всередину маткових протизаплідних засобів, особливо перші 20 днів після їх імплантації.

Бактеріальна флора носить змішаний характер, починаючи від гонокока і мікоплазм аж до анаеробів: бактероїди, пептококи, пептострептококи.

Зокрема, збудниками, які найчастіше викликають запалення органів малого таза, є:

1. *Neisseria gonorrhoeae* – грамнегативний диплокок; визначається у третини жінок з гострими запальними захворюваннями малого таза (ЗЗОМТ).

2. *Chlamydia trachomatis* – облигатний внутрішньоклітинний організм; виявляють у 20% жінок із сальпінгітом; виявляється разом із *Neisseria gonorrhoeae* у 25–40% випадків.

3. Ендогенні аеробні мікроорганізми – *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Streptococcus spp.*

4. Ендогенні анаеробні мікроорганізми – *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*.

5. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*.

6. *Actinomyces israelii* – виявляються у 15% випадків ЗЗОМТ.

В однієї третини обстежених виявляють *Neisseria gonorrhoeae* та різноманітну ендогенну аеробну й анаеробну флору. В однієї третини обстежених виявляють тільки ендогенну аеробну й анаеробну флору. *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* виявляють разом у 25–40% випадків.

Медикаментозна терапія ЗЗОМТ, яка була б одночасно ефективна проти основних збудників *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* та анаеробних мікроорганізмів, має включати антибіотики широкого спектра дії, зокрема проти *Neisseria gonorrhoeae* (пеніциліни, цефалоспорини та фторхінолони), *Chlamydia trachomatis* (тетрацикліни, макроліди), анаеробних бактерій (нітроїмідазоли). Лікування неускладнених та легких за перебігом форм ЗЗОМТ амбулаторне, тривалість – не менше 14 днів у вигляді монотерапії.

Примітка. Згідно з останніми рекомендаціями американських досліджень 2010 року фторхінолони не входять ні до рекомендованих, ні до альтернативних режимів терапії ЗЗОМТ у зв'язку з розповсюдженням резистентних до них гонококів. Проте в разі неможливості використання цефалоспоринів усе ж допускається призначення офлоксацину та левофлоксацину, якщо *N. gonorrhoeae* не виявлено. Якщо вона все ж таки виявлена, то терапію коригують з урахуванням чутливості виділеного штаму, а при неможливості її визначення до будь-якого фторхінолону додають 2 г азитроміцину одноразово для ерадикації гонококів. З практичної точки зору протихламідійні, протимікоплазмові фторхінолони можуть застосовуватися для лікування ЗЗОМТ, але обов'язково в поєднанні з одноразовим введенням ефективних протигонококових препаратів (цефалоспоринів II–IV поколінь, переважно цефтріаксону). Основний курс терапії високими дозами антибіотиків в/в або в/м (кратність і тип парентерального введення залежать від клінічної картини) продовжується протягом 3–7 днів (до зникнення клінічних симптомів і ще одну добу після клінічного покращення), з наступним переходом на пероральні схеми, або, при необхідності, зміною антибіотика та шляхів його введення.

При важкому ускладненому перебігу запальних захворювань геніталій лікування проводиться в стаціонарі.

Схеми стаціонарного лікування гострого сальпінгоофориту:

I. Цефалоспорины II покоління (цефокситин по 1,0–2,0 г три-чотири рази на добу в/в або в/м) плюс Тетрацикліни (доксциклін по 100 мг в/в два рази на добу або перорально по 100 мг два рази на добу), потім доксициклін по 100 мг перорально двічі на добу плюс метронідазол по 400 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування – повних 14 діб.

II. Цефалоспорины III покоління (цефотаксим по 1,0 г в/в три-чотири рази на добу; цефтріаксон 1,0–2,0 г в/в один раз на добу) плюс Тетрацикліни (доксциклін по 100 мг в/в два рази на добу або перорально по 100 мг два рази на добу), потім доксициклін по 100 мг перорально двічі на добу плюс метронідазол по 400 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування – повних 14 діб.

III. Кліндаміцин (900 мг в/в 3 рази на добу) і гентаміцин (1,0 мг/кг три рази на добу в/в або в/м) не менше 4–5 діб, потім або кліндаміцин по 450 мг 4 рази на добу перорально до завершення 14-денного курсу; або доксициклін по 100 мг перорально двічі на добу плюс метронідазол по 400 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування – повних 14 діб.

IV. Цефалоспорины III покоління (цефотаксим по 1,0–2,0 г в/в 2–3 рази на добу) плюс гентаміцин (2,0 мг/кг в/в або в/м один раз на добу), потім доксициклін по 100 мг перорально двічі на добу плюс метронідазол по 400 мг перорально двічі на добу. Тривалість лікування – повних 14 діб.

Альтернативні схеми лікування:

I. Офлоксацин по 400 мг в/в два рази на добу плюс метронідазол 500 мг в/в 3 рази на добу (з переходом на пероральне застосування через 48 годин після клінічного покращення). Тривалість лікування – 14 діб.

II. Ципрофлоксацин по 200 мг в/в два рази на день плюс доксициклін по 100 мг в/в (або перорально) двічі на день плюс метронідазол по 500 мг в/в три рази на день (з переходом на пероральне застосування через 48 годин після клінічного покращення). Тривалість лікування – 14 діб.

Антибактеріальна терапія доповнюється десенсибілізуючою, інфузійною, антиоксидантною, симптоматичною, протикандидозною терапією.

За неефективності консервативної терапії протягом 72 год проводиться подальше обстеження, перегляд лікувальної тактики і / або оперативне лікування з видаленням запального вогнища та дренажу черевної порожнини.

Протитрихомонадна терапія вагінального трихомоніазу. Використовуються препарати класу нітроїмідазолів: метронідазол, тинідазол, орнідазол, німоразол, секнідазол. Препаратом першого вибору є ме-

тронідазол по 500 мг перорально двічі на день протягом 5–7 днів. Місцеве лікування проводиться метронідазолом по 500 мг (1 вагінальна свічка) протягом 7–10 днів.

*Лікування хламідійної інфекції органів малого таза та інших сечостатевої системи.* Проводиться одночасне лікування статевих партнерів. В Україні згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим для системної антибактеріальної терапії хламідійної інфекції рекомендовані такі препарати: азитроміцин – перорально 1,0 г на добу, далі по 0,5 г 1 раз на добу протягом 3 днів; або кларитроміцин – перорально по 250 мг 2 рази на добу протягом 7–14 днів; або рокситроміцин – перорально по 0,3 г 2 рази на добу протягом 10–14 днів. Місцеве лікування: еритроміцин – мазеві вагінальні аплікації протягом 10–14 днів.

Схеми лікування генітального мікоплазмозу не відрізняються від схем лікування хламідіозу. При цьому протягом останніх десяти років відбулось зростання кількості резистентних штамів мікоплазм до рокситроміцину, кларитроміцину, левофлоксацину та кліндаміцину. Водночас частота антибіотикорезистентності до азитроміцину, джозаміцину, доксицикліну не змінилася. Лікують одночасно обох статевих партнерів.

*Лікування вульвовагінального кандидозу.* Системна протимікотична терапія проводиться одним із таких препаратів: флуконазол – перорально по 150 мг одноразово або по 50 мг 1 раз на добу протягом семи днів; або ітраконазол – перорально по 200 мг 2 рази на день протягом одного дня. Місцеве антимікотичне лікування включає використання клотримазолу – по 1 вагінальній таблетці (200 мг) 1 раз на добу протягом 3 днів (доза 500 мг щотижня може бути використана при рецидивуючому кандидозі), або міконазол – по 1 вагінальній свічці (400 мг) щоденно протягом 3 днів, або в дозі 1200 мг однократно.

### **1.8.14. Ендометрит (ендоміометрит)**

Для профілактики ендометриту при кесаревому розтині після перетискання пуповини внутрішньовенно вводиться цефазолін, цефотетан або цефокситин. Можливе введення комбінованих пеніцилінів.

Післяпологовий ендометрит має полімікробну етіологію. Зазвичай призначається кліндаміцин у поєднанні з гентаміцином до зникнення температури і нормалізації місцевих проявів, після чого продовжують це лікування ще 2–3 доби. Потім призначають амоксицилін всередину.

### 1.8.15. Неспецифічний вагініт (синонім – бактерійний вагіноз)

Збудником є анаеробна флора: *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* і *Gardnerella vaginalis*. Зараження статевим шляхом у даний час обговорюється. Препаратами вибору є метронідазол і кліндаміцин або їх поєднання.

### 1.8.16. Епідидиміт

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, епідидиміт повинен лікуватися як неускладнена гонорея: 500 міліграмів тетрацикліну гідрохлориду всередину 4 рази на день або 100 міліграм доксицикліну двічі на добу протягом 10 днів.

При непереносимості тетрацикліну протягом 10 днів призначається макролід. У США Центр по контролю за захворюваністю рекомендує одноразове введення цефтріаксону з подальшим прийманням протягом 10 днів доксицикліну або тетрацикліну (дози вказані вище).

У дітей і немолодих чоловіків, коли вірогідність статевого зараження гонореєю або хламідійною інфекцією низька, слід припускати грамнегативну інфекцію. У цьому випадку оптимальним вважається лікування фторхінолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин) або цефалоспоринами II–III-го покоління. **Альтернативними схемами можуть бути: захищені амінопеніциліни, або, при важчому перебігу, комбінації амінопеніцилінів та аміноглікозидів.**

### 1.8.17. Уретрит

Уретрити частіше мають гонококову природу (*Neisseria gonorrhoeae*). Із негонококових уретритів близько половини випадків обумовлено *Chlamidia trachomatis* і ще близько 40 % випадків – *Ureaplasma urealiticum* (раніше T-мікоплазма). Решта випадків викликається *Mycoplasma genitalium*. Гонококова і хламідійна інфекції часто супроводять одна одну, тому лікування гонококового уретриту повинне обов'язково супроводжуватися антихламідійною терапією. Інакше нерідкі так звані постгонококові уретрити, які викликаються *Chl. trachomatis*.

**Засобами вибору для лікування гонококового уретриту за рекомендаціями Європейського урологічного товариства (2010) є однократний**

прийом цефтріаксону або цефіксиму, альтернативним препаратом є спектиноміцин. У рекомендаціях з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, які оприлюднені Центром з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США (2010), схеми фармакотерапії гонококових уретритів містять цефтріаксон (парентерально) або цефіксим (*per os*), або інші ін'єкційні цефалоспорины III покоління однократно в комбінації з азитроміцином 1 г (*per os*) однократно або доксицикліном (*per os*) 100 мг 2 рази на добу 7 діб. Із рекомендацій виключено фторхінолони, через високу частоту резистентності гонококів до цих протимікробних засобів.

Засобом вибору в лікуванні негонококових уретритів є доксициклін по 100 мг 2 рази на добу всередину протягом 7–10 днів, нові макроліди (азитроміцин 1 г однократно). Альтернативними засобами визнані офлоксацин, еритроміцин, левофлоксацин та джозаміцин). Існує також точка зору, згідно з якою тривалість лікування хламідійних уретритів повинна бути не менше трьох тижнів.

Сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування уrogenітального трихомоніазу у чоловіків (CDC, США, 2010; Європейська урологічна асоціація, 2010) включають два основних препарати і два режими терапії даного патологічного стану: метронідазол 2 г однократно (*per os*) або тинідазол 2 г однократно (*per os*), альтернативний режим прийому – метронідазол по 500 мг 2 рази на добу 7 діб.

Щодо актуального питання приймання протигрибкових препаратів у різних схемах фармакотерапії уретритів. У схемах разом з основними антимікробними засобами використання антимікотиків нераціональне, у сучасних рекомендаціях щодо лікування запальних захворювань уретри негрибкової етіології протигрибкові засоби відсутні. Комбінація антибактеріального засобу з протигрибковим можлива лише у хворих, які отримують цитостатичну та іншу імуносупресивну терапію, у ВІЛ-інфікованих.

Для етіотропного лікування неспецифічних уретритів можна використовувати антибіотики широкого спектра дії різних груп – амінопеніциліни, цефалоспорины III покоління, фторхінолони, інколи аміноглікозиди та амфеніколи. Антибактеріальну терапію рекомендовано доповнити пероральним прийомом уроантисептиків: похідних нітрофурану (фуразидин – фурамаг по 0,1 г x 3 рази на добу, 7 днів), похідних 8-оксихіноліну (нітросолін – по 600–800 мг на добу у 3–4 прийоми, 7–10 днів), хінолонів (піпемідова кислота – палін по 400 мг x 2 рази на добу, 7–10 днів).

## 1.8.18. Інфекції нирок і сечовивідних шляхів

Найчастішими збудниками інфекційних захворювань нирок та сечовивідних шляхів є кишкова паличка, стафілокок, ентерокок, протей, синьогнійна паличка, клебсієла. У 15–30 % хворих виявити збудник не вдається, що пов'язано з наявністю L-форм бактерій, мікоплазм або вірусів.

Лікування пієлонефритів. Пієлонефрит у амбулаторних хворих практично виключно викликається кишковою паличкою (90% і більше). При повторних атаках захворювання, а також для госпітальних випадків пієлонефриту, збільшується значення інших ентеробактерій та інших грампозитивних бактерій (*S. saprophyticus*, *E. faecalis*). Зараз збережена висока чутливість позалікарняних штамів *E. coli* до фторхінолонів, захищених пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів. Невисока чутливість відзначається до ко-тримоксазолу, ампіциліну, нітроксоліну.

При ускладнених інфекціях СВШ частота виділення *E. coli* знижується, частіше зустрічаються інші збудники – *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, гриби (переважно *C. albicans*). Карбункул нирки в 90% викликаний *S. aureus*. Основними збудниками апостематозного пієлонефриту, абсцесу нирки з локалізацією в медулярній речовині є *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Успішна антибактеріальна терапія пієлонефриту у найближчому періоді після госпіталізації багато в чому визначає прогноз захворювання, дає змогу ліквідувати активність мікробно-запального процесу в нирках, запобігти розвитку гнійно-деструктивних форм гострого пієлонефриту та ускладнень. Інтенсивну антибактеріальну терапію доводиться починати негайно, часто за життєвими показаннями, ще до одержання результатів бактеріологічного дослідження. Емпірична антибактеріальна терапія ґрунтується на накопичених даних про мікробних збудників та їхню чутливість до дії антибіотиків. Спектр дії антибіотиків, які можуть бути застосовані для екстреної антибіотикотерапії, повинен охоплювати не менше як 90–95% імовірних збудників. Після отримання результатів антибіотикограми призначену терапію корегують згідно з чутливістю виділених збудників до антибіотиків. Враховується також ефект від раніше призначеного препарату. Найбільш раціональною є монотерапія неускладненого пієлонефриту сучасними антибіотиками широкого спектра дії фторхінолонового ряду, цефалоспоринами III–IV поколінь, карбапенемами та амінопеніцилінами, а також захищеними β-лактамами антибіотиками. Застосування аміноглікозидів на сучасному етапі обмежене внаслідок їх нефро- та ототоксичності.



Після отримання результатів антибіотикограми терапію коригують згідно з її результатами. У тяжких випадках застосовують комбіновану терапію двома антибіотиками, шлях введення – внутрішньовенний.

При покращенні загального стану хворий може бути переведений на оральний прийом одного з вищенаведених препаратів для завершення 2–3-тижневого курсу терапії.

Із фторхінолонів ефективні норфлоксацин 0,4 г 2 рази на добу, офлоксацин 0,2–0,4 г 2 рази на добу, ципрофлоксацин 0,5 г 2 рази на добу або ципрофлоксацин пролонгованої дії 1,0 г 1 раз на добу, левофлоксацин 0,5 г 1 раз на добу.

Високоактивним антибіотиком щодо більшості збудників пієлонефриту є представник нітрофуранів фуразидин (фурамаг) (0,05 г 3 рази на добу перорально), який призначається як другий антибактеріальний препарат у гострому періоді захворювання, або у вигляді монотерапії після вщухання гострих проявів пієлонефриту згідно з даними антибіотикограми сечі.

Широко використовують цефалоспорины: цефтріаксон 1,0 г 1–2 рази на добу, цефотаксим 1,0 г 2 рази на добу, цефтазидим 1,0 г 2 рази на добу та цефоперазон 1,0 г 2–3 рази на добу. Також є ефективним амоксицилін/клавуланова кислота 0,625 г 3 рази на добу або 1,0 г 2 рази на добу чи 1,2 г 2 рази на добу.

Необхідність застосування амінопеніцилінів та цефалоспоринів, у т.ч. інгібіторозахищених, набуває актуальності у випадках резистентності мікробного чинника запалення до фторхінолонів та в ситуаціях, коли останні протипоказані (наприклад, вагітність, період лактації, пубертатний період).

Лікування ускладнених форм пієлонефриту, зокрема апостематозного, карбункулу нирки розпочинають відразу з посиленої моно- або комбінованої антибіотикотерапії, як правило емпірично, у вищих режимах доз ЛЗ: антибіотики широкого спектра дії (фторхінолонового ряду, цефалоспорины III–V поколінь, захищені пеніциліни, карбапенеми). Комбінована антибіотикотерапія двома антибіотиками одночасно проводиться найчастіше найефективнішими комбінаціями фторхінолонів та цефалоспоринів. Шлях введення – парентеральний (внутрішньовенно).

Препарати вибору при ускладнених інфекціях СВШ: парентеральні фторхінолони (ципрофлоксацин 0,2 г 2 рази на добу, офлоксацин 0,2 г 2 рази на добу, пефлоксацин 0,4 г – 2 рази на добу, левофлоксацин 0,5 г 1 раз на добу, максифлоксацин 0,4 г – 1 раз на добу); амоксицилін/клавуланат 1,2 г – 3 рази на добу, ампіцилін/сульбактам 1–3 г 3–4 на добу.

Альтернативні препарати: цефалоспорины III–V покоління (цефотаксим

1–2 г 2–3 рази на добу, цефтріаксон 1–2 г 2 рази на добу, цефоперазон 1–2 г – 3 рази на добу, цефоперазон/сульбактам 2,0 г 2 рази на добу до 4–8 г/ добу, цефтазидим 1–2 г – 3 рази на добу, цефепім 0,5–2 г 2–3 рази на добу), карбоксипеніциліни (тикарцилін/клавуланат по 1,6–3,2 г кожні 4–6–8 год.). У разі карбункулу нирки – цефазолін, глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін).

Для монотерапії найбільш ефективні карбапенеми: іміпенем/циластатин 0,5–1,0 г – 2 рази на добу та меропенем 0,5 г 3–4 рази на добу. Для комбінованої терапії використовують також аміноглікозиди, причому добова доза вводиться одномоментно: гентаміцин із розрахунку 3–5 мг/кг, амікацин 15 мг/кг.

Парентеральне введення антибіотиків продовжується ще 24–48 годин після ліквідації гіпертермії. Тривалість перорального прийому АБП залежить від клініко-лабораторної картини захворювання і становить 2–4–8 тижнів.

*Лікування циститів.* Переважна більшість циститів викликається грамнегативними бактеріями, з яких *Escherichia coli* займає близько 80% випадків. *Staphylococcus saprophiticus* – другий за частотою збудник гострого циститу (11%). Причиною більшості решти випадків є ентерококи, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Крім бактеріальних збудників, у розвитку запального процесу слизової оболонки сечового міхура значну роль відіграють мікоплазми та віруси.

Для лікування циститу обов'язковий контроль за флорою сечі, що висівається, та її чутливістю до антибіотиків. З урахуванням етіологічної структури збудників циститу проводиться пероральна антибактеріальна монотерапія.

Препаратами вибору з найкращою ефективністю є фторхінолони. У клінічній практиці найчастіше для всіх груп антибіотиків використовується 5–14-денна схема за тривалістю лікування. Із фторхінолонів ефективні: норфлуксацин та пefлуксацин – 0,4 г 2 рази на добу, офлуксацин 0,2–0,4 г 2 рази на добу, ципрофлуксацин 0,25–0,5 г 2 рази на добу. Також є ефективним амоксицилін/клавуланова кислота 0,625 г – 3 рази на добу. Інші бета-лактамі антибіотики менш ефективні.

Нітрофурани вимагають подальших досліджень і ще не можуть розглядатись як засіб для короткотермінової терапії. Рекомендується як мінімум 7-денний курс (фуразидин (фурамаг) 50 мг – 1 капсула 3 рази на добу).

Альтернативним антибіотиком є монурал (фосфоміцин). Лікування з його застосуванням протягом 1–2 діб дозволяє ліквідувати симптоми за-

хворювання у більшості хворих. Добова доза у 3,0 г приймається увечері перед сном.

При відсутності регресу явищ циститу протягом 3–8 діб проводять заміну антибіотика або призначають комбіновану антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості патогенної мікрофлори.

Основні засоби для лікування інфекцій СВШ у вагітних: при гострому циститі, безсимптомній бактеріурії – фосфоміцин, амоксицилін; при пієлонефриті – цефалоспорины II–III покоління (цефуроксим, цефотаксим), амоксицилін/клавуланат, ампіцилін, амоксицилін. Безумовно, що залежно від клінічної симптоматики та важкості перебігу цих захворювань за нагальною потребою можна використовувати й інші групи антимікробних лікарських засобів (інші цефалоспорины, пенциліни, карбапенеми, аміноглікозиди та й\*\*\* фторхінолони, проте з оцінкою співвідношення ризик/користь для матері/плода, а останні дві групи АБЗ – тільки за життєвими показаннями).

### 1.8.19. Інфекційний ендокардит

Це захворювання бактерійної або грибової етіології. Коло збудників широке. Проте найчастіше зустрічається ендокардит стрептококового або стафілококового генезу. Найчастішим збудником є альфа-гемолітичний стрептокок, особливо його підвид – зеленавий стрептокок (*Str. viridans*). Воротами інфекції в цьому випадку служить порожнина рота і горло. Можливий розвиток інфекційного ендокардиту (ІЕ) за рахунок фекальних стрептококів – ентерококів (головним чином *Enterococcus faecalis*). У осіб з частими внутрішньовенними інфузіями частіше за інші відзначаються стафілококи – *S. aureus* і *S. epidermidis*. Грамнегативна флора помітно рідше викликає інфекційний ендокардит.

До початку антибактеріальної терапії (**обов'язково!**) слід узяти кров на гемокультуру.

Успішне лікування ІЕ залежить від знищення інфекції антибактеріальними препаратами. Оперативні втручання сприяють видаленню інфікованих матеріалів та осушенню\*\*\* абсцесів. Бактерицидні схеми антибіотикотерапії при ІЕ виявилися ефективнішими, ніж бактеріостатична терапія. Бактерицидні аміноглікозиди вступають у взаємодію з інгібіторами клітинної стінки (β-лактамами і глікопептидами) і є ефективними для скорочення тривалості терапії (наприклад, при інфікуванні пероральними стрептоко-

ками) й ерадикації стійких мікроорганізмів (наприклад, *Enterococcus spp.*).

Однією з основних перешкод при медикаментозній ерадикації інфекції є бактеріальна толерантність до антибіотика. Толерантні збудники не є стійкими, тобто вони зберігають сприйнятливість до лікарського препарату, але можуть уникнути його бактерицидного впливу, і розмноження цих збудників після припинення лікування може поновитися. Повільнозростаючі і дремаючі мікроби відображають фенотипічну терпимість стосовно більшості препаратів (за винятком рифампіцину). Вони присутні у вегетаціях і біоплівках, наприклад, при ендокардиті протезного клапана (ЕПК), і зумовлюють необхідність тривалого лікування (6 тижнів) для стерилізації інфікованого клапана серця в повному обсязі. Деякі бактерії здатні до мутації, що робить їх стійкими як під час активного росту, так і в нерухомому стані (у фазі спокою). При стійких інфекціях комбінації бактерицидних препаратів кращі, ніж монотерапія. Лікарська терапія ЕПК повинна тривати довше (принаймні, 6 тижнів), ніж при ендокардиті нативного клапана (ЕНК) (2–6 тижнів), а в іншому схемі лікування схожі, за винятком стафілококового ЕПК, коли за наявності чутливості антибактеріальний режим повинен включати рифампіцин.

Етіотропне лікування інфекційного ендокардиту, залежно від збудника (відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з питань профілактики, діагностики та лікування інфекційного ендокардиту).

### **I. Пеніцилінчутливі пероральні стрептококи і стрептококи групи D\*\*\*п/з**

Рекомендовані режими щодо чутливих стрептококів: у неускладнених випадках короткострокова 2-тижнева терапія може проводитися шляхом поєднання пеніциліну G, або амоксициліну, або цефтріаксону з гентаміцином чи нетилміцином. Два останніх дослідження показали, що гентаміцин і нетилміцин можна дати один раз на добу хворим з ІЕ, викликаним чутливими стрептококками і нормальною функцією нирок. Цефтріаксон у монотерапії або в поєднанні з гентаміцином чи нетилміцином призначається раз на день, що особливо зручно при амбулаторному лікуванні. Пацієнти з алергією на  $\beta$ -лактами повинні отримувати ванкоміцин. Тейкопланін був запропонований як альтернатива і вимагає навантажувальних доз (6 мг/кг/12 год протягом 3 днів), потім 6–10 мг/кг/добу. Навантаження важливе, тому що препарати зв'язуються з сироватковими білками ( $\geq 98\%$ ) і повільно проникають у вегетації.

### **II. Пеніциліностійкі пероральні стрептококи і стрептококи групи D**

Пеніциліностійкі пероральні стрептококи класифікуються як відносно резистентні й абсолютно резистентні. Кількість пеніциліностійких штамів

стрептококів збільшується. Достатньо повідомлень щодо > 30% відносно і абсолютно стійких *S. mitis* і *S. oralis*. І, навпаки, >99% усіх стрептококів групи D залишаються чутливими до пеніциліну. Антибактеріальна терапія стійких до пеніциліну і пеніцилінчутливих пероральних стрептококів як-іно аналогічна (пеніцилін G, або амоксицилін, або цефтріаксон з гентаміцином або нетилміцином). Однак при пеніциліностійких випадках лікування аміноглікозидами може бути продовжене до 3–4 тижнів, а короткострокові режими терапії не рекомендуються. Також при алергії до β-лактамів використовують комбінації ванкоміцину з гентаміцином.

### III. Пневмокок, β - гемолітичний стрептокок (групи А, В, С і G)

ІЕ, викликаний *S. pneumoniae*, став рідкісним явищем. Його взаємозв'язок з менінгітом становить до 30% випадків, а це потребує особливої уваги при стійкості до пеніциліну. Лікування пеніцилінчутливих штамів аналогічне лікуванню пероральних стрептококів (пеніцилін G, або амоксицилін, або цефтріаксон з гентаміцином чи нетилміцином), за винятком використання короткострокової 2-тижневої терапії, яка офіційно не досліджена. Те ж саме стосується і пеніцилінрезистентних штамів пневмокока без менінгіту. У випадках з менінгітом пеніциліну слід уникати, оскільки він погано проникає в спинномозкову рідину; його слід замінити цефтріаксоном або цефотаксимом у вигляді монотерапії або у поєднанні з ванкоміцином.

ІЕ, викликаний стрептококами групи А, В, С або G, включаючи групу *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*) – зустрічається відносно рідко. Стрептококи групи А сприйнятливі до β-лактамів, тоді як інші серогрупи можуть проявити резистентність. ІЕ, викликаний стрептококами групи В, колись був пов'язаний з післяпологовим періодом, але зараз зустрічається часто у дорослих пацієнтів, особливо серед літніх. Стрептококи групи В, С, G і *S. milleri* утворюють абсцеси, і у зв'язку з цим може виникнути потреба в допоміжній операції. При ЕПК у групи цих збудників дуже висока летальність і рекомендується оперативне лікування. Антибіотикотерапія аналогічна такій при пероральних стрептококах (пеніцилін G, або амоксицилін, або цефтріаксон з гентаміцином чи нетилміцином), за виключенням не рекомендованої короткострокової терапії.

### IV. *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативні стафілококи (CNS)

*S. aureus* зазвичай викликає гострий і досить руйнівний ІЕ, а CNS викликають більш тривалі інфекції клапанів (за винятком *S. lugdunensis* і деяких випадків *S. capitis*). Рекомендації з лікування метицилінчутливих і метицилінрезистентних ІЕ, нативного і протезованого клапанів, викликаних *S. aureus* і CNS:

- нативні клапани (метицилінчутливі стафілококи) – флу(клоксацилін) або оксцилін з гентаміцином (при алергії до  $\beta$ -лактамів – ванкомицин з гентаміцином);

- протезовані клапани (метицилінчутливі стафілококи) – флу(клоксацилін) або оксцилін з рифампіцином та гентаміцином (при алергії до  $\beta$  лактамів – ванкомицин з рифампіцином та з гентаміцином).

Слід зазначити, що ефективність додаткового призначення аміноглікозидів при ІЕ, викликаному *S. aureus*, офіційно не продемонстрована. При ЕНК вони призначаються протягом перших 3–5 днів лікування, а при ЕПК їх застосування рекомендується протягом перших 2-х тижнів. Короткострокова (2 тижні) і пероральна терапія розроблені для лікування неускладненого правостороннього ІЕ, але для лівостороннього ІЕ ці режими недейсні. ЕПК, викликані золотистим стафілококом, мають дуже високий ризик смертності (> 45%) і часто вимагають якнайшвидшої заміни клапана. Інші відмінності порівняно з ЕНК включають загальну тривалість лікування, додаткове тривале призначення аміноглікозидів і додавання рифампіцину. Використання останнього базується на його ефективності в лікуванні інфікованих ортопедичних протезів (у поєднанні з фторхінолонами) і в запобіганні повторного інфікування судинних протезів. Рифампіцин має бути завжди використаний у поєднанні з іншими ефективними проти-стафілококовими препаратами, щоб мінімізувати ризик розвитку резистентних мутацій. Додавання рифампіцину в терапію стафілококових ЕПК є стандартною практикою, хоча рівень доказовості недостатній, а лікування може бути пов'язане з мікробною резистентністю, гепатотоксичністю і взаємодією препаратів.

#### V. Метицилін- і ванкомицинрезистентні стафілококи

Метицилінрезистентні *S. aureus* (MRSA) продукують пеніцилінзв'язуючий білок (ПЗБ) 2А низької спорідненості, який володіє перехресною резистентністю до більшості  $\beta$ -лактамів. Вони, як правило, стійкі до багатьох антибіотиків, за винятком тільки ванкомицину, використовованого для лікування тяжких інфекцій. В останні роки в інфікованих хворих були виділені високо-ванкомицинрезистентні штами золотистого стафілокока (VRSA), що вимагає нових підходів до лікування. Новий ліпепептид даптоміцин (6 мг / кг / добу в / в) був схвалений для лікування бактеріємії золотистого стафілокока і правостороннього ІЕ. Дослідження останніх років показують, що даптоміцин також може бути застосований при терапії лівостороннього ІЕ і може подолати резистентність до метициліну та ван-

коміцину. Важливо відзначити, що даптоміцин повинен вводитися у відповідних дозах, щоб уникнути розвитку подальшої резистентності. Інші варіанти включають нові β-лактами з відносно хорошим афінитетом до ПЗБ2а, хінупристин-дальфопристин (стрептограміни В/А) без або з β-лактамами, β-лактами плюс оксазолідинони і β-лактами плюс ванкоміцин.

#### VI. Enterococcus SPP

Ентерококові ІЕ в першу чергу викликається *E. faecalis* (90 % випадків), рідше – *E. faecium* та іншими видами. Вони і є двома головними проблемами. По-перше, ентерококи дуже стійкі до бактерицидних антибіотиків, і їх ерадикація вимагає тривалого застосування (до 6 тижнів) синергічної бактерицидної комбінації інгібіторів клітинних стінок з аміноглікозидами. По-друге, вони можуть бути стійкі до багатьох лікарських препаратів, у тому числі аміноглікозидів, β-лактамів (через модифікації ПЗБ5 і іноді шляхом синтезу β-лактамаз) і ванкоміцину. Абсолютно пеніцилінчутливі штами лікуються пеніциліном G або ампіциліном (чи амоксициліном) у поєднанні з гентаміцином. Ампіцилін (або амоксицилін) може бути кращим, оскільки його МІК в середньому в 2–4 рази нижче. Тривалий курс гентаміцину вимагає регулярного контролю сироваткового рівня препаратів, функції нирок і вестибулярного апарату. Висока резистентність до гентаміцину є частим явищем у випадку висіву *E. faecalis* або *E. faecium*. МІК аміноглікозидів становить > 500 мг/л і пов'язана з втратою бактерицидного синергізму з інгібіторами клітинної стінки, тому в таких випадках\*\*\* аміноглікозиди не слід застосовувати. Стрептоміцин в таких випадках може зберегти активність і бути корисною альтернативою. Нещодавно була описана комбінація препаратів проти гентаміцинрезистентних *E. faecalis* – поєднання ампіциліну і цефтріаксону, яке володіє синергізмом, додатково пригнічуючи ПЗБ. В іншому випадку повинні бути розглянуті триваліші курси β-лактамів або ванкоміцину. Резистентність до β-лактамів і ванкоміцину в основному спостерігається у *E. faecium*. Подвійна резистентність є рідкістю, β-лактами можуть бути використані проти ванкоміцинстійких штамів, і навпаки. Різні результати отримані при лікуванні хінупристин-дальфопристином, лінезолідом, даптоміцином і тайгецикліном.

#### VII. Грамнегативні бактерії (група НАСЕК)

Грамнегативні \*\*\*\*\*бактерії групи НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinimycet*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella Kingae*) є рідкісними і потребують спеціалізованому дослідженні. Так як вони ростуть повільно, стандартні тести з визначення МІК для інтерпретації можуть бути важкі. Деякі бацили групи НАСЕК про-

дукують β-лактамази, і тому ампіцилін вже не є препаратом першої лінії. І навпаки, вони чутливі до цефтріаксону, інших цефалоспоринів третього покоління і фторхінолонів; стандартне лікування - це цефтріаксон 2 г добу протягом 4 тижнів. Якщо вони не синтезують β-лактамази-, то використовується комбінація внутрішньовенного ампіциліну (12 г / день в / в в чотирьох чи шести дозах) з гентаміцином (3 мг / кг / день, розділене на дві або три дози) протягом 4 тижнів. Ципрофлоксацин (2 400 мг / день в / в або 1000 мг / день перорально) є менш ефективним варіантом

Міжнародне товариство фахівців з ендокардиту (МТФЕ), повідомило про 1,8% випадків ІЕ, які викликаються грамнегативними бактеріями, - не відносяться до групи НАСЕК. Рекомендоване лікування включає раннє хірургічне лікування плюс тривалу (> 6 тижнів) терапію бактерицидною комбінацією β-лактамів і аміноглікозидів, іноді з додатковим призначенням фторхінолонів або ко-тримоксазолу.

### VIII. Гриби

Гриби найчастіше зустрічаються при ЕПК і ІЕ у імунодефіцитних, ослаблених пацієнтів. Переважають *Candida SPP.* і *Aspergillus*. Смертність досить висока (більше 50%), а лікування вимагає призначення подвоєної протигрибкової терапії та заміни клапану. Більшість випадків грибового ІЕ лікується різними формами амфотерицину В без або з протигрибковими засобами групи азолів, хоча недавні повідомлення описують випадки успішного лікування за допомогою нового препарату - каспофунгіну. Супресивна терапія пероральними азолами часто призначається на тривалій період, а іноді і на все життя.

Емпірична терапія інфекційного ендокардиту . Лікування ІЕ має бути розпочато негайно. Три забори крові з 30 хвилинним інтервалом повинно бути отримано до початку антибіотикотерапії. Початковий вибір емпіричного лікування залежить від декількох положень:

- (I), чи отримував пацієнт попередню антибактеріальну терапію чи ні;
- (II), інфекція розвинулася на нативному або протезованому клапані (і якщо так, то коли була проведена операція (ранній чи пізній ЕПК);
- (III), знання місцевої епідеміологічної ситуації, особливо щодо резистентності до антибіотиків і специфічних справжніх культуро-негативних збудників (*Coxiella burnetti* -збудника Ку-лихоманки, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Tropheryma whipplei* – збудник хвороби Уіпла).

Антибактеріальні режими емпіричного лікування ЕНК і пізнього ЕПК повинні охоплювати спектр основних збудників ІЕ - стафілококи, стреп-



тококи, групу НАСЕК і *Bartonella spp.*. Ранні режими терапії ЕПК повинні охоплювати метицилін-стійких стафілококів, а в ідеалі і групу не-НАСЕК грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Отже, основними схемами емпіричної фармакотерапії до отримання культуральних досліджень є:

- ІЕ нативних клапанів - ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланат з гентаміцином (при непереносимості β-лактамів – ванкоміцин з гентаміцином та ципрофлоксацином (заміна на доксициклін у разі підозри на *Bartonella spp.*) – тривалість 4-6 тижнів;
- ІЕ протезованих клапанів (ранній ІЕ, < 12 місців після операції) – ванкоміцин (якщо немає клінічної відповіді, то необхідно розглянути оперативне лікування і можливість розширення антибактеріального спектра відносно грамнегативних бактерій) з гентаміцином та рифампіцином – тривалість 6 тижнів;
- ІЕ протезованих клапанів (пізній ІЕ, ≥ 12 місців після операції) – схеми такі ж як при ІЕ нативних клапанів.

## 1.8.20. Сепсис

Лікування сепсису є невідкладним заходом, проте до початку антибактеріальної терапії необхідно взяти кров на гемокультуру. Практично як мінімум 2–3 доби до отримання результатів лікар лікує сепсис емпірично.

Вибір антибіотика при сепсисі базується на оцінці потенційного джерела інфекції та ймовірних збудників. Якщо першоджерело інфекції невідоме, антибіотик повинен бути широкого спектра: діяти як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії та анаероби. Відмічається загальна тенденція до збільшення частоти виявлення метацилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA), тому варто застосовувати відповідні антибактеріальні препарати (ванкоміцин чи лінезолід). Особливо це стосується пацієнтів з постійним внутрішньовенним (в/в) введенням ліків в анамнезі, з постійними в/в катетерами/пристроями чи тяжких хронічно хворих.

Комбінована емпірична антибактеріальна терапія рекомендується для пацієнтів з нейтропенією і важким сепсисом, а також і з мультирезистентними бактеріальними патогенами, такими як *Acinetobacter* і *Pseudomonas spp.* Антипсевдомонадні антибіотики (цефтазидим, цефепім, тикарцилін, піперацилін, іміпенем, меронем) повинні застосовуватися в імуноскомпроментованих пацієнтів, особливо за наявності нейтропенії чи опіків.

Для окремих пацієнтів з тяжкою інфекцією, асоційованої з дихальною

недостатністю і септичним шоком, рекомендується комбінована терапія з розширеним спектром беталактамів і аміноглікозидів або фторхінолонами при бактеріемії *P.aeruginosa*. Також рекомендується комбінація беталактамів і макролідів для пацієнтів з септичним шоком, стрептококової пневмонією.

Доведено, що у пацієнтів без імуносупресії адекватною є монотерапія карбапенемами (іміпенем, меропенем), одним із цефалоспоринів третього чи четвертого покоління (цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим) чи пеніцилінами широкого спектра дії (тикарцилін, піперацилін) без застосування нефротоксичних аміноглікозидів.

Рання емпірична антибіотикотерапія препаратом, активним щодо інфекційного агента, знижує летальність при тяжкому сепсисі та шоку. Для досягнення максимальної ефективності лікування починають кількома антибіотиками або одним антибіотиком широкого спектра дії. Типовими антибіотиками для пульмоногенного сепсису є фторхінолони і цефалоспорины третього покоління. У випадку абдомінального сепсису призначають препарати, активні проти грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та анаеробів.

Найбільш ймовірна етіологія сепсису залежно від локалізації вогнища інфекції наведена у таблиці 1.20:

Таблиця 1.20

Локалізація первинного вогнища	Ймовірний збудник (етіологічний агент)
<i>Респіраторний тракт</i>	<i>S.pneumoniae, K.pneumoniae, S.aureus, E.coli, Haemophilus sp., гриби, анаероби</i>
<i>Враження шкіри, підшкірно-жирової клітковини</i>	<i>S.aureus, S.epidermidis, Streptococci sp., Clostridium sp., грамнегативні мкроорганізми, анаероби</i>
<i>Враження ШКТ</i>	<i>E.coli, S.faecalis, Bacteroides sp., Acinetobacter sp., Pseudomonas sp., Enterobacter sp., Salmonella sp., Campylobacter sp., анаероби</i>
<i>Враження нирок</i>	<i>E.coli, K.pneumoniae, S.faecalis, Pseudomonas sp., Enterobacter sp., Acinetobacter sp., Proteus sp.</i>
<i>Органи малого таза, післяпологовий</i>	<i>E.coli, K.pneumoniae, Enterobacter sp., β-гемолітичний стрептокок, анаероби, Streptococci sp., N.gonorrhoeae</i>

Одонтогенний	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., анаероби порожнини рота
При термічних опіках	S. aureus, P. aeruginosa, Enterobacteriaceae
Катетерний	S. aureus, S. epidermidis
Внутрішньогоспітальна інфекція	E.coli, S.pneumoniae, K.pneumoniae, S.faecalis, P.aeruginosa, S.aureus, Acinetobacter sp., Proteus sp.
Сепсис за умов імунodefіциту	Аеробні грампозитивні коки (домінують) - S.aureus, S.epidermidis, стрептококи, ентерококи; а також E.coli, K.pneumoniae, P.aeruginosa, грибки (Candida spp., Aspergillus spp.), Acinetobacter spp., Enterobacter spp.

Таким чином, ще до отримання результатів бактеріологічного дослідження, орієнтуючись на передбачуване вогнище бактеріальної інфекції, можна вибрати ефективну схему емпіричної антибіотикотерапії. В кожній клініці повинен проводитися мікробіологічний моніторинг висіву мікрофлори. Це необхідно враховувати при призначенні антибактеріальних засобів.

Слід брати до уваги локальні епідеміологічні дані про структуру збудників та їх чутливості до протинфекційних препаратів,.

При емпіричної терапії сепсису найбільш часто використовується комбінація двох АБЗ. Аргументами на користь призначення комбінованої терапії є:

- Неможливість диференціювати грампозитивну або грамнегативну етіологію інфекції по клінічній картині;
- Висока ймовірність полімікробної етіології сепсису;
- Ризик розвитку резистентності до одного з антибіотиків.

При зберіганні клінічної ефективності антибактеріальну терапію продовжують проводити стартовими препаратами, призначеними емпірично. Режим антибактеріальної терапії переглядається щоденно та за відсутності клінічного ефекту АБЗ необхідно замінити з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження або, якщо таких немає, на препарати, що перекривають прогалини в активності стартових антибіотиків, беручи до уваги можливу резистентність збудників.

При сепсисі АБЗ необхідно вводити тільки внутрішньовенно, підбираючи максимальні дози і режими дозування за рівнем кліренсу креатиніну. Обмеженням до застосування препаратів для прийому всередину і внутрішньом'язового введення є можливе порушення абсорбції в ШКТ і

порушення мікроциркуляції і лімфоток у м'язях. Тривалість антибактеріальної терапії визначається індивідуально.

Але навіть при дуже швидкому поліпшенні самопочуття і отриманні необхідної позитивної клініко-лабораторної динаміки (не менше 3-5 днів нормальної температури) стандартна тривалість терапії повинна становити не менше 7-10 днів при обліку відновлення лабораторних показників. Більш тривала (більше 11-14 діб) антибактеріальна терапія потрібна при стафілококовому сепсисі з бактеріємією (особливо викликаною штамми MRSA), локалізації септичного вогнища в кістках, ендокарді і легенях, у пацієнтів із слабкою клінічною відповіддю, несанованим вогнищем інфекції, грибовими ІА вірусними інфекціями або імунodefіцитом, включаючи нейтропенію (табл. 1.21).

Таблиця 1.21

Локалізація первинного вогнища	Характер інфекції	Засоби 1-го ряду	Альтернативні засоби
<b>Черевна порожнина</b>	Позалікарняна	- Амоксицилін/клавуланова кислота+/-аміноглікозид - Цефотаксим+метронідазол - Цефтріаксон+метронідазол - Цефоперазон/сульбактам	- Ампіцилін/сульбактам+/-аміноглікозид - Левофлоксацин (офлоксацин, пефлоксацин)+метронідазол - Моксифлоксацин, - Тикарцилін/клавуланова кислота - Цефуросим+метронідазол - Карбапенеми (ертапенем)
	Нозокоміальна інфекція, АРАСНЕ <15, без СПОН	- Цефепім+/-метронідазол - Цефоперазон/сульбактам	- Іміпенем - Меропенем - Левофлоксацин (ципрофлоксацин) + метронідазол - Цефтазидим+метронідазол
	Нозокоміальна інфекція, АРАСНЕ >15, та/або СПОН	- Іміпенем - Меропенем - Цефоперазон/сульбактам	- Цефепім+метронідазол - Цефоперазон/сульбактам+/-амікацин - Ципрофлоксацин+метронідазол+/-амікацин

<b>Легені</b>	Нозокоміальна пневмонія поза ВРІТ	- Левофлоксацин - Цефотаксим - Цефтріаксон	- Іміпенем - Мерпенем - Ертапенем - Офлоксацин - Пефлоксацин - Цефоперазон/сульбактам - Цефіпім
	Нозокоміальна пневмонія, АРАСНЕ <15, без СПОН	- Цефіпім - Цефоперазон/сульбактам - Цефтазидим+амікацин	- Іміпенем - Меропенем - Цефоперазон/сульбактам+/-амікацин - Ципрофлоксацин+/-амікацин
	Нозокоміальна пневмонія, АРАСНЕ >15, та/або СПОН	- Іміпенем - Меропенем - Цефоперазон/сульбактам	Цефепім+/-амікацин
<b>Нирки</b>	Позаликарняна інфекція	- Офлоксацин - Цефотаксим - Цефтріаксон - Цефоперазон/сульбактам	- Левофлоксацин - Моксифлоксацин Ципрофлоксацин
	Нозокоміальна інфекція	- Левофлоксацин - Офлоксацин - Ципрофлоксацин Цефоперазон/сульбактам	- Іміпенем/циластатин - Меропенем Цефепім
<b>Катетер-асоційований</b>	Можливо MRSA	- Ванкоміцин Лінезолід	- Оксацилін+гентаміцин - Цефалоспорины I-II покоління + гентаміцин - Ципрофлоксацин+рифампіцин Фузидієва кислота+ципрофлоксацин (ко-тримоксазол)

*При важкому сепсисі найбільший клінічний ефект очікується при призначенні карбапенему (іміпенем, меропенем, ертапенем), або цефепіму з метронідазолом, або нових фторхінолонів (левофлоксацин, моксифлоксацин). Прі високому ризику MRSA слід обговорити доцільність додавання до основної схеми ванкоміцину або лінезоліду.*

*При сепсисі за умови нозокоміальних інфекцій у хворих з імунодефіцитом рекомендовано схеми АБТ:*

*Піперацилін/тазобактам, тикарилін/лавуланат + аміноглікози-*

ди II-III пок.

- ☒ Карбапенеми + аміноглікозиди II-III пок.
- ☒ Цефтазидим + аміноглікозиди II-III пок.
- ☒ Цефепім + аміноглікозиди II-III пок.

При сепсисі у пацієнтів з в/в катетерами та імплантованими протезами на фоні імунодефіциту рекомендованною схемою є глікопептиди - ванкомицин (або тейкопланін) + флуконазол (або орнідазол, або амфотерицин В). Можна розглянути використання інших представників проти-грибкових препаратів з групи азолів або капсофунгін.

*Сепсис у дітей.* Сепсис у новонароджених до 2 діб життя зумовлений, як правило, інфікуванням з родових шляхів. Найчастішими збудниками є стрептококи групи В і грамнегативна флора. При сепсисі у новонароджених рекомендується лікування пеніцилінами в поєднанні з гентаміцином.

### 1.8.21. Менінгіт

Найчастішими збудниками є пневмокок (*Str. pneumoniae*), гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*) і менінгокок (*Neisseria meningitidis*). У новонароджених менінгіт найчастіше викликається кишковою паличкою (*E. coli*) або стрептококами групи В. У старших дітей головним збудником є гемофільна паличка.

Менінгіт – це захворювання, при якому антибактеріальна терапія повинна починатися негайно, відразу після постановки діагнозу. Дуже важливо враховувати проникність мозкових оболонок для антибактеріального препарату. Антибіотики вводяться внутрішньовенно у великих дозах.

До з'ясування характеру збудника звичайно призначається бензилпеніцилін, або ампіцилін, або хлорамфенікол. Останні роки ці антибіотики витісняються цефалоспоринами 3-го покоління. Вважається, що кращими є цефтріаксон і цефотаксим. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження лікування переглядається, виходячи з виду збудника.

*Менінгіт у новонароджених.* Зустрічається відносно рідко, але представляє велику небезпеку. Згідно з рекомендаціями Американської Академії педіатрів, при невідомому збуднику лікування починається з комбінації ампіциліну і цефотаксиму. Потім, якщо збудником є стрептококи, призначається бензилпеніцилін або ампіцилін протягом 2 тижнів. Якщо збудником виявляється кишкова грамнегативна флора (наприклад, кишкова паличка), при виборі антибіотика виходять з антибіотикограми,

і лікування продовжується 3 тижні. Зазвичай проти *E. coli* застосовується цефотаксим. Європейські автори менінгіт у новонароджених рекомендують лікувати комбінацією цефотаксиму, бензилпеніциліну і гентаміцину до з'ясування збудника.

Менінгіт у дітей 1–3 місяців звичайно лікується ампіциліном із цефотаксимом при невідомому збуднику.

У дітей старше 3 місяців застосовується цефотаксим або цефтріаксон, або поєднання ампіциліну з хлорамфеніколом.

При тяжких формах менінгіту на першому етапі терапії (до виявлення збудника) препаратом вибору є цефтріаксон 100 мг/кг на добу, чи цефотаксим 200 мг/кг на добу. У дітей до 1 міс. життя: ампіцилін 150 - 200 мг/кг на добу у сполученні з цефалоспорином III покоління або аміноглікозидами (амікацин 15 - 30 мг/кг на добу, нетилміцин 6 - 9 мг/кг на добу). При виявленні етіологічної причини захворювання стартові антибіотики можна замінити на інші, відповідно до чутливості збудника. Однак, при наявності вираженої позитивної динаміки, а саме зниження інтоксикаційного синдрому, нормалізації температури тіла, зникнення менінгеальних симптомів, значного зниження плеоцитозу, покращання загального аналізу крові, доцільно продовжити стартову терапію.

Препаратами резерву при відсутності позитивної динаміки від стартової терапії протягом 48 - 72 годин є меропенем 120 мг/кг на добу, цефепім 100 мг/кг на добу, ванкоміцин 60 мг/кг на добу».

**Менінгококовий менінгіт.** Препаратом вибору залишається бензилпеніцилін або ампіцилін внутрішньовенно. Альтернативними антибіотиками є хлорамфенікол і цефалоспорино 3-го покоління (цефотаксим або цефтріаксон) та фторхінолони (застосовуються у дорослих).

**Менінгіт, викликаний гемофільною паличкою (*Haemophilus influenzae*).** Цей збудник частіше уражує дітей 4–8 років. Препаратом вибору є хлорамфенікол або цефалоспорин 3-го покоління (цефотаксим або цефтріаксон). Ампіцилін вважається менш ефективним через наявність бета-лактамазопродукуючих штамів.

У дорослих препаратом вибору є ампіцилін, за умови відсутності бета-лактамазного синтезу, якщо є ознаки нечутливості гемофільної палички, а як правило це відбувається внаслідок продукції бета-лактамаз, тоді препаратом вибору є цефотаксим або цефтріаксон. Альтернативними засобами у першому випадку (- бета-лактамази) є цефотаксим, цефтріаксон, цефепім, хлорамфенікол, у другому випадку (+ бета-лактамази) - цефепім, хлорам-

фенікол, азтреонам, фторхінолони.

*Пневмококовий менінгіт.* Дуже серйозне захворювання з рівнем летальності більше 20 %. Препарат вибору – бензилпеніцилін. За відсутності ефекту – хлорамфенікол або цефалоспорины 3-го покоління (цефотаксим, цефтріаксон).

У дорослих за часткової чутливості до основного препарату бензилпеніциліну (ампіциліну) використовуються цефалоспорины 3-го покоління, за відсутності чутливості пневмококу до пеніцилінів використовується схема препаратів ванкоміцин+цефотаксим або цефтріаксон+/- рифампіцин. Альтернативним засобами можуть бути хлорамфенікол, ванкоміцин, цефалоспорины 3-го покоління, при важкому перебігу - карбапенеми (меропенем) в монотерапії або поєднання меропенему з ванкоміцином та можливим додаванням рифампіцину.

*Менінгіт, викликаний грамнегативною флорою і синьогнійною паличкою.* Такий менінгіт найчастіше розвивається у новонароджених, у літніх людей, осіб з імунодепресивними станами і як ускладнення нейрохірургічних втручань. Лікування проводиться цефалоспоринами 3-го покоління (цефотаксим), нерідко з додаванням аміноглікозидів II-III покоління. Альтернативними є препарати азтреонам, фторхінолони, ко-тримоксазол, меропенем. При менінгітах, обумовлених синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*), призначається цефтазидим у комбінації з аміноглікозидом. Альтернативними є меропенем, ципрофлоксацин, азтреонам (+/- аміноглікозиди).

### 1.8.22. Інфекції кісток і суглобів (гнійні артрити, остеомієліт)

Існують специфічні артрити: туберкульозний, бруцельозний, гонококовий, менінгококовий, сальмонельозний і артрит при лайм-бореліозі. При цих артритах проводиться етіотропна терапія, спрямована проти певного мікроорганізму.

При неспецифічних артритах (зазвичай на фоні сепсису) і остеомієлітах найчастішим збудником у дорослих є золотистий стафілокок (*S. aureus*), у дітей – гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*). Рідше зустрічаються інші стафілококи, стрептококи, ентерококи.

Виходячи з цього, у дорослих за відсутності даних бактеріологічного дослідження, як правило, призначаються протистафілококові антибіотики. Кращими вважаються пеніцилінова група (оксацилін, ампіцилін), цефалоспорины I-II покоління, лінкозаміди, ванкоміцин, лінезолід, рифампіцин. У дітей до



5 років як стартовий антибіотик слід переважно призначати амоксицилін або цефуроксим. Спочатку антибіотики бажано вводити внутрішньовенно, а потім перейти на внутрішньом'язове введення і пероральний прийом. Середня тривалість антибактеріальної терапії – близько 6 тижнів.

Останнім часом у лікуванні артритів і остеомієлітів з успіхом застосовують фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Якщо є підозра на грамнегативну інфекцію, то препаратами вибору є також цефалоспорины III-IV покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефепім) або їх комбінації з аміноглікозидами II-III покоління.

У нетяжких випадках остеогенного остеомієліту можуть використовуватись захищені амінопеніциліни. При важкому перебігу використовують протимікробні засоби резерву в монотерапії або в комбінаціях - іміпенем/циластатин або меропенем, інгібіторозахищені пеніциліни, цефепім + метронідазол, цефоперазон/сульбактам, азтреонам + ванкоміцин + метронідазол, рифампіцин+фторхінолони).

### 1.8.23. Очні інфекції

При бактерійних запаленнях передніх відрізків ока (кон'юнктивіт, блефарит, дакриоцистит, ураження рогівки) найчастішими збудниками є золотистий стафілокок (*S. aureus*), пневмокок (*Str. pneumoniae*) і гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*). Всі ці збудники чутливі до хлорамфеніколу (левоміцетину), тому очні краплі хлорамфеніколу є найпопулярнішим засобом у всьому світі. Останні роки все більшу популярність завойовують краплі неоміцину з поліміксином В, а також краплі, у тому числі комбіновані, що містять фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), аміноглікозиди (гентаміцин, неоміцин, тобраміцин, макроліди та азаліди (азитроміцин).

При коліподібній інфекції препаратом вибору є краплі гентаміцину і останнім часом – краплі норфлоксацину. При стафілококових або пневмококових виразках рогівки місцево використовують очні краплі ванкоміцину.

Інфекції очного яблука в переважній більшості викликані шкірним стафілококом (*S. epidermidis*), рідше – стрептококами. При цьому, крім місцевого лікування, необхідне парентеральне введення цефалоспоринів або фторхінолонів (див. табл. 1.22).

## Протимікробна терапія при очних інфекціях у дорослих і дітей

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
Гнійний кон'юнктивіт (негнококовий, нехламідійний)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> та ін., <i>S. pneumoniae</i>	Р-н офтальмологічний: <b>Гати</b> 0,3 %, <b>Лево</b> 0,5 % або <b>Мокси</b> 0,5 % по 1–2 крап. кожні 2 год перших 2 дні, потім кожні 4–8 год до 7 днів. <b>Р-н</b> Поліміксину В + триметоприм 1–2 крап. кожні 3–6 год протягом 7–10 діб. Азитроміцин 1 % по 1 крап. р/д 2 дні, потім по 1 крап/д 5 діб	<b>ФХ</b> мають широкий спектр для емпіричної терапії, але ці ЛЗ висококартисні. Спектр поліміксину В — тільки грам(-) палички. Більшість <i>S. pneumoniae</i> стійкі до Гентаміцину і Тобраміцину. <b>Азитроміцин</b> активний проти розповсюджених грам(+) збудників
Гнококовий кон'юнктивіт (діти і дорослі)	<i>N. gonorrhoeae</i>	<b>Цефтріаксон</b> дітям – в/в або в/м 25–50 мг/кг 1 доза; дорослим – в/м або в/в 1 г 1 доза	
Очний герпес, обумовлений вірусом вітряної віспи та оперізуючого герпесу (VZV)	VZV – вірус вітряної віспи та оперізуючого герпесу	<b>Фамцикловір</b> вн. по 500 мг 3 р/д <b>або</b> <b>Валацикловір</b> вн. по 1 г 3 р/д 10 діб. <b>РЕЗЕРВ</b> <b>Ацикловір</b> вн. по 800 мг 5 р/добу x 10 дн.	
Особи, які носять контактні лінзи	<i>P. aeruginosa</i>	<b>Ципрофлоксацин</b> 0,3 % або <b>Левофлоксацин</b> 0,5 % крап. кожних 15–60 хв цілодобово 24–72 год	
Дакріюцистит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Є наслідком закупорки слезової протоки. Емпіричне лікування здійснюється за результатами фарбування аспірату за Грамом	Необхідна консультація офтальмолога

## 1.8.24. Перитоніт

Перитоніт може бути первинним і вторинним, виникати як наслідок перфорації порожнистих органів або ускладнення хірургічних втручань (див. табл. 1.23).

Первинний перитоніт найчастіше розвивається на фоні асцити у хворих на цироз печінки. В цьому випадку в ролі інфекційного агента частіше зустрічається кишкова паличка, інші ентеробактерії, рідко – стрептококи. Терапія проводиться комбінацією **цефалоспоринів III покоління** з аміноглікозидом.

При вторинних перитонітах інфекція, як правило, носить змішаний характер. Джерелом її є флора шлунково-кишкового тракту. Це в першу чергу кишкова паличка й інші ентеробактерії, анаероби (особливо *Bacteroides fragilis*), ентерококи. Можлива синьогнійна інфекція.

Крім місцевого лікування, обов'язковим є використання комбінації 2–3 антибіотиків, переважно внутрішньовенно. **Основними комбінаціями антибіотиків при перитоніті у різних стадіях є: цефотаксим 1,0 г в/м по 3 рази та метронідазол розчин 0,5 % 100 мл в/в краплинно 2 рази на добу протягом 7 діб, або амоксицилін+клавуланат 1,2 г в/в краплинно 3 рази на добу протягом 7 діб, або моксифлоксацин по 400 мг 1 раз на добу в/в краплинно протягом 5-7 діб, або левофлоксацин 500 мг в/в краплинно 1 раз на добу та метронідазол розчин 0,5 % 100 мл в/в краплинно 2 рази на добу протягом 7 діб, як альтернатива при більш тяжкому стані цефепім 2,0 г в/в краплинно 2 рази на добу та метронідазол розчин 0,5 % 100 мл в/в краплинно 2 рази протягом 7 діб, або цефоперазон+сульбактам по 2,0 г 2-3 рази на добу протягом 7 діб, або меропенем 500 мг в/в 4 рази на день протягом 7 діб, або іміпенем/циластин 500 мг/500 мг в/в 4 рази на день протягом 7 діб.**

Часто застосовується залежно від вогнища інфекції, перебіг якої ускладнився гострим перитонітом, інші групи лікарських засобів, які додаються до стандартних схем або є альтернативними засобами вибору: аміноглікозиди II-III покоління, метронідазол, кліндаміцин, глікопептиди (ванкоміцин), захищені протисиньогнійні пеніциліни - тикарцилін, піперацилін.

## 1.8.25. Профілактика інфекцій у хірургічній практиці

Необхідність такої твердо встановлена для абдомінальної хірургії і при імплантації протезів.

В англomовних країнах, за ступенем ризику післяопераційних інфекцій-

Рекомендована стартова протимікробна терапія при перитоніті у дорослих з нормальною функцією нирок та печінки

Нозологія	Етіологічний фактор	Рекомендована схема лікування	Особливості лікування
ПЕРИТОНІТ первинний	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. pneumoniae</i> Ентерококи, анаероби, <i>Klebsiella sp.</i>	<b>Цефотаксим</b> в/в 2,0 кожні 8 год (при загрозі життю – кожні 4 год) або ж <b>Тикацилін-КЛ</b> в/в 1 г кожні 6 год, або <b>Піперацилін-ТЗ</b> в/в 3,375 г кожні 6 год або 4,5 г кожні 8 год, або інфузія 3,375 г кожні 8 год АБО ж <b>Ампіцилін-СБ</b> в/в 3 г кожні 6 год АБО <b>Цефтріаксон</b> в/в 2 г 1 р/д або <b>Ертапенем</b> в/в 1,0 1 р/д. <b>При стійкості <i>E. coli</i> /<i>Klebsiella sp.</i> (ESBL+), <b>Доріпенем</b> в/в 500 мг в/в кожні 8 год (1 г інфузія), <b>Ертапенем</b> в/в 1,0 1 р/д, <b>Іміпенем + циластатин</b> в/в 0,5–1 г кожні 6 год, або <b>Меропенем</b> 1 г кожні 8 год, АБО Фторхінолони: <b>Ципро</b> в/в 400 мг кожні 12 год, <b>Лево</b> в/в 750 мг 1 р/д, <b>Мокси</b> в/в 400 мг 1 р/д Резервні препарати <b>Доріпенем</b> в/в 500 мг в/в кожні 8 год (1-г інфузія <b>Цефокситин</b> в/в 2 г кожні 8 год <b>Кліндаміцин</b> в/в 600–900 мг кожні 8 год,</b>	Тривалість лікування не встановлена, але ймовірно – не менше 2 тижнів після отримання чистої гемокультури.

<p>ПЕРИТОНІТ вторинний (перфорация кишечника, розрив апен- дикса, розрив дивертикулу)</p>	<p><i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Bacteroides</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp., <i>P. aeruginosa</i></p>	<p><b>Метронідазол</b> в/в 1 г – початкова доза, потім 0,5 г кожні 6 год або 1 г кожні 12 год <b>Цефпіром</b> в/в 2 г кожні 12 год <b>Азтреонам</b> в/в 2 г кожні 8 год <b>Цефотаксим</b> в/в 2 г кожні 4–8 год <b>Піперацилін-ТЗ</b> в/в 3,375 г кожні 6 год або 4,5 г кожні 8 год або ввє-дення 3,375 г кожні 8 год АБО <b>Ампіцилін-СБ</b> в/в 3 г кожні 6 год АБО <b>Тикарцилін-КЛ</b> в/в 3,1 г кожні 6 год АБО <b>Ертапенем</b> в/в 1,0 1 р/д, АБО <b>Моксифлоксацин</b> в/в 400 мг 1 р/д <b>Ципро</b> в/в 400 мг кожні 12 год <b>Лєво</b> в/в 750 мг 1 р/д, кожні 24 год <b>Іміпенем + циластатин</b> 0,5–1 г кожні 6 год. АБО <b>Мєропенем</b> 1 г кожні 8 год АБО <b>Дорипенем</b> в/в 500 мг в/в кожні 8 год (1-г інфузія) АБО <b>Ампіцилін-СБ</b> в/в 3 г кожні 6 год + <b>Метронідазол</b> в/в 1 г – початкова доза, потім 0,5 г кожні 6 год або 1 г кожні 12 год + <b>Ципро</b> в/в 400 мг кожні 12 год, <b>Лєво</b> в/в 750 мг 1 р/д, кожні 24 год.</p>	<p>Метронідазол в/в 1 г – початкова доза, потім 0,5 г кожні 6 год або 1 г кожні 12 год Цефпіром в/в 2 г кожні 12 год Азтреонам в/в 2 г кожні 8 год Цефотаксим в/в 2 г кожні 4–8 год Піперацилін-ТЗ в/в 3,375 г кожні 6 год або 4,5 г кожні 8 год або ввє-дення 3,375 г кожні 8 год АБО Ампіцилін-СБ в/в 3 г кожні 6 год АБО Тикарцилін-КЛ в/в 3,1 г кожні 6 год АБО Ертапенем в/в 1,0 1 р/д, АБО Моксифлоксацин в/в 400 мг 1 р/д Ципро в/в 400 мг кожні 12 год Лєво в/в 750 мг 1 р/д, кожні 24 год Іміпенем + циластатин 0,5–1 г кожні 6 год. АБО Мєропенем 1 г кожні 8 год АБО Дорипенем в/в 500 мг в/в кожні 8 год (1-г інфузія) АБО Ампіцилін-СБ в/в 3 г кожні 6 год + Метронідазол в/в 1 г – початкова доза, потім 0,5 г кожні 6 год або 1 г кожні 12 год + Ципро в/в 400 мг кожні 12 год, Лєво в/в 750 мг 1 р/д, кожні 24 год.</p>	<p>Лікування легкого та середнього ступеня за- хворювання проводиться в стаціонарі, препарати вводяться паренте- рально</p> <p>Тяжкий, за- грозливий для життя стан – ліку- вання у ВРП Хірургічне втручання обов'язкове</p>
---	---	---	---	--

**Примітки:** вибір препарату визначається емпірично, відповідно до стану макроорганізму, з урахуванням локалізації та передбачуваної інфекції, або ж згідно з ідентифікованим збудником.

Препарати другої лінії можуть застосовуватись при алергії на ліки, з урахуванням фармакологічних особливостей застосування, вартості ЛЗ, регіональних характеристик резистентності збудників.

них ускладнень, операції прийнято ділити на:

- ▶ “чисті”;
- ▶ з можливим зараженням;
- ▶ із зараженням;
- ▶ з вираженим зараженням.

Всі операції на органах травлення, дихання і сечостатевиx органах не є “чистими”. Операціями з можливим зараженням вважають усі втручання на шлунково-кишковому тракті, органах дихання і сечовому тракті, якщо не відзначено явного запалення або зараження. Операціями із зараженням вважають ті, при яких є ознаки запалення або просочування з порожнистих органів. Операціями з вираженим зараженням є такі, де існує перфорація органів, наявність гноїння або гангрена.

У Великобританії рекомендована така хірургічна профілактика.

*“Чисті” операції.* Без імплантації протезів – антибіотики не потрібні. З імплантацією протезів – флуклоксацилін або аміноглікозид; кардіохірургія і нейрохірургія – флуклоксацилін у поєднанні з аміноглікозидом.

*Операції з можливим зараженням.* Операції на шлунку, жовчних шляхах, нирках і сечовивідних шляхах, кесарів розтин (після перев’язки пуповини), резекції легенів – застосовуються бета-лактамні антибіотики.

*Операції на тонкому кишечнику* – бета-лактамний антибіотик або аміноглікозид у комбінації з метронідазолом. Операції на матці і(або) піхві – бета-лактамний антибіотик з метронідазолом.

*Операції із зараженням.* Перфоративна виразка шлунка – бета-лактамний антибіотик, перфоративний апендицит – бета-лактамний антибіотик з метронідазолом. Перфорація тонкого кишечника – бета-лактамний антибіотик з аміноглікозидом і метронідазолом.

У *колоректальній хірургії* до операції призначається цефуроксим з метронідазолом всередину за добу. Після операції призначаються ті ж препарати внутрішньовенно протягом доби.

У США перед операціями на кишечнику прийнята передопераційна підготовка неоміцином з еритроміцином всередину протягом доби. Останні роки при колоректальних операціях і апендектомії віддають перевагу цефокситину або цефотетану. В більшості випадків користуються цефалоспоринами 1-го покоління (цефазолін). При розривах або перфораціях органів застосовується цефокситин (цефотетан) у чистому вигляді або в комбінації з аміноглікозидом. Можливе призначення кліндаміцину з гентаміцином.

У хворих з високим ризиком газової інфекції і при абортах (до 12 тиж-

нів вагітності) призначається доксициклін всередину або бензилпеніцилін парентерально. При перериванні вагітності в другому триместрі рекомендується цефазолін.

У кардіохірургії та хірургії кісток і суглобів, де найчастіше збудниками інфекції є золотистий стафілокок (*S. aureus*) або шкірний стафілокок (*S. epidermidis*), застосовується цефазолін, а при підозрі на можливість метицилінрезистентних штамів – ванкоміцин.

Для профілактики ускладнень при операціях на голові (мозку) і шиї показаний кліндаміцин (препарат вибору). У разі його відсутності можлива заміна на цефазолін.

Профілактика ускладнень при операціях на очах у США полягає в застосуванні очних крапель аміноглікозидів або поліміксину за 2–24 години до операції і субкон'юнктивальної ін'єкції цефалоспорину в кінці операції.

Відповідно до основних регламентуючих документів в Україні затверджений клінічний протокол антибактеріальної профілактики (АБП) в хірургії, травматології, акушерстві та гінекології.

Таблиця 1.24

Традиційні режими антибіотикопрофілактики в нейрохірургії.

Тип операції (клас рани)	Антибіотик
<i>Більшість "чистих" (краніотомії); "умовно чистих" операцій (без імплантанта) із використанням транскутанного хірургічного доступу</i>	Цефазолін 1 г внутрішньовенно, альтернативний препарат - ванкоміцин 1 г внутрішньовенно
<i>"Контаміновані" операції, що перетинають слизові оболонки параназальних синусів (пазухи основи черепа);</i>	Кліндаміцин 900 мг разова доза внутрішньовенно
«Чисті» операції із імплантантом (лікворошунтуючі операції) При збільшенні частоти виділення метицилінрезистентних стафілококів	Цефазолін 1 г внутрішньовенно; або альтернативний препарат ванкоміцин 1 г
	альтернативна схема: текальне введення ванкоміцину 10 мг + гентаміцин 3 мг (венстрикулярно).

При планових і екстрених (ургентних) нейрохірургічних операціях, класифікованих як «контаміновані» та інфіковані («брудні»), антибіотикопрфілактику не використовують - до операції з приводу первинної хірургічної інфекції призначають курс антибактеріальної терапії, який продовжують у післяопераційному періоді.

#### ***Хірургія вертебральна:***

При нетривалій операції (до 2 годин) - без АБП

У хворих з підвищеним ризиком - цефалоспорины 1 - 2-го покоління за 1 годину перед операцією;

ЧМТ (закрита) - без АБП; ЧМТ (відкрита, включаючи перелом основи черепа з ліквореєю) - захищені пеніциліни - 2 г перед операцією.

#### ***Абдомінальна хірургія***

Хірургія шлунково-кишкового тракту без його розтину, включаючи ендоскопічні втручання, - цефалоспорины 1 - 2-го покоління - 2 г перед операцією;

На жовчних шляхах та операції з розтином ШКТ, операції на підшлунковій залозі - цефалоспорины 3-го покоління + метронідазол

Проста герніопластика - без АБП

Апендицит (гнійний) - цефалоспорины 3-го покоління + метронідазол; альтернатива - захищені пеніциліни.

#### ***Колоректальна хірургія***

Антимікробна профілактика може включати пероральну антимікробну підготовку кишки, доопераційну парентеральну антимікробну профілактику, чи комбінацію обох методів. Рекомендована пероральна профілактика включає еритроміцин плюс метронідазол, починається не пізніше, ніж за 18 - 24 годин перед операцією, поряд з механічною підготовкою кишки (достовірних даних про переваги цієї методики немає).

Цефалоспорины 3-го покоління + метронідазол рекомендуються для парентеральної профілактики. Альтернатива - захищені пеніциліни.

При алергії на β-лактами: кліндаміцин з гентаміцином, азтреонамом чи ципрофлоксацином; або метронідазол з гентаміцином чи ципрофлоксацином. Одноразове введення 750 мг левофлоксацину може замінити ципрофлоксацин.

#### ***Кардіоторакальна та судинна хірургія***

Рекомендована АБП - цефалоспорины 1 - 2-го покоління.

Для пацієнтів з алергією на β -лактами альтернативою є глікопептиди чи кліндаміцин. У великій кількості досліджень не виявлено переваг



більш тривалої ніж 24 - 48 годин профілактики у пацієнтів після кардіо-торакальних операцій.

Операції на серці всі потребують АБП.

Чисті торакальні операції (видалення пухлин середостіння) не потребують АБП.

Операції на венах не потребують АБП .

### **Операції на стравоході**

Цефалоспорины 3-го покоління + метронідазол перед операцією.

Тривалість 3 доби.

Суперечне положення:

Деконтамінація ЖКТ перед пластикою товстою кишкою.

### **Акушерські та гінекологічні операції**

Пацієток, які переносять кесаревий розтин, може бути поділено на групи низького та високого ризику післяопераційної інфекції. До високого ризику включають пацієток, які не отримували антенатального догляду; жінок, які погано харчуються; жінок з тривалими пологами (тривалість пологів 16 годин та більше), особливо у разі порушення цілісності плідного міхура; жінок, яким були проведені численні піхвові дослідження в пологах, а також жінок, які мають системні захворювання, надмірну вагу та анемію, а також за умови невідкладних операцій, для яких доопераційна підготовка була неадекватною. Хоча АБП рекомендується для обох груп ризику, користь її більша для пацієток високого ризику.

Застосовують цефалоспорины 1 - 2-го покоління в дозі 2 г (внутрішньовенно одноразово) після перетискання пуповини .

АБП не проводиться до перетискання пуповини. Хоча немає чітких доказів необхідності такої тактики, цей метод є стандартною практикою й підтримується неонатологами.

Використання повторних введень антибіотиків у післяопераційному періоді не є більш ефективним у порівнянні з однократним введенням антибіотика після перетискання пуповини, а тому недоцільно.

Для внутрішньочеревної чи піхвової екстирпації матки - цефалоспорины 1 - 2-го покоління, можливо з метронідазолом. У випадках алергії до  $\beta$  -лактамів - кліндаміцин з гентаміцином, азтреонамом чи ципрофлоксацином; метронідазол з гентаміцином чи ципрофлоксацином. Одноразова доза 750 мг левофлоксацину може замінити ципрофлоксацин.

Добровільне переривання вагітності - доксициклін 200 мг перорально за 1 годину до аборту.

Хірургія молочних залоз: цефалоспорини 1 - 2-го покоління за 1 - 2 години до операції. Пластика ареол молочних залоз, встановлення внутрішньоматочних спіралей - не потребує АБП.

### **Травматологія та ортопедія**

Проведення періопераційної АБП в ортопедії слід проводити: за умови остеосинтезу металевими пластинами, стержнями та ендопротезуванні суглоба.

При виконанні чистих операцій у хворих без високого ризику АБП не потрібна.

Найбільш вірогідними збудниками є стафілококи.

Для АБП застосовувати цефалоспорини 1 - 2-го покоління, перша доза за 1 - 2 години перед операцією; при ендопротезуванні - ще 2 дози в 1-у післяопераційну добу.

При операціях остеосинтезу за умови закритих переломів кінцівок – цефалоспорини 1 - 2-го покоління, одна доза - перед операцією, 2-а – через 8 годин.

При відкритих переломах та ранах м'яких тканин - цефалоспорини 1–2-го покоління + метронідазол (альтернатива – захищені пеніциліни; кліндаміцин + аміноглікозид).

У випадках, якщо операція виконується пізніше ніж через 4 години після поранення чи при відкритих інфікованих переломах, – режим антибіотикотерапії.

Тривалість профілактики орієнтовно така: якщо відсутні ознаки інфекції, в передопераційному періоді антибіотик вводиться профілактично одноразово. Тривалість антибіотикопрофілактики в післяопераційному періоді – до 1 доби. Якщо існує необхідність тривалішого застосування хіміотерапії, це розцінюється не як профілактика, а як антибіотикотерапія.

На закінчення слід зазначити, що як профілактичні засоби в хірургії найчастіше використовуються цефалоспорини, аміноглікозиди і метронідазол (шлунково-кишковий тракт). Переважним шляхом введення є внутрішньовенний, а також місцевий (через дренажі).

## **1.8.26. Анаеробна інфекція**

Існують специфічні анаеробні інфекції: правець, газова гангрена, псевдомембранозний коліт, актиномікоз, які викликаються певним збудником.

Крім вказаних, існує безліч інфекційних захворювань, при яких анае-

робна інфекція носить змішаний характер. До них відносяться: некротичний гінгівіт та інші інфекції пародонта, хронічний середній отит, хронічні синусити, аспіраційні пневмонії, абсцеси легенів, перитоніти й інтраабдомінальні абсцеси, неспецифічні вагініти, запальні процеси в малому тазу, абсцеси підшкірної клітковини, трофічні виразки.

Збудники цих захворювань: *Y. fragilis* і близькі види, рід бактероїдів (сучасна назва рід *Prevotella*) і фузобактерії, причому ці мікроорганізми (багато штамів) продукують бета-лактамази, що призводить до неефективності антибіотиків.

Якнайкращим способом лікування анаеробних інфекцій вважається комбіноване застосування метронідазолу з імipенемом. Дуже добре комбінувати метронідазол з бета-лактамним антибіотиком у поєднанні з інгібітором бета-лактамаз, наприклад, ампіцилін із сульбактамом, тикарцилін з клавуланатом. Багато штамів анаеробів зберігають чутливість до кліндаміцину і цефокситину.

### 1.8.27. Інфекційні ураження шкіри

Викликаються переважно золотистим стафілококом або гноєтвірним стрептококом (*S. aureus*, *Str. pyogenes*).

*Impetigo*. Поверхнева інфекція шкіри з високою контагіозністю. Стафілококове імпетиго перебігає у вигляді гнійного запалення волосяних фолікулів – фолікуліту. При цій формі, крім місцевого лікування, призначається **системна антибіотикотерапія**. При бульозній формі імпетиго показані антистафілококові антибіотики – **оксацилін, цефалексин, амоксицилін/клавуланова кислота**. У випадках змішаної (стрептостафілококової) інфекції з генералізуючим процесом призначаються **амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорини I–II покоління, ванкоміцин**. При непереносимості  $\beta$ -лакамів – призначаються **лінкозаміди або макроліди**. Місцево використовують **мупіроцин, фузидієву кислоту**.

*Бешихове запалення*. Викликається *Str. pyogenes*, рідше – іншими стрептококами **груп В, С та D**. Незалежно від збудника, клінічна картина схожа. Як і раніше, препаратом вибору є бензилпеніцилін, при алергії на пеніциліни **застосовуються макроліди, лінкозаміди**. У випадках недостатньої ефективності бензилпеніциліну застосовуються пеніциліназостійкі напівсинтетичні пеніциліни, **при частих рецидивах застосовують депо-пеніциліни 1 раз на місяць (бензатин бензилпеніцилін)**.

*Запалення підшкірної клітковини (целюліт)*. Лікується як бешихове за-

палення. При неефективності рутинної терапії слід припускати інфікування гемофільною паличкою (*Haemophilus influenzae*). У цьому випадку показані цефалоспорины (цефуроксим).

**Фурункульоз.** При цьому захворюванні антибіотики доцільні лише при розповсюдженні інфекції на підшкірну клітковину.

**Вугри.** В етіології вульгарних вугрів, крім змін відокремлюваного шкіри, останні роки все більше значення надають інфікуванню фолікулів особливим мікроорганізмом – *Propionibacterium acne*. Тому, крім місцевої терапії, рекомендується прийом антибіотиків усередину – препаратів з групи тетрацикліну, макролідів та азалідів..

**Рожеві вугри.** Захворювання невідомої етіології. Припускається роль кліщів роду *Demodex*. Рекомендується, крім місцевої терапії, приймання всередину препаратів групи тетрацикліну, метронідазолу.

### 1.8.28. Інфекції шкіри ніг

Є значною проблемою у хворих на цукровий діабет. Мікробна флора при цьому носить змішаний характер. Відносно легкі випадки лікують прийомом всередину амоксициліну з клавулановою кислотою, кліндаміцину, цефуроксиму аксетилу.

Випадки середньої тяжкості – парентеральне лікування тикарциліном з клавулановою кислотою, ампіциліном із сульбактамом, кліндаміцином, цефалоспоринами III покоління (цефотаксим, цефтріаксон).

Важкі випадки – цефалоспорины III покоління (цефоперазон/сульбактам), IV покоління (цефепім), іміпенем з циластатиним, азтреонам у поєднанні з кліндаміцином, фторхінолон (ципрофлоксацин або левофлоксацин) у поєднанні з кліндаміцином, аміноглікозиди II-III покоління у поєднанні з метронідазолом, можливо на фоні бета-лактамного антибіотика.





## Розділ 2

# Противірусні засоби



**П**роблема лікування вірусних захворювань людини є високоактуальною. Протівірусна терапія, на відміну від антибактеріальної, має значно менший арсенал лікарських засобів. Ефективність багатьох протівірусних хімічних сполук встановлена в результаті як експериментальних досліджень, так і численних клінічних випробувань. Проте лише небагато з них дозволені до клінічного застосування.

Підходи до протівірусної терапії визначаються рядом особливостей перебігу вірусної інфекції:

- ▶ препарати повинні відрізнятися надійністю протівірусної дії при мінімальній ушкоджуючій дії на клітини макроорганізму;
- ▶ методи застосування протівірусних засобів обмежені недостатніми знаннями їх фармакокінетики;
- ▶ ефективність протівірусних хіміопрепаратів, зрештою, багато в чому залежить від захисних сил організму, напруженості імунітету;
- ▶ для практичної медицини фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до вживаних хіміопрепаратів.

Створення протівірусних засобів є однією з найскладніших задач фармакотерапії інфекцій. Зв'язано це з тим, що РНК- і ДНК-вмісні віруси є облигатними внутрішньоклітинними паразитами. В процесі розмноження віруси в основному використовують апарат біосинтезу клітин макроорганізму, певним чином модифікуючи його. У зв'язку з цим украй важко знаходити засоби вибіркової дії, які уражували б віруси, не ушкоджуючи клітини "господаря". Протівірусні засоби – препарати з малою широтою терапевтичної дії.

Вивчення молекулярних механізмів циклу реплікації вірусів дало можливість виявити процеси синтезу, які є специфічними для вірусів, процес утворення, наприклад, вірусних ДНК- і РНК-залежних РНК-полімераз, РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотна транскриптаза, ревертаза).

Останніх двох ферментів у людини не виявлено. Крім того, встановлено, що спорідненість аналогічних ферментів вірусів і клітин до деяких сполук значно відрізняється, що дає можливість вибірково блокувати вірусні ферменти.

Так, деякі віруси (наприклад, вірус простого герпесу, вірус оперізуючого лишая й ін.) після проникнення в клітини індукують утворення своїх ферментів, які можуть відрізнитися від аналогічних ферментів самої клітини. Так, ациклогуанозин (ацикловір), проникаючи в клітину, фосфорилується і у вигляді трифосфату пригнічує ДНК-полімеразу вірусу простого герпесу (більшою мірою, ніж ДНК-полімеразу клітини). Крім того, ця сполука вбудовується в ДНК вірусу. Рибавірин у вигляді 5-трифосфату специфічно пригнічує вірусну РНК-полімеразу. Показано, що азидотимідин інгібує зворотню транскриптазу віріонів ВІЛ-інфекції. Препарати пептидної структури (саквінавір) вибірково інгібують протеази ВІЛ. Відкрито протигрипозні засоби, що інгібують вірусний фермент нейрамінідазу.

Одержані дані вельми перспективні для створення нових вибірково діючих противірусних засобів.

**Класифікація.** У даний час не існує єдиної класифікації противірусних засобів. Виділяють класифікацію противірусних препаратів за хімічним складом і механізмом дії, а також для повсякденної клінічної практики використовують класифікацію противірусних засобів, яка базується на особливостях їх клінічного використання, за спрямованістю дії (торкається різних стадій взаємодії вірусу з клітиною). Так, відомі речовини, які пригнічують:

- ▶ адсорбцію вірусу на клітині і (або) проникнення його в клітину (імуноглобулін);
- ▶ процес вивільнення (“депротеїнізація”) вірусного геному (мідантан, ремантадин);
- ▶ синтез “ранніх” вірусних білків-ферментів (гуанідин);
- ▶ синтез нуклеїнових кислот (зидовудин, ацикловір, відарабін, ідоксурин та інші аналоги нуклеозидів);
- ▶ синтез “пізніх” вірусних білків (саквінавір);
- ▶ “складання” віріонів (метисазон);
- ▶ препарати широкого спектра дії – інтерферони (лаферон, реаферон, інпарон-А, бетаферон).

Крім того, потрапляючи в організм, віруси викликають утворення клітинами біологічно активного глікопротеїну інтерферону і включення гуморальної й клітинної ланок імунітету. Вірусні білки, будучи сильними



антигенами, викликають утворення антитіл, що нейтралізують дію вірусів. Створення лікарських засобів, які стимулюють біосинтез інтерферону і антитілоутворення, також перспективне в боротьбі з вірусними інфекціями.

Про необхідність призначення протівірусного препарату не завжди можна прийняти рішення, ґрунтуючись тільки на клінічній картині. У виборі цих засобів основну роль виконують такі критерії: 1) гістологічні ознаки – виявлення вірусних включень у біоптатах; 2) присутність антитіл до вірусу; 3) виявлення вірусу в культурі клітин; 4) виявлення вірусного антигена або ДНК-вірусу методом молекулярної гібридизації (полімеразна ланцюгова реакція).

Протівірусні речовини, які застосовують як лікарські засоби, представлені такими групами (докладніше див. в табл. 2.1).

*Синтетичні засоби:*

*Аналоги нуклеозидів* – зидовудин, ацикловір, відарабін, ганцикловір, трифлуридин, ідоксуридин.

*Похідні пептидів* – саквінавір.

*Похідні адамантану* – мідантан, ремантадин.

*Похідна речовина індолкарбонової кислоти* – арбідол.

*Похідна фосфономурашиної кислоти* – фоскарнет.

*Похідна тіосемикарбазону* – метисазон.

*Біологічні речовини, продуковані клітинами макроорганізму*

Інтерферони

Велика група ефективних протівірусних засобів представлена похідними пуринових і піримідинових нуклеозидів. Вони є антиметаболітами, що інгібують синтез нуклеїнових кислот (див. табл. 2.1).

## 2.1. ЛІКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Базисним етіотропним лікуванням ВІЛ-інфекції є антиретровірусна терапія, спрямована на максимальне пригнічення реплікації ВІЛ в організмі, що приводить до відновлення імунної системи і продовження життя хворого.

Антиретровірусні препарати за механізмом дії діляться на групи: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори вірусної протеази. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази – це видозмінені нуклеотиди. В процесі утворення ДНК на матриці вірусної РНК за участю ферменту зворотної транскриптази вони конкурують з природними нуклеотидами. Вбудовуючись у ланцюжок вірусної ДНК, що формується, молекули нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази обривають подальший її синтез. Молекули нунуклеозидних інгібіторів зворотної трнскриптази мають іншу будову і здатні безпосередньо реагувати з активним центром ферменту зворотної транскриптази, блокуючи її. Інгібітори протеази блокують інший фермент – вірусну протеазу. Функція останньої полягає в нарізанні одного синтезованого поліпептиду на частини, утворюючи білки р17, р24, р7. Таким чином порушується дозрівання повноцінної вірусної частинки. На сьогодні на стадії доклінічних досліджень перебуває ще один створений клас антиретровірусних препаратів – антифузійні, які запобігають проникненню вірусу в клітину.

Антиретровірусна терапія дозволяє різко загальмувати реплікацію вірусу і досягти реконструкції імунної системи, що запобігає розвитку опортуністичних інфекцій і покращує результати їх лікування. Зниження вірусного навантаження не виключає можливості передачі інфекції, проте істотно зменшує її ризик. При цьому поліпшення якості і тривалості життя пацієнта сприяє рішенню багатьох соціальних проблем.

**Для успішного антиретровірусного лікування** пацієнта слід дотримуватися певної стратегії і тактики:

- ▶ рекомендувати тільки високоактивну антиретровірусну терапію з використанням не менше трьох препаратів;
- ▶ своєчасне призначення оптимальної схеми лікування;
- ▶ початкова схема є найважливішою, оскільки саме вона приводить до тривалої супресії вірусу;
- ▶ препарати слід приймати без перерви і довічно;
- ▶ необхідна точність у режимі прийому прописаних доз препаратів;

Таблиця 2.1.

## Показання до застосування ряду противірусних препаратів

Сімейство вірусів	Віруси / захворювання	Препарат
ДНК-вмісні віруси		
Герпесвіруси	Вірус простого герпесу Герпес шкіри, слизових оболонок, статевих органів, герпетичний енцефаліт Герпетичний кератит	Ацикловір, валацикловір, фоскарнет, відарабін трифлуридин, ідоксуридин
	Цитомегаловіруси Ретиніт, коліт, пневмонія й ін.	Ганцикловір, фоскарнет, вітравен
	Вірус <i>varicella zoster</i> Оперізуючий лишай, вітряна віспа	Ацикловір, фоскарнет
Поксвіруси	Вірус натуральної віспи Віспа	Метисазон
Гепаднавіруси	Віруси гепатиту В і С Хронічний активний гепатит	Інтерферон-а-2b
РНК- вмісні віруси		
Ретровіруси	Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) ВІЛ-інфекція (включаючи СНІД)	Зидовудин, диданозин, зальцитабін, ставудин, саквінавір, ритонавір, індинавір, нельфінавір, невірапін, делавірдин
Ортоміксовіруси	Віруси грипу Грип: а) вірус грипу типу А б) вірус грипу типу А і В	Ремантадин, мідантан (амантадин) Арбідол, занамівір, озельтамівір, рибавірин
Параміксовіруси	Респіраторно-синцитіальний вірус Бронхіоліт, пневмонія	Рибавірин

- ▶ слід враховувати бажання і можливості пацієнта строго дотримуватися призначених схем лікування;
- ▶ антиретровірусну терапію краще призначати ще до розвитку вираженої імуносупресії і високого рівня вірусного навантаження.

Антиретровірусна терапія показана всім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією, у яких кількість CD4+ лімфоцитів <350 мкл, а рівень вірусного навантаження перевищив 55 000 копій в 1 мл крові.

## Антиретровірусні препарати

### 1. Інгібітори зворотної транскриптази

#### А. Нуклеозиди

- ▶ Азидотимідин, фосфоноформат
- ▶ Диданозин
- ▶ Зальцитабін
- ▶ Ставудин

#### Б. Ненуклеозидні сполуки

- ▶ Невірапін
- ▶ Делавірдин
- ▶ Ефавіренц

### 2. Інгібітори ВІЛ-протеази

- ▶ Індинавір
- ▶ Ритонавір
- ▶ Саквінавір
- ▶ Нельфінавір

## Інгібітори зворотної транскриптази

### *Нуклеозидні антиретровірусні препарати*

**Азидотимідин** – одна з антиретровірусних сполук, похідна нуклеозидів (3-азидо-3-дезокситимідин).

**Механізм дії.** Принцип дії зидовудину полягає у тому, що він, фосфорилюючись у клітинах і перетворюючись у трифосфат, інгібує зворотну транскриптазу віріонів, перешкоджаючи утворенню ДНК з вірусної РНК. Це пригнічує синтез РНК і вірусних білків, що і забезпечує лікувальний ефект.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується. Біодоступність висока. Азидотимідин легко проникає в різні тканини і рідини, включаючи ліквор.  $T_{1/2}$  близько 3 годин. Велика частина препарату метаболізується в печінці (утворюється глюкуронід азидотимідину). Частина зидовудину виділяється в незміненому вигляді нирками.

**Особливості застосування.** Застосування слід починати якомога раніше. Його терапевтичний ефект виявляється в основному в перші 6–8 міс. від початку лікування. Зидовудин не виліковує хворих, а лише затримує розвиток захворювання. Слід враховувати, що до нього розвивається стійкість ретровірусу.

**Побічні ефекти.** На перше місце виступають гематологічні порушення: анемія, частіше мікроцитарного характеру (у кожного 4-го хворого), нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитемія. Можливі гепатомегалія, пригнічення функції нирок. Хворі скаржаться на головний біль, збочення смаку, нудоту, діарею, сонливість (або безсоння), шкірний висип (іноді з пухирями і виразками), міалгії, парестезії, підвищення температури тіла, озноб, кашель, кардіалгію, депресію. Не виключено, що всі вищеназвані скарги можуть бути наслідком самої хвороби, а не дії препарату.

Окрім названих препаратів, зараз з'явилися нові протиретровірусні засоби: ламівудин, зальцитабін, ставудин, абакавір і ін. Проте їх ефективність менша, ніж азидотимідину і фосфоноформату.

**Ставудин** – синтетичний аналог тимідину. Застосовується для лікування ВІЛ-інфікованих хворих після тривалого використання азидотимідину.

**Механізм дії.** В організмі перетворюється в трифосфат, який і пригнічує реплікацію вірусів ВІЛ за рахунок інгібування зворотної транскриптази і пригнічення синтезу ДНК, РНК і вірусних білків.

**Фармакокінетика.** Добре і швидко всмоктується при ентеральному введенні; біодоступність висока. Швидко накопичується в плазмі крові. З білками плазми крові зв'язується незначною мірою. Основна частина препарату і його метаболітів виділяється нирками.

**Побічні ефекти.** Відзначаються периферична нейропатія, головний біль, лихоманка, диспепсичні порушення, анорексія, безсоння, алергійні реакції.

Диданозин і зальцитабін інгібують зворотну транскриптазу вірусів. З ПЕ найчастіше спостерігається периферична нейропатія. Можливі загострення хронічного панкреатиту, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, диспепсичні явища, порушення з боку функції печінки (диданозин). Застосовують ці препарати послідовно із зидовудином або у разі неефективності останнього. Вводять всередину.

До цієї ж групи відносяться ламівудин, абакавір.

## **Нунуклеозидні протиретровірусні препарати**

До цієї групи препаратів відносяться невірапін, делавердин, ефавіренц.  
**Механізм дії.** Чинять пряму неконкурентну інгібуючу дію на зворотну транскриптазу. Зв'язуються з цим ферментом у іншому місці порівняно з нуклеозидними сполуками. Є дані про те, що ці речовини мають блокуючий вплив на ДНК-полімеразу.

**Фармакокінетика.** Активно метаболізуються в печінці цитохромом Р-450. Метаболіти виділяються нирками. Застосовуються тільки при інфікуванні ВІЛ-1.

**Побічні ефекти.** Найчастіше виникає шкірний висип, підвищується рівень трансамінази, ураження ЦНС (запаморочення, порушення сну, депресія, нічні кошмари і галюцинації), діарея, нудота.

## Інгібітори протеаз ВІЛ

Нова група препаратів для лікування ВІЛ-інфекції – похідні пептидів: індинавір, ритонавір, саквінавір, нельфінавір.

**Механізм дії.** Протеази ВІЛ – ферменти, що регулюють утворення структурних білків і ферментів віріонів ВІЛ, необхідних для розмноження ретровірусів. При недостатній їх кількості утворюються незрілі попередники вірусу, що затримує розвиток інфекції. Аспартатпротеаза ВІЛ за структурою істотно відрізняється від аналогічних ферментів людини, що дозволяє створювати препарати вказаного типу з вираженою вибірковістю протівірусної дії.

Наявні клінічні дані свідчать про виражену протиретровірусну активність синтезованих інгібіторів ВІЛ-протеаз. Ширше досліджений у клініці саквінавір. Він є високоактивним і вибірково інгібітором протеаз ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Можливий розвиток стійкості вірусів до саквінавіру.

**Побічні ефекти.** Нудота, діарея, порушення функції печінки, гіперглікемія, ліподистрофія, гемолітична анемія, нефролітіаз, дизурія (останні два ускладнення характерні для індинавіру).

Одна з головних проблем лікування ВІЛ-інфекції – це ставлення хворого до лікування. Для кожного антиретровірусного препарату існують індивідуальні схеми прийому (наприклад, інвіразу приймають з великою кількістю їжі або не пізніше ніж через 2 години після їди; при лікуванні нельфінавіром показана “легка закуска”; при призначенні криксивану для профілактики виникнення нефролітіазу рекомендують багато пити – до 1,5 л рідини в день). Крім того, хворому можуть бути призначені препарати для лікування, наприклад, туберкульозу, кандидозу, пневмоцистної пневмонії, соматичних захворювань, і в кожному випадку необхідно перевіряти

сумісність препаратів та їх переносимість пацієнтом.

**Лікування** ВІЛ-інфекції і профілактика опортуністичних захворювань примушує людину перебудувати свій спосіб життя, що вдається не всім. Порушення ж режиму прийому лікарських препаратів, крім прогресування основного й опортуністичних захворювань, призводить до швидшого виникнення резистентності ВІЛ до лікування.

## Оцінка ефективності антиретровірусної терапії

Клінічна ефективність лікування визначається поліпшенням клінічного стану хворого, зменшенням частоти або відсутністю опортуністичних інфекцій.

Імунологічна ефективність лікування контролюється в динаміці за кількістю CD4+ Т-лімфоцитів в крові. Після призначення антиретровірусної терапії кількість Т-хелперів повинна зрости і утримуватися на рівні >500 в 1 мл крові, що забезпечує в організмі ефективний протиінфекційний контроль. Одночасно з реконструкцією імунної системи відбувається супресія вірусного геному і швидке падіння концентрації копій вірусної РНК і ДНК в крові, тобто зниження вірусного навантаження.

Вірусологічна ефективність уперше призначеної антиретровірусної терапії визначається за темпами зниження в крові вірусного навантаження:

- ▶ за тиждень лікування вірусне навантаження повинне знизитися на 0,7–1,0 Lg10 копій/мл;
- ▶ за 4 тижні лікування – на 1,5–2,0 Lg10 копій/мл;
- ▶ за 8–16 тижнів лікування кількість вірусних копій повинна бути в межах < 500 /мл;
- ▶ через 16–24 тижнів лікування вірусні копії не повинні визначатися.

## 2.2. ПРОТИГЕРПЕТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

До основних протигерпетичних препаратів (препаратів, ефективних відносно *Herpes simplex* типу 1 і 2, *Varicella zoster*) відносяться аналоги нуклеозидів – ацикловір, пенцикловір, валацикловір, фамацикловір. При цьому валацикловір і фамацикловір є початково неактивними сполуками, які в організмі людини перетворюються в ацикловір і пенцикловір відповідно. Механізм дії цих сполук базується на блокуванні синтезу ДНК-реплікованого вірусу шляхом інгібування ферменту ДНК-полімерази. Недоліком вказаних препаратів є відсутність впливу на віруси, що перебувають у латентному стані.

**Ацикловір.** Відноситься до числа високоефективних препаратів даної групи. За хімічною структурою це аналог пуринових нуклеозидів.

**Механізм дії.** У клітинах ацикловір фосфорилується. В інфікованих клітинах діє у вигляді трифосфату, впливаючи на інгібуючу ДНК-полімеразу вірусу, що пригнічує реплікацію вірусної ДНК. Остання значно (у сотні раз) чутливіша за аналогічний фермент клітин макроорганізму. Крім того, включається замість дезоксигуанозину у вірусну РНК.

**Фармакокінетика.** Всмоктування ацикловіру з ШКТ неповне.  $C_{\max}$  визначається через 1–2 години. Біодоступність близько 20 %. З білками плазми зв'язується 12–15 % речовини. Цілком задовільно проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

**Показання до застосування.** Призначають препарат в основному при простому герпесі (*Herpes simplex*), при ураженні очей, геніталій і герпетичних ураженнях іншої локалізації, іноді при оперізуючому лишаї (*Herpes zoster*), а також при цитомегаловірусній інфекції.

**Побічні ефекти.** Нудота, блювота, діарея, кишкова коліка, висипання на шкірі, пригнічення кровотворення, головний біль. При внутрішньовенному введенні ацикловіру іноді виникають порушення функції нирок, енцефалопатія, флебіт.

### Інші представники протигерпетичних ЛЗ

**Механізм дії.** Всі ці препарати блокують реплікацію, тобто порушують синтез нуклеїнових кислот вірусу.

**Фармакокінетика.** Відарабін застосовують місцево, а при дисемінованій герпетичній інфекції (енцефаліт) вводять внутрішньовенно краплинно. Але препарат погано розчиняється, тому його інфузія у великій кількості



рідини триває близько 12 годин, що небажано для хворого з енцефалітом, набряком мозку.

Проникнення відарабіну через гематоенцефалічний бар'єр складає приблизно 30 % від концентрації препарату в плазмі крові. У печінці відбувається перетворення препарату в арабінозин гіпоксантин, цей метаболіт зберігає активність і швидко розподіляється в тканинах. Елімінація відбувається з сечею (50 %) і калом (50 %).

Валацикловір, фамацикловір і ганцикловір призначають всередину під час їди, а також вводять внутрішньовенно (тільки фамацикловір).

Біозасвоєння з ШКТ рівне 15–20 % (для валацикловіру – 54 %), проте цього достатньо для одержання ефекту. У препаратів висока активність і вони здатні вибірково накопичуватися в клітинах, інфікованих вірусом, але не в інтактних. Їх концентрація в інфікованих клітинах може бути в 30–120 разів більша, ніж у плазмі крові. Ця важлива обставина пояснює велику широту терапевтичної дії даних препаратів порівняно з іншими і меншу небезпеку виникнення ускладнень.

Зв'язування з білками плазми крові – всього 9–30 %, тому препарати добре проникають в різні тканини і рідини (включаючи ліквор).

У організмі людини валацикловір (1-валіновий ефір ацикловіру) швидко і майже повністю перетворюється в ацикловір і валін під дією ферменту валацикловіргідролази.

Велика частина препаратів (80–90 %) у незміненому вигляді і у вигляді метаболіту 9-карбоксиметоксиметилгуаніну виводиться нирками. Період напівелімінації – приблизно 3,3 години, проте при нирковій недостатності він може збільшуватися до 20 годин, тому необхідно коректувати їх дозування.

**Побічні ефекти.** Відарабіну: диспепсичні розлади (нудота, блювота, діарея); шкірний висип, порушення з боку ЦНС (атаксія, тремор, міоклонус, психози, галюцинації); панцитопенія, мегалобластоз; набряк мозку; тромбоз флебіт на місці введення.

Фамацикловіру і валацикловіру: енцефалопатичні реакції (тремор, летаргія, головний біль, галюцинації, судоми); артеріальна гіпотензія; диспепсичні явища (при призначенні всередину); порушення функції печінки, імунітету, кровотворення; при внутрішньовенному введенні – флебіт, утворення кристалів у ниркових каналцях.

Всі названі препарати є цитостатиками, тому при лікуванні вірусних захворювань в деяких випадках їх слід поєднувати з імуностимуляторами і з інтерфероногенами, а також з імуноглобулінами і з препаратами, що

стимулюють кровотворення. При використанні протигерпетичних і протицитомегаловірусних засобів кожні 2 дні необхідно робити аналіз крові. Виражена нейтропенія (менше 500/мкл) і тромбоцитопенія (менше 25 000/мкл) є показанням для термінової відміни цих препаратів.

### ***Препарати тільки для місцевого застосування***

Тebroфен, трифлуридин, ріодоксол та ідоксуридин – застосовують місцево у вигляді мазі.

Ідоксуридин використовують при герпетичній інфекції очей – розчин препарату капають у кон'юнктивальний мішок через 1 годину вдень і через 2 години вночі, а також при постгерпетичній невралгії. Ідоксуридин, що є аналогом тимідину, вбудовується в молекулу ДНК. У зв'язку з цим він пригнічує реплікацію окремих ДНК-вмісних вірусів. Застосовують місцево при герпетичній інфекції очей (кератиті). Може викликати подразнення, набряк повік.

Трифлуридин є фторуєчим піримідиновим нуклеозидом. Пригнічує синтез ДНК. Застосовується при первинному кератокон'юнктивіті і поворотному епітеліальному кератиті, викликаному вірусом простого герпесу (тип 1 і 2). Розчин трифлуридину наносять місцево на слизову оболонку ока. Можливі скороминуща подразлива дія, набряк повік.

## 2.3. ПРОТИЦИТОМЕГАЛОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

Протицитомегаловірусні препарати включають ганцикловір, фоскарнет, цидофавір. Механізм дії ганцикловіру подібний ацикловіру, проте препарат токсичніший. Часто відзначаються побічні ефекти з боку системи крові (лейкопенія, тромбоцитопенія) і шлунково-кишкового тракту (диспепсія, нудота, блювота), нервової системи (нейропатія). Не рекомендується приймати ганцикловір пацієнтам з вираженим порушенням функції печінки і нирок. Фоскарнет є аналогом пірофосфату, активний відносно резистентних штамів цитомегаловірусу. Високотоксичний. Цидофовір відноситься до похідних цитозину, блокує синтез вірусної ДНК. Застосовується переважно при цитомегаловірусному ретиніті, у ВІЛ-інфікованих.

**Ганцикловір** є синтетичним аналогом 2-дезоксигуанозинового нуклеозиду. Препарат застосовують при цитомегаловірусному ретиніті. За механізмом дії схожий з ацикловіром. Пригнічує синтез вірусної ДНК. Вводять внутрішньовенно і в порожнину кон'юнктиви.

**Побічні ефекти.** Спостерігаються часто, багато з них призводять до важких порушень функцій різних органів і систем:

- ▶ гематотоксичність (анемії, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія) відзначається у 20–40 % пацієнтів;
- ▶ неврологічні ефекти: головний біль, енцефалопатичні реакції, гострий психоз, судоми й ін.;
- ▶ імунодепресія;
- ▶ шкірні алергійні реакції;
- ▶ ушкодження репродуктивної функції у чоловіків і жінок;
- ▶ гепатотоксична дія.

В експериментах на тваринах встановлений його мутагенний, тератогенний і канцерогенний вплив.

У зв'язку з тим, що ганцикловір погано всмоктується при ентеральному введенні, створені проліки – валганцикловір. Останній добре і швидко всмоктується з травного тракту. У кишечнику і печінці під впливом естераз перетворюється в ганцикловір, який і надає протівірусну дію. При прийомі всередину біодоступність ганцикловіру відповідає 5–9 %, а при використанні валганцикловіру – 60 %.

## **Фосфоноформат**

Похідний фосфономурашиної кислоти. Застосовується при цитомегаловірусному ретиніті у хворих на СНІД. Використовується також у разі не ефективності ацикловіру при простому герпесі й оперізуючому лишай.

Інгібує ДНК-полімеразу вірусів.

Вводиться внутрішньовенно, оскільки погано всмоктується з травного тракту. Період його напівелімінації – від 2 до 4 годин. Екскреція препарату здійснюється в незміненому вигляді нирками.

**Побічні ефекти.** В цілому фоскарнет переноситься гірше, ніж ганцикловір:

- ▶ кістковомозкові депресії (проте лейкопоз пригнічує у меншій мірі);
- ▶ порушення функції печінки і нирок;
- ▶ гіпокальціємія;
- ▶ лихоманка;
- ▶ диспепсичні явища (нудота, блювота, діарея);
- ▶ імунодепресія;
- ▶ неврологічні симптоми: головний біль, судоми;
- ▶ тератогенний, мутагенний і канцерогенний ефекти.

Виходячи з ідеї створення так званих “антисенсових олігонуклеозидів”, запропоновано перший препарат такого типу – вітравен, рекомендований для лікування ретиніту при цитомегаловірусній інфекції.

## 2.4. ПРОТИГРИПОЗНІ ПРЕПАРАТИ

Лікування протигрипозними засобами, почате в перші 36 годин від моменту появи симптомів захворювання, дозволяє приблизно на 30 % скоротити тривалість грипу, на 40 % зменшити тяжкість клінічних проявів і на 2 дні раніше, ніж при лікуванні плацебо, повернути пацієнтів до нормального рівня активності. Значно рідше виникають і вторинні ускладнення грипу (бронхіт, пневмонія, синусит, запалення середнього вуха).

Противірусні препарати, ефективні при грипозній інфекції, можуть бути представлені такими групами:

1. *Інгібітори вірусного білка M2*
  - ▶ ремантадин, мідантан, адапромін
2. *Інгібітори вірусного ферменту нейрамінідази*
  - ▶ занамівір, осельтамівір (таміфлю)
3. *Інгібітори вірусної РНК-полімерази*
  - ▶ рибавірин
4. *Різні препарати*
  - ▶ арбідол, оксолін

Перша група відноситься до інгібіторів M2-білка. Мембранний білок M2, що функціонує як іонний канал, знайдений тільки у вірусу грипу типу А. Пригнічують звільнення РНК вірусу грипу від білка, внаслідок чого порушується її проникнення в ядро клітини. Крім того, гальмують індукцію вірусної РНК-залежної РНК-полімерази, внаслідок чого знижується синтез вірусної РНК.

До цієї групи відноситься **мідантан** (адамantanаміну гідрохлорид).

Добре всмоктується з ШКТ. Виділяється в основному нирками.

Препарат застосовується для профілактики грипу типу А. Як лікувальний засіб малоефективний. Ширше мідантан використовується як проти-паркінсонічний засіб. Вводять його всередину.

Мідантан може мати негативний вплив на ЦНС у зв'язку з потенціюванням ефектів ендогенного дофаміну (виникають підвищена збудливість, дратівливість, занепокоєння, галюцинації, психоз, сонливість, тремор, атаксія). Можливі диспепсичні порушення, шкірні ураження.

Аналогічні властивості, показання до застосування і ПЕ має **ремантадин** (ремантадину гідрохлорид), схожий за хімічною структурою з мідантаном. Знайшов широке застосування в медичній практиці. У ремантадину T<sub>1/2</sub> у 2 рази триваліший, ніж у мідантану (24–30 годин). Меншою мірою, ніж мідантан, впливає на ЦНС.

До обох препаратів досить швидко розвивається резистентність вірусів.

Похідний мідантану – **адапромін**, відрізняється від ремантадину тим, що ефективний проти вірусу грипу А і В. Застосовується також на ранніх стадіях грипу.

Друга група препаратів інгібує вірусний фермент нейрамінідазу, яка є глікопротеїном, що утворюється на поверхні вірусів грипу типу А і В. Цей фермент сприяє потраплянню вірусу в клітини-мішені в респіраторному тракті. Специфічні інгібітори нейрамінідази (конкурентна, оборотна дія) перешкоджають розповсюдженню вірусу, пов'язаного з інфікованими клітинами. Порушується реплікація вірусу.

**Озельтамівір** (таміфлю) – пероральний інгібітор нейрамінідази вірусу грипу людини (всіх штамів грипу А і В) і вірусу пташиного грипу (H5N1). Препарат блокує активну зону ферменту нейрамінідази на поверхні вірусу. Внаслідок пригнічення нейрамінідази вірус грипу втрачає здатність розмножуватися і заражати інші клітини організму.

Озельтамівір призначають за схемою: по 75 міліграм (1 капсула) 2 рази на добу протягом 5-ти днів. Лікування необхідно починати в 1–2 день появи симптомів грипу. При прийомі озельтамівіру на 1–2 добу захворювання значно скорочується період клінічних проявів грипозної інфекції, зменшується їх тяжкість і знижується частота розвитку ускладнень грипу, що вимагають застосування антибіотиків.

Призначення озельтамівіру протипоказане при хронічній нирковій недостатності, вагітності, годуванні груддю.

Переноситься препарат відносно добре. Проте близько 15 % хворих відзначають нудоту, рідше виникає блювота. Для зменшення диспепсичних явищ рекомендується приймати препарат під час їди.

Препарати третьої групи, інгібітори вірусної РНК-полімерази, застосовуються як при грипі, так і при інших вірусних інфекціях.

**Рибавірин** відноситься до групи синтетичних препаратів, що інгібують синтез нуклеїнових кислот. Він є гуанозиним аналогом.

Ефективний при грипі, важкій респіраторній синцитіальній вірусній інфекції (вводять інгаляційно), геморагічній лихоманці з нирковим синдромом і при лихоманці Ласса (внутрішньовенно).

**Механізм дії.** Монофосфат рибавірину пригнічує дегідрогеназу інозинмонофосфату, яка бере участь у синтезі гуанілових нуклеотидів. Як наслідок, знижується кількість і гальмується синтез вірусних нуклеїнових кислот. Рибавірин пригнічує також РНК-полімеразу вірусу грипу і зворотну транскриптазу вірусу імунодефіциту людини. Рибавірин має широкий

спектр дії, який включає РНК-вмісні віруси (віруси грипу типу А і В, парагрипу, кору, вірус імунодефіциту людини, рео-, рабдо-, тонга-, арена-, онковіруси) і ДНК-вмісні віруси (поксвіруси, віруси герпесу). Резистентних вірусів не виявлено.

**Фармакокінетика.** Застосовується парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, в аерозолі. Добре всмоктується при прийомі всередину, пік концентрації через 1–1,5 години. В організмі препарат фосфорилується. Препарат і метаболіти повільно виводяться нирками, деяка частина затримується в еритроцитах та інших тканинах.  $T_{1/2} \sim 24$  години, але в плазмі крові препарат затримується до 16 днів.

**Побічні ефекти.** Добре переноситься хворими. Із ПЕ відзначаються шкірний висип, кон'юнктивіт. В експерименті показано, що рибавірин має мутагенний, тератогенний і канцерогенний ефекти.

До четвертої групи препаратів відноситься **арбідол**. Він є похідним індолу. Застосовується для профілактики і лікування грипу, викликаного вірусами грипу типу А і В, а також при гострих респіраторних вірусних інфекціях. За наявними даними, арбідол, крім помірної противірусної дії, має інтерференогенну активність. Крім того, він стимулює клітинний і гуморальний імунітет. Вводиться препарат всередину. Переноситься добре.

До цієї групи можна віднести і препарат **оксолін**, який має віруліцидну дію. Він характеризується помірною ефективністю в профілактиці грипу, при ринітах вірусної етіології, аденовірусному кератокон'юнктивіті, герпетичному кератиті, деяких вірусних захворюваннях шкіри (при пухирцевому простому лишаї, оперізуючому лишаї). Застосовують його місцево. Оксолін може викликати відчуття печіння.

Важливою проблемою є пошук лікарських засобів проти *пikорнавірусів*, зокрема *риновірусів* (відносяться до РНК-вмісних вірусів). Ці віруси є причиною гострих респіраторних вірусних інфекцій (ОРВІ), відомих як "нежить". Зустрічається ця патологія дуже часто. Вакцинація в даному випадку марна, оскільки існує понад 100 серотипів риновірусів. У зв'язку з цим необхідні лікарські препарати, які згубно діють на будь-які штами риновірусів.

Пошуки ефективних сполук проводяться в таких напрямках:

1. Створення речовин, що перешкоджають зв'язуванню вірусу з рецепторами поверхні клітини-мішені.
2. Пошук інгібіторів протеаз, що беруть участь у синтезі білка, необхідного для реплікації вірусів.
3. Створення інгібіторів функції білкової оболонки вірусу (капсиду), які перешкоджають фіксації вірусу на рецепторах клітини-мішені, про-

никненню в клітину і процесу його депротейнізації з вивільненням вірусної РНК.

Однією з перспективних сполук, одержаних за останній час, є **плеко-нарил** (інгібітор функції капсиду). За попередніми даними, він має високу ефективність, хорошу біодоступність і достатню безпеку. Препарат перебуває в процесі дослідження, прогнозувати його перспективи поки важко, проте він заслуговує згадки як перша специфічна протипікорнавірусна сполука.

Виражену протівірусну активність має **метисазон**. Він ефективний відносно вірусу віспи. Механізм дії пов'язаний з порушенням процесу збірки віріонів, за рахунок пригнічення синтезу вірусного структурного білка.

Застосовують препарат також для зменшення ускладнень при протівісповій вакцинації. Призначають метисазон всередину.

Із ПЕ найчастіше виникають диспепсичні явища (нудота, блювання). Протипоказаннями до застосування метисазону є важкі захворювання печінки, нирок, ШКТ.



## 2.5. ІНТЕРФЕРОНИ Й ІНДУКТОРИ ІНТЕРФЕРОНІВ

**Інтерферони.** Це група ендогенних низькомолекулярних білків (молекулярна маса від 15000 до 25000), що володіють противірусними, імуномодулюючими і протипухлинними властивостями. Альфа-інтерферони є протеїнами і продукуються в основному В-лімфоцитами периферичної крові. Бета- і гамма-інтерферони є глікопротеїнами і продукуються відповідно фібробластами і Т-лімфоцитами.

**Механізм дії.** Система інтерферону – найважливіший чинник неспецифічного імунітету. Її дія спрямована на розпізнавання і видалення чужорідної генетичної інформації. Утворюються інтерферони на самому початку інфекції. Вони підвищують стійкість клітин до ураження вірусами. Специфічністю дії відносно окремих вірусів не володіють, проте мають виражену видову специфічність відносно клітин макроорганізму. Інтерферони володіють широким спектром противірусної активності і не сприяють утворенню резистентних форм вірусів. Крім того, вони чинять імуномодулюючу дію. Через кілька тижнів після одужання інтерферони в крові не виявляються.

Утворення інтерферонів починається з індукції. До індукторів їх синтезу відносяться РНК-вмісні геноми вірусів на стадії реплікації або транскрипції, ендотоксини бактерій тощо. Інтерферони зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин. Під дією інтерферонів клітини макроорганізму починають продукувати ряд ферментів, які руйнують інформаційну РНК вірусу і перешкоджають її трансляції у вірусні білки. Це призводить до пригнічення репродукції вірусів.

Крім противірусної дії, інтерферони володіють антиклітинною і протипухлинною активністю. Показано, що вони пригнічують ріст нормальних і пухлинних клітин. Очевидно, це пов'язано з пригніченням ділення клітин. Імунний інтерферон ( $\gamma$ -інтерферон, Т-інтерферон), продукований в основному Т-лімфоцитами, є цитокіном. Він характеризується антипроліферативною активністю, а також підвищує активність макрофагів і цитотоксичність природних клітин-кілерів.

Відомі 3 основні типи інтерферонів:  $\alpha$  (лейкоцитарний; IFN- $\alpha$ ),  $\beta$  (фібробластний; IFN- $\beta$ ) і  $\gamma$  (імунний інтерферон, продукований в основному Т-лімфоцитами; IFN- $\gamma$ ). У даний час методом генної інженерії одержано всі три різновиди інтерферонів людини. Як противірусні засоби в основному використовуються препарати інтерферонів ( $\alpha$ -2a і  $\alpha$ -2b), як природних, так і рекомбінантних (інтрон-А, Роферон-А, алферон та ін.).

**Фармакокінетика.** Застосовують інтерферони місцево і парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно). Через гематоенцефалічний бар'єр інтерферони практично не проходять.

**Показання до застосування.**

- ▶ ВІЛ-інфекція. У разі комбінованого застосування інтерферонів і антиретровірусних ЛЗ відзначається нормалізація імунологічних показників і зменшення гостроти перебігу інфекції більш ніж у 50 % випадків; можливе зникнення сироваткових маркерів захворювання;
- ▶ вірусні гепатити (гострі і хронічні форми гепатиту В, С і D). Зменшення інтенсивності і тривалості інтоксикації; зниження частоти летальних результатів на 60 % (при важких інфекціях); зникнення маркерів вірусної реплікації (HBs і HBe-антигенів, специфічної ДНК-полімерази тощо); нормалізація рівня сироваткових трансаміназ;
- ▶ цитомегаловірусна інфекція (в т.ч. така, що ускладнює трансплантацію органів);
- ▶ розсіяний склероз, менінгіти і менінгоенцефаліт;
- ▶ герпес генітальний, герпетичний стоматит, оперізуючий лишай. Помітне скорочення тривалості рецидивів; зменшення вираженості болю; подовження періодів ремісії у пацієнтів, які одержують імунодепресанти; зниження ризику розвитку оперізуючого лишая в 3 рази;
- ▶ підгострий склерозуючий паненцефаліт. Введення альфа-інтерферонів у спинномозковий канал або шлуночки мозку характеризується різним ступенем клінічного поліпшення;
- ▶ респіраторно-синтиціальна інфекція. Внутрішньом'язове введення альфа-інтерферону дітям раннього віку має виражений клінічний ефект;
- ▶ кератити і кератокон'юнктивіти (герпетичні й аденовірусні). Місцеве застосування альфа- і бета-інтерферонів знижує тяжкість і зменшує тривалість захворювання;
- ▶ папіломавірусні інфекції. Місцеве застосування альфа-інтерферонів приводить до зникнення папілом; після видалення папілом при папіломатозі гортані терапія інтерферонами протягом 1,5 років забезпечує повне виліковування захворювання в 70 % випадків;
- ▶ генітальні бородавки і загострені кондиломи. У 50–100 % випадків зникають через 6–10 тижнів після початку лікування;
- ▶ ГРВІ, викликані рино-, корона- й аденовірусами.

**Профілактика вірусних інфекцій.** Екстрена профілактика риновірусних, коронавірусних і аденовірусних інфекцій (включаючи ГРВІ) в групах

підвищеного ризику – у дітей і осіб літнього віку. Профілактика цитомегаловірусної пневмонії і гепатитів при ВІЛ-інфекції або після трансплантації нирок і кісткового мозку.

**Протипоказання:** гіперчутливість; важкі захворювання ССС; важкі захворювання печінки і нирок (декомпенсований цироз печінки, печінкова і ниркова недостатність); захворювання щитоподібної залози; епілепсія, психічні захворювання; вагітність і період лактації; порушення кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія).

**Побічні ефекти.** Можуть бути наслідком індивідуальної непереносимості (гіперчутливості), передозування або тривалого застосування інтерферонів, мають оборотний характер, а їх вираженість залежить від дози того чи іншого ЛЗ:

- ▶ грипоподібний синдром (погіршення загального стану, підвищення температури тіла, озноб, гіпергідроз, слабкість, стомлюваність, сонливість, апатія, астенія, міалгія, артралгія, головний біль);
- ▶ ССС: транзиторна артеріальна гіпо- і гіпертонія, аритмії і тахікардія;
- ▶ ЦНС: судоми, галюцинації, запаморочення, депресія, тривожні стани;
- ▶ периферична нервова система: парестезії, нейропатії, тремор, втрата чутливості;
- ▶ ШКТ: зниження апетиту, нудота, блювання, біль у животі, здуття живота, посилення моторики кишечника, печія;
- ▶ шкірні покриви: шкірні висипання і свербіння, висип, кропив'янка, сухість шкірних покривів, випадання волосся, ціаноз, периферичні набряки;
- ▶ зміна лабораторних показників: лейкопенія, тромбоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну і гематокриту; підвищення рівня деяких печінкових ферментів, білірубину і лужної фосфатази в сироватці крові; протеїнурія, альбумінурія, підвищення рівня сечовини, креатиніну і сечової кислоти в крові (рідко).

**Пегасис** – кон'югат інтерферону  $\alpha$ -2а з біс-монометоксиполіетиленгліколем. Вводять підшкірно один раз на тиждень. Рекомендований для лікування хворих на хронічний гепатит С без цирозу або з компенсованим цирозом у дорослих.

Принципово новим напрямом є використання інтерферону-В для лікування розсіяного склерозу, який відноситься до групи хронічних демієлінізуючих захворювань нервової системи. Зустрічається ця патологія досить часто, особливо у молодому віці, і швидко призводить до інвалідизації.

**Бетаферон.** Недавно для практичного застосування при розсіяному склерозі був запропонований інтерферон  $\beta$ -1b, одержаний методом генної інженерії. Відповідний препарат одержав назву "бетаферон". Передумовою для випробування даного цитокіну стали дані про те, що віруси виконують певну роль (можливо, як чинник тригера) в розвитку розсіяного склерозу. Основою сучасного лікування цього захворювання є імунотерапія. Проте серед комплексу вживаних засобів тільки бетаферон виявився дійсно ефективним препаратом: помітно зменшує частоту і тяжкість загострень і уповільнює прогресування захворювання. Відповідно знижується частота госпіталізації хворих. Бетаферон – перший лікарський засіб для лікування ремітуючого і повторно-прогресуючого розсіяного склерозу.

Вводять препарат підшкірно. Дозують у міжнародних одиницях.

Переноситься він звичайно добре, проте часто відзначаються реакції в місці його введення (почервоніння шкіри, болі), тому слід міняти місця ін'єкцій. Нерідко виникають лихоманка, загальна слабкість, м'язові болі (гриппоподібний стан). Іноді розвиваються лімфопенія, анемія, нейтрофілопенія, тромбоцитопенія. Можливі порушення менструального циклу.

Група високо- і низькомолекулярних природних і синтетичних сполук, що стимулюють продукцію ендогенних інтерферонів. До них, крім вірусів, багатьох бактерій, рикетсій, екстрактів грибків, відносять різні хімічні речовини. Останні часто є полімерами, подвійними нуклеозидами. Інтерфероногени стимулюють утворення власних інтерферонів у відповідних тканинах організму і, що дуже важливо, вони не мають антигенності, володіють строгою видо- і тканинспецифічністю. Синтез індукованих ендогенних інтерферонів в організмі збалансований і піддається контролю-регуляторним механізмам (репресор-трансляції), що забезпечують захист організму від перенасичення інтерферонами.

Індуктори інтерферонів мають ряд *переваг* у порівнянні з інтерферонами:

- ▶ не чинять антигенної дії (на відміну від рекомбінантних інтерферонів);
- ▶ сприяють синтезу збалансованої кількості ендогенних інтерферонів (це запобігає розвитку ПЕ, зумовлених введенням надмірних доз екзогенних інтерферонів);
- ▶ одноразове введення приводить до тривалої продукції ендогенних інтерферонів у терапевтичних дозах (для досягнення аналогічного ефекту екзогенні інтерферони необхідно вводити багато разів);
- ▶ деякі індуктори інтерферону володіють унікальною здатністю стимулювати синтез ендогенних інтерферонів у певних органах і популяці-

ях клітин, що у ряді випадків має певні переваги перед поліклональною стимуляцією імуніцитів екзогенними інтерферонами;

- ▶ низька токсичність, широкий спектр їх біологічної активності, наявність імуномодулюючих властивостей, хороша розчинність у біологічних рідинах і здатність легко виводитися з організму.

Основним *недоліком* індукторів інтерферонів є те, що в деяких випадках їх застосування не супроводжується синтезом ендogenousного продукту внаслідок гіпореактивності організму. При цьому повторне введення того ж ЛЗ вважається недоцільним.

**Механізм дії.** Індуктори інтерферонів мають широкий спектр протівірусної активності, активують синтез ендogenousних інтерферонів у різних органах і тканинах (крові, кишечнику, печінці, головному мозку, лімфоїдних органах), надають імуномодулюючу дію.

Полімерні сполуки (двоспиральні РНК) здатні стимулювати синтез інтерферонів у різних клітинах, включаючи клітини мононуклеарно-фагоцитарної системи, гранулоцити, нейтрофіли, клітини ендотелію і фібробласти. При цьому лімфоцити (за винятком В-лімфоцитів) продукують переважно альфа-інтерферони, а фібробласти – бета-інтерферони. Двоспиральні індуктори інтерферонів підсилюють гуморальний імунітет, підвищуючи титр сироваткових антитіл при первинній імунній відповіді, скорочують індуктивний період антитілоутворення і збільшують час циркуляції антитіл. Кількість антитілоутворюючих комплексів при цьому не збільшується. Двоспиральні індуктори інтерферонів також впливають на клітинний імунітет, прискорюючи **РБТЛ**, синтез ДНК Т-клітинами і утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів і стимулюючи активність природних кілерів. Крім того, вони стимулюють синтез цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1 і, можливо, інших чинників росту і диференціації клітин.

Флуоренони володіють високою інтерферон-індукуючою активністю. При цьому синтез інтерферонів Т-клітинами здійснюється без допомоги макрофагів (на відміну від їх синтезу на фоні застосування двоспиральних РНК).

Багато поліфенолів, що містять альдегідні групи, ефективно пригнічують реплікацію вірусів. Вони здатні взаємодіяти з аміногрупами пуринових і піримідинових сполук нуклеїнових кислот вірусів. Серед ЛЗ цієї групи виділяються похідні гопіполу, які характеризуються низькою токсичністю і відносно високою інтерферон-індукуючою здатністю, прискорюючи синтез альфа- і бета-інтерферонів у різних клітинах.

## Індуктори інтерферонів

Синтетичні сполуки
Двоспіральні РНК
Криданімод (акриданони)
Метилглукаміну акридонацетат (акриданони)
Тилорон (флоуренони)
Природні сполуки
Двоспіральні РНК
Поліфеноли
Індуктори інтерферонів різних груп
Амінофілін (метилксантини)
Аміодарон (бізофурани)
Бендазол (імідазоли)
Дипіридамом (метилксантини)
Дротаверин (ізохіноліни)
Кофеїн (метилксантини)
Папаверину гідрохлорид (ізохіноліни)
Теобромін (метилксантини)
Теофілін (метилксантини)

### **Показання до застосування:**

- ▶ ВІЛ-інфекції.
- ▶ Герпетична інфекція (генітальний герпес, оперізуючий лишай, герпетичний гінгівостоматит, герпетична офтальмопатія).
- ▶ Нейровірусна інфекція (розсіяний склероз, енцефаліт різної етіології, в т.ч. викликані вірусами кори й епідемічного паротиту).
- ▶ Гепатити В, С і D.
- ▶ Грип, парагрип.
- ▶ ГРВІ, викликані рино-, корона- і аденовірусами.
- ▶ Арбовірусні інфекції (кліщовий енцефаліт, лихоманка Денге, віруси лісів Семлікі і Східного енцефаломієліту).
- ▶ Респіраторно-синтиціальна інфекція.

- ▶ Цитомегаловірусна інфекція.
- ▶ Профілактика грипу та інших ГРВІ, викликаних вірусами парагрипу, риновірусами, риносинцитіальним вірусом і аденовірусами;
- ▶ Профілактика арбовірусних інфекцій.

**Протипоказання:** вагітність і лактація; важкі захворювання печінки, нирок і крові; аутоімунні захворювання; алергічні захворювання.

**Побічні ефекти.** Підвищення температури тіла і артралгія; диспепсія; зниження артеріального тиску; лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія (не вимагають специфічного лікування); підвищення рівня печінкових трансаміназ у сироватці крові.

**Особливості застосування.** Недоліком індукторів інтерферонів є те, що після 1–2 застосувань настає стан гіпореактивності, або рефрактерності, який характеризується значним зниженням аж до припинення синтезу інтерферону у відповідь на повторне введення індуктора. Один із шляхів подолання рефрактерності – комбіноване використання індукторів різного походження.

Крім того, інтерфероногени, як правило, призначають з великими інтервалами. Тактика застосування індукторів інтерферону визначається кінетикою його накопичення в сироватці крові. Коли продукція інтерферону досягає максимуму, вступають в дію контрольні механізми його синтезу і починається фаза так званої гіпореактивності, тобто нездатності синтезувати інтерферон у відповідь на подальше введення тієї ж самої речовини. Ця фаза триває звичайно декілька днів, після чого здатність синтезувати інтерферон відновлюється. Тривалість фази залежить від хімічної структури препарату. Наприклад, двоспіральні РНК – природні полімери (ларифан і ридостин) слід вводити повторно через 5 днів, низькомолекулярний флуоренон аміксин – через 4 дні, поліфеноли рослинного походження (мегасин, кагоцел і ін.) – через 7 днів.

Таким чином, при введенні інтерфероногенів синтез інтерферону збалансований і регулюється спеціальними механізмами, що забезпечують захист організму від перенасичення інтерфероном. Крім того, одноразове введення інтерфероногенів забезпечує відносно тривалу циркуляцію інтерферону на терапевтичному рівні, тоді як для досягнення подібних концентрацій при застосуванні інтерферону потрібне багатократне введення значних доз препаратів. Це істотно здорожує інтерферонотерапію, особливо при багатомісячному використанні препаратів (онкологічні захворювання, вірусні гепатити тощо).

Значення індукторів не знижується при масовому виробництві людського інтерферону, оскільки ендогенний інтерферон ефективніший, ніж екзогенний.

## **Неовір**

Низькомолекулярний синтетичний індуктор альфа- і бета-інтерферонів, що відноситься до класу акридонів.

**Фармакокінетика.** Препарат вводять внутрішньом'язово, його біо-засвоєння 90 %.  $C_{\max}$  – 30 хвилин. Неовір, на відміну від рекомбінантного інтерферону, добре проникає через гістогематичні бар'єри. Виводиться препарат нирками на 98 % у незміненому вигляді, тому при нирковій недостатності відбувається його накопичення в організмі. Період напівелімінації – 60 хвилин. Проте активність індукованих неовіром інтерферонів зберігається до 48 годин.

**Показання до застосування.** Профілактика і лікування важких форм грипу та інших гострих респіраторних захворювань вірусної етіології, що супроводжуються імунодефіцитним станом; енцефаліт герпетичної й арбовірусної етіології; гепатити В і С.

**Побічні ефекти.** Субфебрильна температура, ломота у великих суглобах (в особливих випадках за 1 годину до ін'єкції препарату хворому можна дати НПЗП). Болючість у місці ін'єкції (препарат можна розводити новокаїном або лідокаїном, але тільки безпосередньо перед введенням).

## **Циклоферон**

Низькомолекулярний індуктор синтезу альфа-, бета- і гамма-інтерферонів в організмі. Препарат є синтетичним аналогом природного алкалоїду з культури *Citrus grandis*.

Циклоферон сприяє корекції імунного статусу організму, нормалізуючи вироблення інтерферону і стан імунної системи як у разі імунодефіцитів, так і при аутоімунних станах.

**Фармакокінетика.** Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на добу. Він погано зв'язується з білками плазми крові і швидко проникає в клітини, накопичується в ядрі і цитоплазмі, індукує синтез "ранніх" інтерферонів. Максимальна активність інтерферону в плазмі настає через 2–4 години. Препарат легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр.



Циклоферон швидко виводиться нирками з організму; 99 % прийнятої дози екскретується нирками в незміненому вигляді протягом 24 годин.

**Показання до застосування.** Вірусні гепатити А, В, С, D, GP; ВІЛ-інфекція; герпетична і цитомегаловірусна інфекції; нейровірусні інфекційні захворювання (зокрема серозний менінгіт, розсіяний склероз); вторинні імунodefіцити різної етіології; хламідіоз; дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів (зокрема деформуючий остеоартроз, спондиліоз) і т.п.

**Взаємодія.** Циклоферон добре поєднується з іншими лікарськими препаратами, зокрема з протівірусними засобами, вакцинами й антибіотиками.

**Побічні ефекти.** Не виявлені.

## **Аміксин**

Низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону ароматичного ряду, що відноситься до класу флуоренонів. Препарат стимулює утворення в організмі інтерферонів альфа-, бета- і гамма-типів Т-клітинами. Є також імуностимулятором і надає пряму протівірусну дію. Аміксин корегує вторинні інтерферон- та імунodefіцитні синдроми при гострих і хронічних рецидивуючих вірусних інфекціях, алергічних і аутоімунних захворюваннях.

**Фармакокінетика.** Після прийому всередину (після їди) препарат швидко всмоктується з ШКТ. Потрапивши в кров, він незначною мірою зв'язується з білками і добре проникає в різні органи, тканини й біологічні рідини організму. Виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин.

**Показання до застосування.** Інфекції, викликані вірусами простого герпесу 1-го або 2-го типів, як первинні, так і рецидивуючі; вірусні гепатити А і В; грип і ГРВІ; нейровірусні інфекції; цитомегаловірусні інфекції.

**Протипоказання.** Вагітність.

**Взаємодія.** Аміксин сумісний з антибіотиками і засобами традиційного лікування вірусних і бактерійних інфекцій.

**Побічні ефекти.** Переноситься препарат добре. При 1–2-кратному застосуванні ПЕ не виникають. При багатократному введенні він кумулює. Широта хіміотерапевтичної дії невелика. Можлива індивідуальна непереносимість; короточасний озноб.

## **Полудан**

За хімічною будовою є поліаденілуридиловою кислотою. Використовують місцево при вірусних захворюваннях очей. Вводять його під кон'юнктиву або призначають у вигляді очних крапель.

Крім полудану, іноді застосовують інші синтетичні полінуклеотиди: ампліген і полігуацил. Спектр їх дії значно ширший: грип, гепатит В, енцефаліт, сказ і СНІД.

Окрім наведених вище синтетичних інтерференогенів, у медичній практиці використовують і природні сполуки:

- а) низькомолекулярні поліфеноли рослинного походження для перорального застосування – мегасин, кагоцел, саврац, рагосин, гозалідон;
- б) полімери для парентерального введення – ларифан, ридостин.

Різні за своєю природою інтерференогени *in vivo* впливають на продукцію інтерферонів у різних тканинах і органах, переважно лімфоїдних.

## 2.6. ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ В І С

Противірусне лікування хронічного гепатиту В включає застосування пегільованого інтерферону- $\alpha$  або нуклеот(з)идних аналогів (тенофовір, ентекавір, ламівудин). За відсутності цирозу печінки препаратом першої лінії є пегільований інтерферон- $\alpha$ 2а (див. розділ 2.5), перевагою якого є чітко визначена тривалість курсу лікування та відсутність резистентності до нього. За умов наявності протипоказань до проведення інтерферонотерапії в лікуванні застосовують нуклеот(з)идні аналоги.

Противірусне лікування хронічного гепатиту С базується на багаторічному досвіді комбінованого застосування пегільованого інтерферону- $\alpha$  (див. розділ 2.5) з рибавірином. Нещодавно було розроблено нові терапевтичні підходи, спрямовані на основні компоненти життєвого циклу вірусу гепатиту С, завдяки чому з'явилися нові стандарти лікування пацієнтів, інфікованих генотипом 1; ці стандарти включають потрібну комбінацію пегільованого інтерферону- $\alpha$ , рибавірину, телупревіру або боцепревіру.

### *Тенофовір*

Тенофовір є противірусним засобом для системного застосування – нуклеот(з)идний інгібітор зворотної транскриптази.

**Механізм дії.** Тенофовіру дизопроксил всмоктується та перетворюється на активну речовину тенофовір, що є аналогом нуклеозид монофосфату (нуклеотид). Потім тенофовір перетворюється на активний метаболіт, тенофовіру дифосфат, що є обов'язковим закінченням ланцюжка, за допомогою конструктивно експресованих клітинних ферментів. Тенофовіру дифосфат має внутрішньоклітинний період напіввиведення 10 годин в активованому стані та 50 годин у стані спокою в моноклеарних клітинах периферійної крові. Тенофовіру дифосфат інгібує ВІЛ-1 зворотну транскриптазу та полімеразу вірусу гепатиту В шляхом конкуренції прямого зв'язування з природним субстратом деоксирибонуклеотиду та обривом ДНК-ланцюжка після приєднання до ДНК.

**Фармакокінетика.** Тенофовір перетворюється внутрішньоклітинно на тенофовіру монофосфат і на активний компонент – тенофовіру дифосфат. Після введення *per os* тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко

всмоктується та перетворюється на тенофовір. Максимальні концентрації тенофовіру спостерігаються в сироватці крові в межах 1 години після введення натще та в межах 2 годин, якщо його приймати з їжею (біодоступність становить 25 %). Тенофовіру дизопроксилу фумарат розподіляється до багатьох тканин, при цьому найбільші концентрації спостерігаються в нирках, печінці та у вмісті кишечника. Тенофовір головним чином виводиться нирками як шляхом фільтрації, так і активною тубулярною транспортною системою, при цьому після внутрішньовенного введення приблизно 70–80 % дози виводиться в незміненому вигляді із сечею. Після введення *per os* остаточний період напіввиведення тенофовіру становить від 12 до 18 годин.

**Показання до застосування:**

- ▶ гепатит В: для лікування хронічного гепатиту В у дорослих із скомпенсованим захворюванням печінки, з ознаками активної реплікації вірусу, постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази в сироватці крові та гістологічним проявом активного запалення і/або фіброзу; декомпенсованим захворюванням печінки;
- ▶ лікування ВІЛ-1-інфікованих у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

**Протипоказання:**

- ▶ підвищена чутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин;
- ▶ дитячий вік.

**Побічні ефекти.** Рідко можуть бути випадки ниркових порушень, ниркової недостатності та проксимальної ниркової (в тому числі синдром Фанконі), що іноді призводили до кісткових аномалій (рідко – до переломів). Найчастішою побічною реакцією при лікуванні хворих є нудота (5,4 %).

## **Ентекавір**

Ентекавір є противірусним засобом (нуклеот(з)идний аналог – містить аналог гуанозину) з високою вибірковою активністю стосовно вірусу гепатиту В.

**Механізм дії.** Ентекавір містить аналог нуклеот(з)иду – гуанозин, що володіє вираженою та вибірковою активністю стосовно полімерази вірусу гепатиту В. Внутрішньоклітинно ентекавір фосфорилується з утворенням активного похідного трифосфату, що має період напіввиведення (внутрішньоклітинний) 15 годин. За рахунок конкурентної дії ентекавір пригнічує активність вірусної полімерази, включаючи її праймінг, транскрипцію (зво-

ротну) нативної нитки із прегеномної іРНК, а також синтез позитивної нитки вірусної ДНК.

**Фармакокінетика.** Адсорбується ентекавір швидко з терміном досягнення пікового рівня через 0,5–1,5 годин. Прийом їжі збільшує період досягнення пікових концентрацій та знижує максимальний рівень у плазмі на 44–46 %. Ентекавір має добру здатність проникати в тканини. Препарат не має взаємодій з ферментами цитохрому СYP 450. Період напіввиведення ентекавіру складає 128–149 годин. Ентекавір виводиться нирками (в ході канальцевої секреції та гломерулярної фільтрації), в незміненому вигляді із сечею виводиться до 62–73 % препарату.

**Показання до застосування.** Ентекавір застосовують для лікування дорослих хворих на хронічний гепатит В.

**Противоказання:**

- ▶ гіперчутливість до ентекавіру або інших складових;
- ▶ вік менше 16 років;
- ▶ застосування в період вагітності лише після оцінки співвідношення користі та ризику лікування.

**Побічні ефекти.** До частих побічних ефектів відносять головний біль, сонливість. Рідко можуть бути блювота, нудота, порушення сну.

## **Ламівудин**

Ламівудин є противірусним препаратом (нуклеот(з)идним аналогом) з високою активністю проти вірусу гепатиту В.

**Механізм дії.** Ламівудин як в інфікованих, так і в неінфікованих клітинах метаболізується до ламівудину трифосфату, що є активною формою препарату та є субстратом для ДНК-полімерази вірусу гепатиту В. Включення ламівудину трифосфату в ланцюг вірусної ДНК та подальше припинення ланцюга блокує утворення вірусної ДНК.

**Фармакокінетика.** Ламівудин добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту, його біодоступність у дорослих після прийому *per os* складає 80–85 %, середній термін досягнення максимальної концентрації в сироватці крові — 1 година. Прийом ламівудину разом з їжею призводить до зниження концентрації препарату на 47 %. Ламівудин слабо метаболізується в печінці (5–10 %), більша частина препарату виділяється в незміненому вигляді із сечею завдяки клубочковій фільтрації та активній секреції за допомогою системи транспорту органічних катіонів. На частку ниркового кліренсу припадає 70 % елімінації ламівудину.

**Показання до застосування.** Хронічний гепатит В на тлі реплікації вірусу гепатиту В.

**Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість до ламівудину або іншого компонента препарату;
- ▶ вагітність I триместр;
- ▶ обережно застосовувати при нирковій недостатності, панкреатиті (в тому числі й в анамнезі), периферичній нейропатії, вагітності II–III семестр, у періоді лактації, в дитячому віці до 2-х років.

**Побічні ефекти.** Ламівудин добре переноситься пацієнтами. Найбільш типовими побічними явищами є загальна слабкість та підвищена втомлюваність, інфекції дихальних шляхів, головний біль, дискомфорт та біль у животі, нудота, блювота, діарея.

## **Рибавірин**

**Рибавірин** відноситься до синтетичних аналогів нуклеозидів з вираженою протівірусною дією, що застосовується в комбінації з пегільованим інтерфероном-α для лікування хронічного гепатиту С.

**Механізм дії** рибавірину недостатньо з'ясований. Відомо, що рибавірин інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу; саме цей ефект приводить до вираженого зниження рівня внутрішньоклітинного гуанозинтрифосфату, що, у свою чергу, супроводжується пригніченням синтезу вірусної РНК і вірусспецифічних білків. Рибавірин інгібує реплікацію нових вібріонів, що забезпечує зниження вірусного навантаження. Рибавірин селективно інгібує синтез вірусної РНК, не впливаючи на синтез РНК в клітинах, що функціонують нормально.

**Фармакокінетика.** При застосуванні *per os* рибавірин швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті (біодоступність понад 45 %), розподіляється в плазмі, секреті слизової оболонки дихальних шляхів та еритроцитах. Значна кількість рибавірину трифосфату накопичується в еритроцитах, досягає плато на 4-ту добу і зберігається протягом кількох тижнів після виведення. Рибавірин фосфорилується в клітинах печінки в активні метаболіти у вигляді моно-, ди- і трифосфату, які в подальшому метаболізуються в 1,2,4-триазолкарбоксамід. Рибавірин виводиться з організму тривало. Період напіввиведення після одноразового прийому дози 200 мг складає від 1 до 2 годин із плазми і до 40 діб з еритроцитів. Після припинення курсового прийому період напіввиведення складає 300 годин. Рибавірин та його метаболіти переважно виводяться з сечею.

**Показання до застосування.** Хронічний гепатит С (в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha_2a$  або пегільованим інтерфероном- $\alpha_2b$ ):

- ▶ у первинних хворих, які раніше не лікувалися пегільованим інтерфероном-  $\alpha_2a$  або пегільованим інтерфероном-  $\alpha_2b$ ;
- ▶ при загостренні після курсу монотерапії стандартним інтерфероном- $\alpha_2b$  або пегільованим інтерфероном- $\alpha_2b$ ;
- ▶ у хворих, які не відповіли на монотерапію стандартним інтерфероном- $\alpha_2b$  або пегільованим інтерфероном- $\alpha_2b$ .

**Противопоказання:**

- ▶ гіперчутливість;
- ▶ вагітність та період лактації;
- ▶ хронічна серцева недостатність IIb–III ст;
- ▶ інфаркт міокарда;
- ▶ ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв);
- ▶ тяжка анемія;
- ▶ печінкова недостатність, некомпенсований цироз печінки;
- ▶ автоімунні захворювання, зокрема автоімунний гепатит;
- ▶ захворювання щитоподібної залози, що не піддаються лікуванню;
- ▶ тяжка депресія з суїцидальними намірами;
- ▶ вік до 18 років.

**Побічні ефекти:**

- ▶ з боку нервової системи: головний біль, загальна слабкість, депресія, емоційна лабільність;
- ▶ з боку серцево-судинної системи: зниження або підвищення артеріального тиску, бради- або тахікардія, серцебиття;
- ▶ з боку органів кровотворення: гемолітична анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, рідко – апластична анемія;
- ▶ з боку дихальної системи: диспное, кашель;
- ▶ з боку шлунково-кишкового тракту: сухість в роті, зниження апетиту, нудота, діарея, абдомінальний біль, гіпербілірубінемія;
- ▶ з боку опорно-рухового апарату: артралгії, міалгії;
- ▶ з боку сечостатевої системи: зниження лібідо, дисменорея, аменорея;
- ▶ алергійні реакції: шкірний висип, еритема, кропивниця, бронхоспазм, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз;
- ▶ інші: випадіння волосся, кон'юнктивіт, порушення структури волосся, сухість шкіри, гіпотиреоз, лімфаденопатія.

## Телапревір

**Телапревір** відноситься до противірусних засобів (інгібітор NS3-4A), що застосовується в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином у пацієнтів, інфікованих генотипом 1 вірусу гепатиту С.

**Механізм дії.** Інгібітор NS3-4A має пептидоміметичні компоненти, що спрямовані на каталітичний сайт фермента і блокують посттрансляційний процес вірусних білків, необхідних для синтезу неструктурних білків NS4A, NS4B, NS5A, NS5B.

**Фармакокінетика.** Концентрація теллапревіру в крові вища при одночасному застосуванні в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином, ніж при прийомі лише теллапревіру. При застосуванні *per os* всмоктування препарату відбувається в тонкому відділі кишечника. Максимальна концентрація теллапревіру в плазмі досягається через 4–5 годин, при цьому його концентрація на 20 % збільшується при одночасному прийомі висококалорійної їжі з високим вмістом жирів. Теллапревір інтенсивно метаболізується в печінці шляхом гідролізу, окислення та відновлення. Середній період напіввиведення після прийому *per os* складає 4–4,7 годин.

**Показання для застосування.** Лікування хронічного гепатиту С генотипу 1 у дорослих пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки (включаючи цироз печінки) в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином, які:

- ▶ раніше не отримували противірусну терапію проти вірусу гепатиту С;
- ▶ раніше лікувалися інтерфероном- $\alpha$  (стандартним або пегільованим інтерфероном) ізольовано або в комбінації з рибавірином, в тому числі з попереднім рецидивом або частковою відповіддю на лікування чи без відповіді на терапію.

### **Протипоказання:**

- ▶ гіперчутливість до теллапревіру або іншої допоміжної речовини препарату;
- ▶ безпека та ефективність теллапревіру у хворих до 18 років і старше 65 років на сьогодні не встановлена. Тому не слід застосовувати препарат у даних груп хворих до отримання додаткових даних;
- ▶ препарат теллапревір не можна приймати одночасно з препаратами, кліренс яких залежить від активності ізоферменту CYP3A і підвищення концентрації яких у плазмі крові супроводжується серйозними явищами, або явищами, загрозливими для життя пацієнта;



- ▶ теллапревір не можна приймати одночасно з антиаритмічними препаратами Іа, Іс або ІІІ класу, крім лідокаїну для внутрішньовенного введення.
- ▶ препарат теллапревір не можна приймати одночасно з препаратами, які активують ізофермент СУР3А, оскільки це може супроводжуватися втратою ефекту теллапревіру.

Враховуючи, що теллапревір призначається лише в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином, протипоказання щодо застосування цих препаратів також відносяться й до комбінованої терапії, зокрема:

- ▶ період вагітності або період лактації;
- ▶ порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 50);
- ▶ тяжкі порушення функції печінки (клас В і С за шкалою Чайлда – П'ю).

**Побічні ефекти.** При застосуванні теллапревіру небажані явища виникали з частотою  $\geq 1\%$ : анемія (частота  $\geq 5\%$ ), висипка ( $\geq 5\%$ ), тромбоцитопенія, лімфопенія, свербіння ( $\geq 5\%$ ), нудота ( $\geq 5\%$ ), діарея ( $\geq 5\%$ ). Важливо зазначити, що з огляду на умову необхідності застосування теллапревіру в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином, можуть бути також небажані ефекти, що виникають при їх застосуванні (див. інструкції до застосування пегільованого інтерферону- $\alpha$  і рибавіріну).

## Боцепревір

**Боцепревір** є противірусним засобом (інгібітор протеази NS3), що застосовується в комбінації з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином у пацієнтів, інфікованих генотипом 1 вірусу гепатиту С.

**Механізм дії.** Боцепревір є інгібітором протеази NS3 вірусу гепатиту С. Ковалентно, проте оборотно він зв'язується з активним серином (Ser 139) протеази NS3 за допомогою функціональної групи альфа-кетаміду, гальмуючи реплікацію вірусу у клітинах, інфікованих вірусом гепатиту С.

**Фармакокінетика.** При застосуванні боцепревіру *per os* фармакокінетично стабільний стан досягається після першої доби лікування. При прийомі боцепревіру разом з їжею експозиція підвищується на 60%. Зв'язування боцепревіру з білками плазми крові складає 75%. Дослідження *in vitro* показали, що боцепревір у першу чергу метаболізується за участю альдокеторедуктази в метаболіти з відновленими кетогрупами, що не мають активності по відношенню до вірусу гепатиту С. Боцепревір виводиться з плазми крові з середнім періодом напіввиведення 3,4 години. Боцепревір переважно виводиться через печінку, і лише 9% – із сечею.

**Показання до застосування.**

Лікування хронічного гепатиту С генотипу 1 в комбінованій терапії з пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином у дорослих пацієнтів, які лікуються вперше, або тих, у яких попередня терапія була неефективною, за відсутності декомпенсації функції печінки.

**Противопоказання:**

- ▶ гіперчутливість до активного чи будь-якого компонента препарату;
- ▶ автоімунний гепатит;
- ▶ цироз печінки, якщо показник Чайлда – П'ю  $> 6$  (клас В і С);
- ▶ одночасне застосування з препаратами, кліренс яких значною мірою залежить від СУР 3А4/5, та з підвищеною концентрацією в плазмі крові яких пов'язують тяжкі або загрозливі для життя явища: мідазолам і триазолам, бепридил, пімозид, лумефантрин, галофантрин, інгібітори тирозинкінази, симвастатин, ловастатин.

**Побічні ефекти.** Найбільш розповсюджені побічні реакції при комбінованому лікуванні боцепревіром та пегільованим інтерфероном- $\alpha$  і рибавірином такі: слабкість, анемія, нудота, головний біль, дисгевзія.

Таблиця 2.2

## Чутливість вірусів до противірусних препаратів

Препарати	Віруси								
	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV	Епштейна – Барр	гепатит В	гепатит С	грип тип А	грип тип В
Аналоги нуклеозидів									
Ацикловір	+	+	+	+	+				
Валацикловір	+	+	+	+	+				
Фамцикловір	+	+	+	+	+	+			
Ганцикловір	+	+	+	+	+				
Відарабін	+	+	+	+	+				
Рибавірин	+	+	+				+	+	+
Ламівудин						+			
Похідні амантану – блокатори М2-каналів									
Амантадин								+	
Ремантадин								+	
Аналоги нуклеозидів									
Ацикловір	+	+	+	+	+				
Валацикловір	+	+	+	+	+				
Фамцикловір	+	+	+	+	+	+			
Ганцикловір	+	+	+	+	+				
Відарабін	+	+	+	+	+				
Рибавірин	+	+	+				+	+	+
Ламівудин						+			
Похідні амантану – блокатори М2-каналів									
Амантадин								+	
Ремантадин								+	

## Противірусні препарати

Назва	Середня терапевтична доза для дорослих: шлях введення	Форма випуску
Мідантан – Midantanum	Всередину 0,1 г	Таблетки, покриті оболонкою, по 0,1 г
Ремантадин – Remantadinum	Всередину 0,05–0,1 г	Таблетки по 0,05 г
Ідоксуридин – Idoxuridine	У порожнину кон'юнктиви 2 краплі 0,1 % розчину	0,1 % розчин
Оксолін – Oxolinum	У порожнину кон'юнктиви 1–2 краплі 0,1–0,2 % розчину, 0,25 % мазь; для змазування слизової оболонки носа 0,25– 0,5 % мазь; зовнішньо 1–3 % мазь	Порошок; 0,25 %; 0,5 %; 1 %; 2 % і 3 % мазь
Ацикловір – Acyclovir	Всередину 0,2 г; внутрішньовенно 5–10 мм/кг; нашкірно 5 % мазь	Таблетки по 0,2 г; 5 % мазь в тубах по 5 г; 3 % очна мазь в тубах по 4,5 або 5 г; у флако- нах по 0,25 г
Валацикловір – Valacyclovir	Всередину 0,5–1 г	Таблетки по 0,5 г
Ганцикловір – Gancyclovir	Внутрішньовенні інфузії 0,005–0,006 г/кг	Ліофілізований порошок у флаконах по 0,546 г ганци- кловіру натрію (відповідає 0,5 г ганцикловіру основи)
Рибавірін – Ribavirin	Всередину 0,2 г	Таблетки по 0,2 г
Зидовудин – Zidovudine	Всередину 0,1–0,2 г	Капсули по 0,1 г
Арбідол – Arbidolum	Всередину 0,1–0,2 г	Таблетки по 0,025; 0,05 і 0,1 г
Аміксин – Amixinum	Всередину 0,125–0,25 г	Таблетки по 0,125 г



Протигрибкові засоби

### Розділ 3

## Протигрибкові засоби



Протигрибкові засоби



**П**атогенні та умовно-патогенні гриби викликають захворювання (мікози), що мають широке розповсюдження.

Противірикові засоби (антимікотики) – різноманітні хімічні сполуки, що володіють специфічною активністю відносно мікроскопічних грибів.

Для пригнічення росту і розмноження патогенних грибків використовують препарати різної хімічної структури. Найбільше практичне значення мають такі групи противірикових засобів: 1) полієнові антибіотики; 2) похідні імідазолу; 3) похідні тріазолу; 4) препарати різної хімічної будови.

Вибір противірикового препарату базується на клінічній картині, що, як правило, не патогномонічна, і на результатах лабораторних досліджень на грибки. До числа таких досліджень відносять:

1. Мікроскопію нативних препаратів мокроти, зіскрібок з язика, мигдалин, промивних вод, ексудату, мікробіопатів і т.п.
2. Мікроскопію забарвлених препаратів біосубстратів. При цьому важливо знайти не просто клітини грибків, а їх вегетуючі форми, клітини, що розмножуються брунькуванням, міцелій, псевдоміцелій.
3. Культуральне мікроскопічне дослідження з посівом матеріалу на живильні середовища для виявлення вигляду і штаму грибка-збудника.
4. Гістологічне дослідження біопатів. Цей метод дає можливість з упевненістю говорити про інвазивний процес.
5. Цитологічне дослідження біосубстратів.
6. Імунологічні методи діагностики використовують з метою виявлення антитіл до грибків, а також сенсibiliзації, підвищеної чутливості до них.
7. Виявлення специфічних антигенів кандиди (методом латекс-аглютинації і за допомогою імуноферментного аналізу для визначення манану) характерне для хворих з генералізованими і вісцеральними формами кандидозу і рідко спостерігаються при поверхневих формах.
8. Визначення метаболітів-маркерів грибків роду кандиди за допомо-

гою газохроматографічного моніторингу. До основного метаболіту-маркера відносять Д-арабінітол. З діагностичною метою визначають також маркери-компоненти клітинної стінки грибків роду кандиди (манозу і манітол).

При глибоких мікозах використання названих лабораторних методів є обов'язковим.

### **Класифікація.**

#### *За призначенням:*

I. Засоби, використовувані при лікуванні захворювань, викликаних патогенними грибами.

- ▶ При системних або глибоких мікозах (кокцидіоїдомікоз, паракокцидіомікоз, гастроплазмоз, криптококоз, бластомікоз)
  - ▶ Антибіотики – амфотерицин В, мікогептин
  - ▶ Похідні імідазолу – міконазол, кетоконазол
  - ▶ Похідні тріазолу – ітраконазол, флуконазол, **вориконазол, позаконазол**
- ▶ **При системних мікозах – ехінокандини – каспофунгін, мікафунгін і анідулафунгін**
- ▶ При епідермомікозах (дерматомікозах)
  - ▶ Антибіотики – гризеофульвін
  - ▶ Похідні N-метилнафталіну – тербінафін, нафтифін
  - ▶ Похідні нітрофенолу – хлорнітрофенол
  - ▶ Препарати йоду – розчин йоду спиртовий, калію йодид

II. Засоби, які вживають при лікуванні захворювань, викликаних умовно-патогенними грибами (наприклад, при кандидамікозі)

- ▶ Антибіотики – ністатин, леворин, амфотерицин В
- ▶ Похідні імідазолу – міконазол, клотримазол
- ▶ Біс-четвертинні амонієві солі – **декваліній**

#### *За механізмом дії*

- ▶ Порушують проникність оболонки (полієнові антибіотики)
- ▶ Порушують синтез ергостеролу (похідні імідазолу, тріазолу)
- ▶ Порушують синтез нуклеїнових кислот і білка (гризеофульвін)

#### *За походженням*

- ▶ **1) антибіотики (полієнового ряду - амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин, мікогептин; інші антибіотики - гризеофульвін);**
- ▶ **2) синтетичні препарати:**
  - ▶ - **Похідні імідазолу: міконазол, кетоконазол, ізоконазол, клотримазол, еконазол, бифоназол, оксиконазол, бутоконазол.**

- ▶ - Похідні тріазолу: флуконазол, ітраконазол, вориконазол.
- ▶ - Алліламіни (похідні N-метилнафталіну): тербінафін, нафтифін.
- ▶ - Ехінокандини: каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін.
- ▶ - Нітрофеноли: хлорнітрофенол
- ▶ - Препарати інших груп: аморолфін, циклопірокс, флуцитозин.
- ▶ 3) Рослинні та гомеопатичні препарати

Найактуальнішим нам видається розгляд протигрибкових ЛЗ у зв'язку з їх медичним застосуванням.

**Системні мікози** (гістоплазмоз, криптококоз, бластомікоз, кокцидіоїдомікоз).

**Амфотерицин В** – один з основних лікувальних препаратів. Він є полієновим антибіотиком, продукованим *Streptomyces nodosum*.

**Спектр дії.** Дріжджоподібні грибки роду кандиди; цвілеві грибки (аспергіли, мукор); збудники глибоких мікозів (бластоміцети, криптококи, гістоплазма, кокцидіоїди); найпростіші (лейшманії). На бактерії, рикетсії і віруси не впливає.

**Механізм дії.** Має переважно фунгістатичний ефект, пов'язаний з порушенням проникності клітинної мембрани грибів та її транспортних функцій. Вибірковість протигрибкової дії амфотерицину В обумовлена тим, що він зв'язується з основним ліпідом клітинної стінки грибів ергостеролом (у клітинах людини і бактерій основним ліпідом є холестерин).

**Фармакокінетика.** Препарат вводять внутрішньовенно, ендолюмбально або в порожнини. Зв'язування препарату з білками плазми крові 95 %. При зниженні рівня білка в крові велика небезпека виникнення ускладнень. Амфотерицин В добре проникає в тканини, але не у водні середовища, тому при необхідності потрібне його спеціальне введення в спинномозкову рідину, суглобову або плевральну порожнину, порожнину абсцесу тощо. Препарат може біотрансформуватися в різних тканинах організму. Елімінація здійснюється з жовчю і сечею. Період напівелімінації з крові 24–48 годин, проте при ураженні екскретуючих органів він збільшується до 15 днів.

**Показання до застосування.** Основне показання – це лікування глибоких мікозів. Крім того, використовують для лікування шкірного і колінослизового лейшманіозу.

**Резистентність.** Стійкість до амфотерицину В розвивається повільно.

**Противпоказання.** При захворюванні печінки і нирок.

**Особливості застосування.** Лікування амфотерицином В слід проводи-



ти в стаціонарі при регулярному контролі функції печінки, нирок, складу крові і вмісту іонів калію в крові.

**Побічні ефекти.** Амфотерицин В має високу токсичність, яка посилюється тим, що він кумулює. ПЕ спостерігаються часто, багато з них досить серйозні:

- ▶ нефротоксичність (інтерстиційний нефрит);
- ▶ гепатотоксичність;
- ▶ порушення діяльності серця (артеріальна гіпотензія, серцева недостатність);
- ▶ гематотоксичність (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія);
- ▶ лихоманка, м'язові болі, судоми;
- ▶ порушення електролітного балансу крові: гіпокаліємія, гіпомагніємія;
- ▶ зниження толерантності до глюкози;
- ▶ флєбіт;
- ▶ диспепсичні явища;
- ▶ нейротоксичні порушення;
- ▶ різноманітні алергійні реакції.

## **Мікогентин**

Близький до амфотерицину В за хімічною структурою і протигрибковим спектром. Продукується актиноміцетом *Streptovercillium mycoheptanicum*. Призначають препарат всередину і зовнішньо.

**Спектр дії.** Дріжджоподібні грибки виду кандиди; цвілеві грибки (аспергілі й ін.), збудники глибоких мікозів (криптококи, гістоплазма, кокцидіоїди), субкутанні мікози (фіалофора, споротрикс).

**Фармакокінетика.** Погано вивчена, тому особливо доцільно проводити терапевтичний моніторинг. Відомо, що препарат призначають всередину або місцево. Із ШКТ він добре всмоктується. Елімінація здійснюється нирками.

**Показання до застосування.** Лікування глибоких і субкутанних мікозів, генералізованих форм кандидозу й аспергільозу. При інвазії ЦНС препарати малоефективні.

**Побічні ефекти.** Нефротоксичність, гепатотоксичність, диспепсичні явища, алергійні реакції.

## **Синтетичні сполуки**

Це похідні імідазолу і тріазолу, що використовуються для лікування системних мікозів, змінюють синтез ергостеролу клітинної мембрани грибів, що порушує функцію клітинної мембрани і пригнічує реплікацію грибів.

До **похідних імідазолу** системної дії відносяться *міконазол*, *кетоконазол*.

**Механізм дії.** Головне в механізмі дії – це здатність препаратів знижувати активність ферментів, які інактивують перекис водню, тому відбувається аутоліз клітин грибків. У похідних імідазолу вища вибірковість дії, ніж у полієнових антибіотиків. Відповідно, менша небезпека виникнення ускладнень, вища активність препаратів. Фармакологічний ефект – фунгіцидний.

**Резистентність.** Вторинна резистентність грибків розвивається дуже повільно.

**Взаємодія.** Кетоконазол і міконазол не можна комбінувати з полієновими антибіотиками – виникає антагонізм.

Під їх впливом можуть збільшуватися концентрації в крові терфенадину, астемізолу, цизаприду, хінідину, пімозиду і підвищуватися ризик важких, потенційно фатальних шлуночкових аритмій (поєднання недопустиме).

Біодоступність кетоконазолу й ітраконазолу зменшується під впливом ЛЗ, які знижують кислотність у шлунку (антациди, сукральфат, холіноблокатори, H<sub>2</sub>-блокатори, інгібітори протонної помпи).

Всі ЛЗ (у найменшій мірі флуконазол) є інгібіторами цитохрому Р-450, тому можуть порушувати метаболізм у печінці інших ЛЗ.

Концентрації препаратів у крові знижуються під впливом рифампіцину й ізоніазиду, що може стати причиною невдачі при лікуванні.

## **Кетоконазол**

**Спектр дії.** Кандида, аспергіли, збудники дерматомікозів (трихофітони, мікроспорум, епідермофітони, ахоріони), збудники глибоких мікозів (паракокцидіоїди, криптококи, гістоплазма, бластоміцети).

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину, для його всмоктування необхідний кислий шлунковий рН. Він добре розчиняється в ліпідах, має високу біозасвоюваність (75–90 %). У крові зв'язується з білками плазми крові (85 %) і з еритроцитами (15 %). Кетоконазол добре проникає в тканини і рідини, гірше – в цереброспінальну рідину і сечу. Він піддається біотрансформації в печінці з подальшою екскрецією з жовчю більше 50 %. Метаболіти, що утворилися, не активні. Виведення нирками складає

5–10 %. Період напівелімінації з крові близько 8 годин.

**Показання до застосування.** Застосовують препарат при бластомікозі, гістоплазмозі, паракокцидіомікозі, оніхомікозі, при ураженні слизових оболонок *Candida*.

**Побічні ефекти:** гепатотоксичність (діагностують у одного хворого на 10 000 випадків); диспепсичні розлади; гінекомастія (у хворих знижується рівень тестостерону в плазмі крові); лихоманка; фотофобія (може виявитися через кілька місяців після відміни препарату); пригнічення функції наднирників (препарат навіть використовують для лікування хвороби Кушинга) і гонад.

## **Міконазол**

**Спектр дії.** Кандида, аспергілі і муکور, збудники дерматомікозів, збудники глибоких мікозів (окрім криптококів).

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину, внутрішньовенно і зовнішньо. Із ШКТ він всмоктується погано (менше 50 %). Гірше, ніж кетоконазол, розподіляється в тканинах і рідинах організму. Піддається біотрансформації в печінці і повністю виводиться з жовчю. Період напівелімінації з крові більше 24 годин.

**Показання до застосування.** Міконазол застосовують також місцево при ураженнях слизової оболонки піхви кандидами, при дерматомікозах.

**Противопоказання.** Гіперчутливість; патологія печінки при системному застосуванні.

**Побічні ефекти.** Анемія, рідко лейкопенія, тромбоцитопенія; гіперліпідемія; гіпонатріємія; ниркова недостатність; серцеві аритмії; психоз; порушення обміну ендogenousних стероїдів; алергічні реакції.

Препарат міконазолу для парентерального введення приготований на розчині поліетоксильованої касторової олії; саме з цим пов'язують появу свербіння, нудоти, ознобу, висипу, флебітів.

Часті ПЕ міконазолу обмежують його застосування, але препарат менш токсичний, ніж амфотерицин В.

Із групи **тріазолів** в Україні зареєстровані **флуконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол**, які за ефективністю, чутливістю до них збудників системних мікозів, у т.ч.аспергільозу, кандидозів, та все ж меншою токсичністю, переважають групу похідних імідазолу. Хоча не можна говорити про мінімальний спектр ПЕ у цієї групи ЛЗ, це доволі токсичні

препарати. Основними показаннями для цієї групи препаратів є лікування системних мікозів.

**Механізм дії.** Тріазоли інгібують синтез грибкових стеринів (ергостерол тощо) за рахунок зв'язування активності цитохромів P-450. При цьому порушується проникність мембран, що призводить до цитолізу. Дана дія селективна відносно грибків (пригнічення людської діетилази відбувається лише при перевищенні концентрації у 20 000 разів), тому у препаратів достатньо висока вибірковість дії і низька токсичність. Фармакологічний ефект – фунгіцидний.

**Резистентність.** Вторинна резистентність грибків розвивається повільно і в разі виникнення не розповсюджується на інші тріазоли.

**Взаємодія.** Сумісне призначення тріазолів з непрямими антикоагулянтами, синтетичними протидіабетичними засобами, гідрохлортіазидом, дифенілгдантоїном і теофіліном призводить до їх кумуляції в організмі; одночасне введення з терфенадином і астемізолом може призвести до кардіоміопатії.

При комбінації рифаміцинів з флуконазолом зменшується період напівелімінації останнього, тому його дозу необхідно збільшити.

## **Флуконазол**

**Спектр дії.** Кандида, збудники глибоких мікозів.

**Фармакокінетика.** Флуконазол призначають всередину або вводять внутрішньовенно шляхом інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв. Препарат дуже добре (більше 90 %) засвоюється з ШКТ незалежно від їди. Тому при переводі хворого з внутрішньовенного введення на пероральний прийом препарату і навпаки зміни добової дози не вимагається. Зв'язування з білками плазми крові 12 %.  $C_{\max}$  при прийомі всередину – 0,5–1,5 години. Флуконазол швидко проникає в різні тканини і рідини, включаючи ліквор (80 %). Він повністю виводиться нирками в незміненому вигляді.  $T_{1/2}$  – 25–30 годин. Кратність призначення – 1 раз на добу або 1 раз на тиждень (залежить від дози). При нирковій недостатності потрібна корекція режиму дозування.

**Показання до застосування.** Флуконазол – менш токсичний препарат, ніж раніше описані. Крім того, він не змінює концентрацію ендогенних стероїдів у крові і не пригнічує імунітет, тому це препарат вибору у хворих із злоякісними новоутвореннями, які одержують цитостатики і/або променевою терапією тощо; лікує також уrogenітальний кандидоз; пневмомікози;

криптококовий менінгіт; кокцидіоїдомікоз, кандидамікоз.

**Побічні ефекти:** оборотна гепатотоксичність, іноді, при тривалому лікуванні, описані випадки виникнення некрозу печінкової тканини; диспепсичні явища (нудота, біль в животі, діарея, метеоризм); шкірні висипання, анафілаксія; збільшення протромбінового часу.

## **Ітраконазол**

Сучасний протигрибковий препарат з дещо відмінним від флуконазолу спектром активності. Принципове значення має активність ітраконазолу у відношенні до аспергіл.

**Спектр дії.** Аспергіли, бластоміцети, гістоплазми, кандиди (найбільш чутливі *C. albicans*, найменше – *C. glabrata* і *C. krusei*), криптокок, кокцидіоїд, параккокцидіоїд, псевдоалешерія, споротрикс, дерматофіти, *M. furfur*.

**Показання до застосування.** Важкі системні і місцеві мікози: аспергільоз (легеневий і позалегеневий, особливо при резистентності або поганій переносимості амфотерицину В); споротрихоз (препарат вибору); бластомікоз; гістоплазмоз; кандидоз (окрім викликаного *C. glabrata* і *C. krusei*); криптококоз (**але не криптококовий менінгіт!**); кокцидіоїдомікоз; параккокцидіоїдомікоз; різнокольоровий лишай; дерматофітози (включаючи важкі ураження кистей, стоп); оніхомікози.

**Особливості застосування.** Ітраконазол не можна застосовувати при церебральних мікозах, оскільки він не проникає через ГЕБ.

**Взаємодії.** Інгібуючи мікросомальні ферменти печінки (цитохром Р-450), ітраконазол порушує печінковий метаболізм і тим самим збільшує концентрацію в крові багатьох препаратів: непрямих антикоагулянтів, пероральних антидіабетичних препаратів, циклоспорину, дигоксину й ін. Тому не можна поєднувати ітраконазол із цизапридом, терфенадином і ас-темізолом внаслідок високого ризику розвитку важких аритмій.

Антациди, холіноблокатори, Н<sub>2</sub>-блокатори й інгібітори протонної помпи, знижуючи кислотність у шлунку, погіршують всмоктування ітраконазолу і приблизно в 2 рази знижують його концентрацію в плазмі.

Індуктори мікросомальних ферментів печінки (рифампіцин, фенобарбітал та ін.) зменшують концентрацію ітраконазолу в крові.

**Побічні ефекти.** Головні болі; диспепсичні розлади. При застосуванні у високих дозах (більше 0,4–0,6 г/добу) можливі:

- ▶ водно-електролітні порушення (гіпокаліємія, набряки);
- ▶ артеріальна гіпертензія;

- ▶ наднирникова недостатність.

### **Вориконазол**

*Самий широкий спектр дії* серед пероральних антімікотиків має вориконазол (торгівельна назва - віфенд), найбільш наближеним до нього є ітраконазол. Обидва відрізняються від інших азолів наявністю фунгіцидної активності відносно цвілевих грибків *Aspergillus SPP.* Вориконазол вирізняється високою активністю щодо чутливих та резистентних штамів *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida albicans* а також більшою ефективністю проти *Fusarium SPP.* і *Pseudallescheria boydii*.

**Показаннями** до призначення вориконазолу є наявність інвазивного аспергільозу; кандидемії, яка не супроводжується нейтропенією; важких інвазивних інфекцій, викликаних *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу; важких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*, які мають обмежену чутливість до інших протигрибкових препаратів.

Можна віднести цей засобів до протигрибкових препаратів резерву, адже пацієнтам з прогресуючими і потенційно загрозливими для життя інфекціями вориконазол необхідно застосовувати в першу чергу.

### **Каспофунгін**

Каспофунгін (торгівельна назва - кансидаз)- препарат з нової групи протигрибкових засобів - ехінокандинів. Дослідження речовин цієї групи почалися приблизно 20 років тому. Наразі в Україні зареєстровані каспофунгін, мікафунгін і анідулафунгін. Каспофунгін –це напівсинтетична ліпопептидна сполука, що синтезована з продукту ферментації *Glarea lozoensis*. Механізм дії ехінокандинів пов'язаний з блокадою синтезу (1,3) - $\beta$ -D-глюкана - складеного компонента клітинної стінки грибів, що призводить до порушення її утворення. Каспофунгін активний відносно *Candida SPP.*, у т.ч. штамів, резистентних до флуконазолу, ітраконазолу, амфотерицину В або флуцитозину, що мають інший механізм дії. Володіє активністю проти різних патогенних грибів роду *Aspergillus*, а також вегетативних форм *Pneumocystis carinii*. Шлях уведення. Каспофунгін застосовується тільки парентерально, тому біодоступність при пероральному прийомі становить не більше 1%.

**Показання.** Призначають каспофунгін для емпіричної терапії у паці-

ентів з фебрильною нейтропенією при підозрі на грибкову інфекцію, при кандидозі ротоглотки і стравоходу, інвазивному кандидозі (в т.ч. кандидемії), інвазивному аспергильозі при неефективності або непереносимості інших видів терапії (амфотерицин В або ітраконазол).

Оскільки в клітинах ссавців (1,3)  $\beta$ -D-глюкан відсутній, каспофунгін вибірково діє тільки на гриби, у зв'язку з чим його відрізняє добра переносимість і невелика кількість небажаних реакцій (зазвичай не вимагають відміни терапії), у т.ч. , лихоманка, головний біль, біль у животі, блювання. Є повідомлення про випадки виникнення на фоні застосування каспофунгину алергічних реакцій (висипи, набряк обличчя, свербіж, відчуття жару, бронхоспазм) та анафілаксії.

**Препарати для лікування дерматомікозів** включають антибіотик *гризеофульвін* і групу синтетичних препаратів.

Дерматомікози викликає велика група патогенних грибів (*Trichophyton violaceum*, *Microsporum lanosum*, *Achorion schonlein*, різні види *Epidermophyton* та ін.). Вони уражують шкіру, волосся і нігті.

Грибкові інфекції нігтів – оніхомікози – мають особливо велике розповсюдження. Вони викликаються дерматофітами (часто *Trichophyton rubrum*), а також дріжджоподібними грибами (*Candida spp.*) і “недерматофітними”: цвіллю (*Scapular/apsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.* та ін.). Вважається, що найбільш ефективні для лікування оніхомікозів системні протигрибкові засоби тербінафін, ітраконазол, гризеофульвін. Крім того, використовується і місцеве лікування оніхомікозів. Для цього рекомендовані мікоспор, циклопірокс, аморолфін, тіоконазол та інші препарати. При необхідності вдаються до комбінованого лікування протигрибковими препаратами для системного і місцевого застосування.

## **Гризеофульвін**

Гризеофульвін продукується *Penicillium griseofulvinum*. За хімічною будовою відрізняється від інших протигрибкових антибіотиків.

**Спектр дії.** Збудники епідермомікозів.

**Механізм дії.** Препарат зв'язується з кератином (який міститься в нігтьових ложах, волосяних фолікулах, шкірі тощо) і порушує синтез клітинної стінки грибків, реплікацію ДНК і білка, а також утворює комплекс із розчинною ДНК. На *Candida*, актиноміцети й інші гриби, що викликають системні мікози, бактерії, рикетсії і віруси, він не впливає. Фармакологічний

ефект – фунгістатичний, тобто запобігає інфікуванню новоутвореного кератину.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується з ШКТ, його біозасвоєння збільшується при вживанні жирної їжі.  $C_{\max}$  виникає через 4–5 годин. Зв'язування з білками плазми крові досягає 80 %. Препарат проникає в печінку, жирову тканину, скелетні м'язи, а також у шкіру та її придатки. Гризеофульвін накопичується в значних кількостях у клітинах, що формують кератин, тому роговий шар шкіри, волосся і нігті, що утворюються, набувають стійкості стосовно грибів-дерматомицетів. Проте для потрапляння гризеофульвіну в лікувальній концентрації у всі шари шкіри потрібно не менше 33–56 днів, а в матрицю нігтів – більше 8 місяців. Антибіотик піддається біотрансформації в печінці. При цьому відбувається індукція ферментів печінки, що підвищує швидкість руйнування ендогенних (вітамінів, гормонів і т. п.) і екзогенних (ліків і т. п.) речовин. Утворені метаболіти і незмінений гризеофульвін виводяться нирками і кишечником. Виділяється гризеофульвін з організму повільно. Зниження його концентрації в плазмі крові на 50 % відбувається приблизно через 20 годин.

**Показання до застосування.** Дерматомикози (найбільша ефективність при мікроспорії або стригучому лишаї). Для резорбтивної дії призначають препарат всередину. Місцево застосовують у вигляді мазі в поєднанні з диметилсульфоксидом.

**Резистентність.** При лікуванні дерматомикозів гризеофульвіном стійкості до нього не розвивається.

**Особливості застосування.** В процесі лікування при ураженні волосся доцільно його періодично збривати, при ураженні нігтів – видаляти їх, а при ураженні шкіри – відшарувувати її роговий шар. Рационально комбінувати лікування гризеофульвіном з місцевим застосуванням інших проти-грибкових засобів.

**Побічні ефекти:** головний біль (50 %), запаморочення, блювота, дезорієнтація; кропив'янка, висип, а також вовчако-еритематоїдноподібна реакція; лейкопенія (іноді – лейкоцитоз), лімфопенія, еозинфілія; порушення обміну порфіринів, фотосенсибілізація; ураження печінки і нирок; периферичні неврити.

**Тербінафін** – вельми ефективний синтетичний препарат.

**Спектр дії.** Кандида, аспергілі, пеніцилін, мукор, збудники епідермо-микозів.

**Механізм дії.** Інгібує синтез ергостеролу, необхідного для формування клітинної стінки грибів. Має фунгіцидну дію.



**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується з ШКТ, його біо-засвоюваність складає понад 70%.  $C_{\max}$  виникає через 2 години. Накопичується в шкірі, підшкірній жировій тканині, нігтьових пластинках. Біотрансформація – в печінці. Екскреція здійснюється головним чином нирками у вигляді метаболітів, частково виводиться зі шкірним салом, створюючи високі концентрації у волосяних фолікулах. Кратність призначення 1 раз на добу.

**Показання до застосування.** Застосовується в основному при оніхомікозі (при ураженні нігтів). Ефективний також при інших дерматомікозах (трихофітії, мікроспорії), при ураженні шкіри *Candida*, висівкоподібному лишай. Застосовують тербінафін і зовнішньо, у вигляді крему.

**Резистентність.** Вторинна резистентність грибків не розвивається і не носить перехресного характеру.

**Побічні ефекти:** диспепсичні явища (порушення смаку, нудота); головний біль; шкірні алергійні реакції; м'язові і суглобові болі (рідко); порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів (рідко); місцеві реакції – свербіння, печіння (при використанні мазі); нейтропенія.

## **Нафтифін**

**Механізм дії.** Ефект пов'язаний з інгібуванням синтезу стеролу грибків. Він має виражену фунгіцидну активність відносно збудників дерматомікозів (мікроспорії, трихофітії, епідермофітії, руброфітії). Нафтифін діє фунгіцидно відносно цвілевих грибків (аспергіли) і збудників споротрихозу. На дріжджі він діє фунгіцидно або фунгістатично, залежно від конкретного штаму. Препарат має антибактеріальну активність відносно різних грам(+) і грам(-) мікроорганізмів, а також викликає протизапальний ефект.

**Фармакокінетика.** Препарат застосовують тільки місцево у вигляді розчину або крему. Він швидко проникає в шкіру, досягаючи терапевтичної концентрації в різних її шарах. Слід уникати потрапляння препарату в очі і на відкриті рани. Нафтифін наносять 1 раз на добу на уражені ділянки шкіри, заздалегідь ретельно очищені і висушені.

**Показання до застосування.** Оніхомікози, висівкоподібний лишай, епідермофітії крупних шкірних складок і стоп, рубромікоз, трихофітія, мікроспорія, кандидози шкіри, мікози з вторинною бактерійною інфекцією.

Нафтифін особливо ефективний при лікуванні мікозів волосистої частини тіла, а також при мікозах з гіперкератозом.

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів не розвивається і не носить перехресного характеру.

**Особливості застосування.** Слід уникати призначення даного препарату пацієнтам з підвищеною чутливістю до пропіленгліколю і бензилового спирту, які є консервантами нафтифіну в лікарській формі у вигляді розчину й крему відповідно.

**Побічні ефекти.** Сухість і почервоніння шкіри, відчуття печіння.

### Циклопіроксоламін

**Спектр дії.** Збудники епідермомікозів, кандиди, аспергіли, криптококи, бластоміцети. Крім того, у спектр впливу циклопіроксоламіну потрапляють грам(-) (ешерихії, сальмонели, гарднерели) і грам(+) (стафілококи, стрептококи) мікроби, а також трихомонади, мікоплазми і хламідії.

**Механізм дії.** Ушкоджує клітинну стінку грибка, блокуючи транспорт

Таблиця 3.1

### Противірикові препарати

Назва	Середня терапевтична доза для дорослих; шлях введення	Форма випуску
Амфотерицин В – <i>Amphotericinum B</i>	Внутрішньовенно краплинно 250 ОД/кг (через день); зовнішньо мазь, що містить в 1 г 30 000 ОД; інгаляційно 5–10 мл розчину, що містить в 1 мл 5000 ОД	Порошок у флаконах по 50 000 ОД для внутрішньовенного введення (додається флакон з розчинником) і для інгаляції (без розчинника); мазь в тубах по 15 і 30 г, що містить в 1 г 30 000 ОД
Кетоконазол <i>Ketoconazole</i>	Всередину 0,2–0,4 г	Таблетки по 0,2 г
Флуконазол <i>Fluconazole</i>	Всередину і внутрішньовенно 0,05–0,4 г	Капсули по 0,05; 0,1; 0,15 і 0,2 г; 0,5 % сироп; 0,2 % розчин для внутрішньовенного введення
Гризеофульвін <i>Griseofulvinum</i>	Всередину 0,125 г	Таблетки по 0,125 г
Тербінафін <i>Terbinafine</i>	Всередину 0,125–0,25 г; на шкірно 1 % мазь	Таблетки по 0,125 і 0,25 г; 1 % мазь

Назва	Середня терапевтична доза для дорослих; шлях введення	Форма випуску
Нітрофунгін <i>Nitrofungine</i>	Для зовнішнього застосування	Флакони по 25 мл
Ністатин <i>Nystatinum</i>	Всередину, ректально і інтравагінально 250 000–500 000 ОД; зовнішньо мазь, що містить в 1 г 100 000 ОД	Таблетки, покриті оболонкою, по 250 000 і 500 000 ОД; супозиторії ректальні і вагінальні по 250 000 і 500 000 ОД; мазь в тубах по 15 і 30 г, що містить в 1 г 100000 ОД
Леворин <i>Levorinum</i>	Всередину і за щоку 500 000 ОД; зовнішньо мазь, що містить в 1 г 500 000 ОД; інтравагінально 250 000–500 000 ОД; для полоскань 0,2 % суспензія	Таблетки по 500 000 ОД; защічні таблетки по 500 000 ОД; таблетки вагінальні по 250 000 ОД; порошок для приготування суспензії, вживаної зовнішньо; мазь в тубах по 30 і 50 г, що містить в 1 г 500 000 ОД
Декамін <i>Decaminum</i>	Під язик і за щоку 0,00015–0,0003 г; зовнішньо 0,5–1 % мазь	Карамель із змістом 0,00015 г препарату; 0,5 % і 1 % мазь в тубах по 30 і 60 г

іонів калію, фосфатів, амінокислот. Порушує структуру мітохондрій і рибосом, що призводить до необоротних порушень метаболізму грибка. Фармакологічний ефект – фунгіцидний.

**Фармакокінетика.** Препарат застосовують тільки місцево у вигляді пудри, розчину, крему або лаку. Він добре проникає в уражені грибком ділянки тіла (нігтьове ложе, нігтьова пластинка, волосяні фолікули, жирові залози тощо). Через 1,5–6 годин концентрація в дермальному шарі перевищує значення МПК в 15 разів. Ефективна концентрація в нігтях пальців рук досягається після 7 днів лікування, а в нігтях пальців ніг – після 14 днів. Для проникнення препарату в глибші шари, що контактують з піднігтьовою подушкою, може бути потрібно від 14 до 30 днів. Ефективна концентрація зберігається протягом 7–14 днів після припинення лікування.

**Показання до застосування.** Оніхомікози, дерматомікози, ураження піхви грибкового генезу.

**Резистентність.** Вторинна резистентність мікроорганізмів не розвивається і не носить перехресного характеру.

**Побічні ефекти.** Свербіння або печіння в місці нанесення препарату.

Місцево при лікуванні грибкових захворювань шкіри використовують ряд лікарських засобів: міконазол, клотримазол, препарати ундециленової кислоти і її солей, нітрофунгін, препарати йоду й ін.

Для лікування **кандидамікозів** часто застосовують антибіотик ністатин, іноді використовують також леворин або його натрієву сіль.

## **Ністатин**

Продуцентом є *Streptomyces noursei*. Як і амфотерицин В, відноситься до антибіотиків полієнової структури.

**Механізм дії.** Фунгістатична і фунгіцидна дія ністатину пов'язана з порушенням проникності клітинної мембрани грибів типу *Candida*. На бактерії препарат діє тільки в дуже високих концентраціях, що не має практичного значення.

**Фармакокінетика.** При ураженні кандидамікозом ШКТ ністатин призначають ентерально. Із кишечника він всмоктується погано. Застосовують його також місцево. При септичній формі ністатин ефективний при прийомі всередину лише в дуже високих дозах, що дозволяють створити в крові фунгістатичні концентрації. У разі недостатньої ефективності ністатину при генералізованому кандидамікозі його замінюють амфотерицином В.

**Резистентність.** Резистентність до ністатину при лікуванні кандидамікозів звичайно не розвивається.

**Побічні ефекти.** Переноситься ністатин добре. Токсичність у нього низька. Можливі диспепсичні явища (нудота, діарея).

## **Леворин**

Відноситься до антибіотиків полієнової групи. Продукується *Streptomyces levoris*. Токсичніший за ністатин, частіше викликає ПЕ. У деяких випадках чинить лікувальну дію при неефективності ністатину.

## **Клотримазол та інші протигрибкові препарати для місцевого застосування**

Відноситься до цієї ж групи протигрибкових препаратів. Як і міконазол, є похідним імідазолу. Застосовується в основному місцево при кандидамікозі, стійкому до полієнових антибіотиків. Токсичність препарату висока,

тому вводити його іншими шляхами не слід.

З групи протигрибкових засобів похідних імідазолу та тріазолу в Україні зареєстровані також еконазол, ізоконазол, біфоназол, оксиконазол, фентиконазол, сертаконазол та омоконазол, вони використовуються при різних дерматомікозах, часто у комбінаціях із саліциловою кислотою, сечовиною і навіть топічними глюкокортикоїдами.

### *Декваліній*

Біс-четвертинна сполука. Іноді призначають місцево. Має антибактеріальний і фунгістатичний ефект. Переноситься добре.

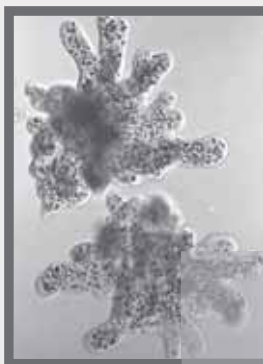
Призначають при захворюваннях, викликаних грибами роду *C.albicans*, кандидозному стоматиті, запальних процесах порожнини рота і глотки (ангіни, тонзиліти, стоматити, фарингіти, глоссити і афтозні виразки). Входить до складу комбінованих засобів (декатилен, лізак).

## Чутливість грибів до антимікотичних засобів системної дії

Гриби	Амфотерицин В	Флуконазол	Ітраконазол	Вориконазол	Кетоконазол	Каспофунгін	Тербінафін
<i>Гриби роду Candida</i>							
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	+
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	++	+	++	+	++	+
<i>C. krusei</i>	+	0	+	++	+	+	+
<i>C. lusitanae</i>	+	++	+	++	+	+	+
<i>Інші гриби</i>							
<i>Aspergillus</i> spp.	++	0	+	++		++	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	++	+	+	+	0	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	+	+	+	+	+
<i>M. furfur</i>	+	+	+	+	+	+	++
Збудники мукор-мікозу	+	+	+	0	+	+	+
Збудники бластомікозу	++	+	+	+	+	+	+
Дерматофіти	0	+	+	+	+	0	++

## Розділ 4

# Протипротозойні засоби



Протипротозойні засоби

Протипротозойні засоби

*Д*ля лікування захворювань, що викликаються патогенними найпростішими, запропоноване значне число протипротозойних препаратів.

### **Класифікація**

#### **1. Засоби для профілактики і лікування малярії:**

▶ Хінгамін, Примахін, Хлоридин, Хінін, Сульфаніламід і сульфони, Мефлохін.

#### **2. Засоби для лікування амебіазу:**

▶ Метронідазол, Хінгамін, Еметину гідрохлорид, Тетрациклін, Хініфон.

#### **3. Засоби для лікування лямбліозу:**

▶ Метронідазол, Фуразолідон, Акрихін.

#### **4. Засоби для лікування трихомонозу:**

▶ Метронідазол, Тинідазол, Трихомонацид, Фуразолідон.

#### **5. Засоби для лікування токсоплазмозу:**

▶ Хлоридин, Сульфадимезин.

#### **6. Засоби для лікування балантидіазу:**

▶ Тетрациклін, Мономіцин, Хініфон.

#### **7. Засоби для лікування лейшманіозів:**

▶ Солюсурмін натрію, Стибоглюконат, Метронідазол.

## **4.1. ЗАСОБИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ МАЛЯРІЇ**

У багатьох країнах з жарким кліматом малярія дотепер залишається одним з найчастіших захворювань. У нашій країні малярія зустрічається рідко.

Збудниками малярії є плазмодії. Триденну малярію викликають *Plasmodium vivax* і *P. ovale*, тропічну – *P. falciparum*, чотириденну – *P. mala-*



*riae*. Найчастішими збудниками малярії є *P. vivax* і *P. falciparum*. Малярійний плазмодій має два цикли розвитку: безстатевий цикл (шизогонія) проходить в організмі людини, статевий (спорогонія) – в тілі комара.

Самка комара *Anopheles* для дозрівання яєць повинна всмокотати кров людини, в яку вона вносить свою слинну рідину, що містить спорозонти (спорозоїти). Оскільки жоден препарат істотно не діє на спорозонти, інфікуванню малярійним плазмодієм запобігти практично дуже важко.

Спорозоїти, які потрапили в організм людини, швидко проникають в клітини ретикулоендотеліальної тканини печінки. Там вони проходять цикл розвитку (це так звані прееритроцитарні форми плазмодія) і потім діляться, перетворюючись на тканинні мерозоїти. Цей період хвороби перебігає безсимптомно. Тканинні мерозоїти надалі надходять в кров і проникають в еритроцити. Там вони швидко ростуть і перетворюються в шизонти, потім настає множинний розподіл (меруляція). Еритроцитарні мерозоїти (морули), що утворюються при цьому, виходять в кров і знову проникають в еритроцити, повторюючи цикл шизогонії. Момент руйнування еритроцитів і виходу мерозоїтів в кров проявляється нападом лихоманки.

При зараженні *P. vivax* і *P. ovale* (злаякісна 3-денна малярія) цикл повторюється через 48 годин, при зараженні *P. falciparum* (тропічна малярія) – через 6 годин, при зараженні *P. malariae* (4-денна малярія) – через 72 години.

З частини еритроцитарних мерозоїтів утворюються чоловічі і жіночі статеві клітини – гамонти. Наявність їх в крові не дає клінічних проявів, але небезпечна в епідемічному відношенні: такі хворі стають джерелом зараження комарів. Запліднення гамонтів відбувається тільки в тілі комара. Статевий цикл завершується утворенням спорозоїтів, які при укусі із слиною комара потрапляють в кров людини і дають початок новому безстатевому циклу розвитку малярійного плазмодія.

При три- і, можливо, чотириденній малярії після закінчення прееритроцитарного циклу частина тканинних мерозоїтів знов проникають в клітини печінки, де протягом довгого часу вони повторюють цикли розвитку, не викликаючи яких-небудь клінічних проявів. Ці форми плазмодія одержали назву параеритроцитарних. Вони обумовлюють відновлення еритроцитарного циклу розвитку плазмодія і настання віддалених рецидивів. При тропічній малярії параеритроцитарні форми відсутні.

За хімічною будовою протималярійні засоби підрозділяють на такі групи:

А. Похідні хіноліну

▶ 4-заміщені хіноліни:

▶ хінгамін (хлорохін) Хінін Мефлохін.

▶ 8-амінохіноліни:

▶ примахін.

*Б. Похідні піримідину*

▶ хлоридин (піриметамін);

▶ протималярійні засоби відрізняються один від одного тропністю відносно певних форм розвитку плазмодія в організмі людини. У зв'язку з цим розрізняють:

▶ гематошизотропні засоби (впливають на еритроцитарні шизонти);

▶ гістошизотропні засоби (впливають на тканинні шизонти):

▶ впливають на прееритроцитарні (первинні тканинні) форми;

▶ впливають на параеритроцитарні (вторинні тканинні) форми;

▶ гамонтотропні засоби (впливають на статеві форми).

Знання спрямованості дії протималярійних засобів має велике значення для їх ефективного застосування при лікуванні і профілактиці малярії.

## Гематошизотропні засоби

**Хінгамін** – похідна 4-амінохіноліну. Знайшов найширше застосування. **Механізм дії.** Препарат ущільнює оболонки лізосом плазмодіїв, що порушує переварення гемоглобіну, захоплюваного еритроцитарними формами малярійних паразитів. Він здатний також порушувати редуплікацію нуклеїнових кислот. Хінгамін перевершує всі інші протималярійні препарати. У невеликому ступені впливає на статеві клітини *P. vivax*. Хінгамін має також амебіцидну дію. Крім того, у нього є імунодепресивні і протиаритмічні властивості.

**Фармакокінетика.** Із ШКТ хінгамін всмоктується швидко і майже повністю. При цьому шляху введення  $C_{\max}$  – 1–2 години. Близько половини речовини вступає у зв'язок з білками плазми. У великих концентраціях хінгамін виявляється і в тканинах. Виділяється з організму повільно. Для зниження його концентрації в плазмі на 50 % потрібно близько 3 днів. Основний шлях виведення хінгаміну і його метаболітів – через нирки. Близько 70 % препарату виділяється в незміненому вигляді. Швидкість елімінації зростає в кислому середовищі і знижується при лужній реакції сечі.

**Показання до застосування.** Застосовують хінгамін при всіх видах малярії і для хіміопротілактики, а також при позакишковому амебіазі. Крім того, він ефективний (внаслідок імунодепресивних властивостей) при колагенозах (наприклад, при ревматизмі і ревматоїдному артриті). Призначають його також профілактично при порушеннях ритму серця і при амілоїдозі. Вводять хінгамін звичайно всередину, іноді – паренте-

рально. Лихоманка проходить через 24–48 годин, плазмодії зникають з крові через 48–72 години. Швидшу дію препарат проявляє при малярії, викликаній *P. vivax* і *P. ovale*, дещо сповільнену – при тропічній малярії.

**Резистентність.** Стійкість плазмодіїв до хінгаміну розвивається порівняно повільно.

**Протипоказання.** Хінгамін протипоказаний хворим із псоріазом, оскільки може спровокувати загострення захворювання. Його небажано призначати хворим із захворюваннями печінки, кровотворних органів, нирок, психозами і вагітним жінкам.

**Особливості застосування.** При тривалому застосуванні хінгаміну потрібен контроль за станом зору, функцією печінки і кровотворенням.

**Побічні ефекти.** При лікуванні малярії хінгамін переноситься добре. ПЕ виникають головним чином при тривалому його застосуванні у великих дозах (при лікуванні колагенозів). Вони проявляються у вигляді дерматиту, диспепсичних явищ, запаморочень. Важким ускладненням є порушення зору (включаючи ретинопатію). Рідко відзначаються лейкопенія, пригнічення функції печінки.

Аналогічними препаратами за фармакологічними властивостями і показаннями до застосування є галохін (циклохін), гідроксихлорохін (плаквеніл), амодіахін (камохін).

**Хлоридин** (піриметамін). Синтетичний препарат, похідна сполука діамінопіримідину.

**Механізм дії.** Є інгібітором дигідрофолатредуктази, відноситься до речовин, що порушують обмін дигідрофолієвої кислоти. Відрізняється вираженим депонуванням в тканинах (але меншим, ніж у хінгаміну) і тривалим ефектом.

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину, він добре всмоктується, тривало циркулює в крові (протягом 1 тижня після одноразового прийому) і швидко проникає в легені, печінку і селезінку. Виводиться хлоридин в основному нирками, повільно. Період його напівелімінації з крові складає близько 4 днів.

**Показання до застосування.** У зв'язку з повільним розвитком дії хлоридин застосовують в основному з метою особистої профілактики малярії. Комбінації хлоридину з сульфаніламидами (сульфадиметоксином, сульфадіазином і ін.) використовують для лікування гострих форм малярії, зокрема викликаних штамами *P. falciparum*, резистентними до хлорохіну.

Хлоридин застосовують також для профілактики і лікування токсоплазмозу і лейшманіозу.

**Резистентність.** Стьйкість малярійних плазмодіїв до даного препарату розвивається досить швидко.

**Противоказання.** Не можна призначати хлоридин хворим із захворюваннями крові і нирок, при вагітності.

**Побічні ефекти.** При використанні хлоридину можуть спостерігатися диспепсичні явища, головний біль, запаморочення, порушення функції печінки, біль в ділянці серця, мегалобластна анемія, лейкопенія, тератогенна дія.

Згубну дію на еритроцитарні шизонти має алкалоїд кори хінного дерева – **хінін**. Він має порівняно низьку протималярійну активність. Великою перевагою хініну є швидкий розвиток ефекту. Хінін характеризується значною токсичністю. При його застосуванні часто спостерігаються різноманітні ПЕ (запаморочення, порушення слуху і зору, пригнічення функції нирок, нудота, блювота, діарея, алергічні реакції).

Найбільший інтерес хінін представляє для купірування і лікування тропічної малярії, стійкої до хінгаміну, а також при множинній стійкості.

Як лікарські препарати використовують хініну сульфат, гідрохлорид і дигідрохлорид.

**Мефлохін.** Відноситься до групи похідних 4-хінолінметанолу. Аналогічно хініну він має гематошизотропну дію.

**Механізм дії.** Невідомий.

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину, він добре всмоктується з ШКТ, активно зв'язується з білками плазми. Мефлохін частково біотрансформується в печінці, виводиться з організму з сечею і калом. Препарат зазнає ентерогепатичної циркуляції. Характеризується великою тривалістю ефекту,  $T_{1/2} > 6$  (до 17) днів (для хініну  $T_{1/2} \sim 10$  годин).

**Показання до застосування.** Мефлохін ефективний при хлорохінорезистентних штамах *P. falciparum*. Він усуває не тільки напади малярії, але і ліквідує паразитемію, що забезпечує радикальне лікування малярії.

**Противоказання.** Мефлохін не рекомендують призначати хворим з печінковою і/або нирковою недостатністю.

**Побічні ефекти.** Характеризується подразливою дією. Менш токсичний, ніж хінін. Можливі диспепсичні явища, шкірний висип, головний біль, запаморочення, брадикардія. При використанні препарату у великих дозах можуть виникати неврологічні порушення, судоми.

Гематошизотропною активністю володіють також *сульфаніламід* і *сульфони*. Їх ефективність пов'язана із здатністю порушувати утилізацію

малярійним плазмодієм параамінобензойної кислоти.

З сульфаніламідів застосовують сульфазин, сульфапіридазин, сульфадиметоксин, сульфален, сульфадоксин. З групи сульфонів, відомих як протилепрозні засоби, при лікуванні і профілактиці малярії використовують в основному діафенілсульфон (дапсон).

**Дапсон. Механізм дії** пов'язаний з конкуренцією з параамінобензойною кислотою; подібно сульфаніламідам, препарат перешкоджає синтезу фолієвої кислоти.

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину, він добре всмоктується з ШКТ, більше 50 % прийнятої дози екскретується з сечею. Період напівелімінації з крові – близько 26 годин.

**Показання до застосування.** Дапсон має шизонтоцидну дію і його використовують у разі зараження резистентними штамми *Pl. falciparum*. Даний препарат часто комбінують з хлоридином.

**Побічні ефекти.** Загальна слабкість, пониження апетиту, нудота, блювота, запаморочення, головний біль, серцебиття.

Гематошизотропна активність сульфаніламідів і сульфонів відносно невелика. Дія їх розвивається повільно. Окремо ці препарати, як правило, не використовують. Їх призначають звичайно в поєднанні з іншими протималярійними засобами, наприклад, з хініном, інгібіторами дигідрофолатредуктази (хлоридином, триметопримом тощо).

Нерідко використовують комбіновані препарати, наприклад, фансидар (хлоридин + сульфадоксин).

При стійкості до хінгаміну іноді застосовують антибіотик тетрациклінового ряду – доксициклін.

## Гістошизотропні засоби

До препаратів, що пригнічують *прееритроцитарні форми плазмодіїв*, відноситься вже розглянутий хлоридин.

На *параеритроцитарні форми плазмодіїв* згубно впливає похідна сполука 8-амінохіноліну – примахін.

### Примахін

**Механізм дії.** Препарат порушує синтез нуклеїнових кислот і функцію мітохондрій плазмодія. Він діє також на статеві форми плазмодіїв (гамонтоцидна дія).

**Фармакокінетика.** Примахін призначають всередину, він легко абсорбується з ШКТ, у невеликих кількостях накопичується в тканинах.  $C_{max}$  досягається через 2 години. В організмі препарат швидко зазнає хімічних перетворень. Тривалість періоду його напівжиття коливається від 3 до 6 годин. Виділяється нирками, переважно у вигляді метаболітів (протягом 1-ї доби).

**Показання до застосування.** Примахін впливає на екзоеритроцитарні тканинні форми, а також чинить гамонтотропну дію відносно гамонтів усіх видів плазмодія.

Основним показанням до застосування є попередження віддалених рецидивів три-, чотириденної і тропічної малярії, а також розповсюдження малярії через переносника (внаслідок гамонтотропної дії). Крім того, його призначають для індивідуальної хіміопротифілактики в комбінації з хінгаміном, а також для громадської (загальної) хіміопротифілактики. Примахін можна поєднувати з іншими препаратами (одночасно і послідовно).

**Особливості застосування.** У осіб з певним видом генетичної ензимопатії (з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів) може настати гострий гемоліз і гемоглобінурія.

**Побічні ефекти.** Можливі диспепсичні явища, метгемоглобінурія, лейкопенія, іноді агранулоцитоз.

## Гамонтотропні засоби

Препарати, що впливають на статеві клітини, можуть чинити як гамонтоцидну (примахін), так і гамонтостатичну (хлоридин) дію. При дії гамонтоцидних засобів статеві клітини плазмодіїв гинуть в організмі людини. Гамонтостатичні засоби лише ушкоджують статеві клітини, внаслідок чого порушується процес спорогонії (на різних стадіях).

## Принципи використання протималярійних засобів

Протималярійні засоби застосовують з метою профілактики і лікування малярії.

Індивідуальна хіміопротифілактика має на увазі попередження розвитку малярії у здорової людини при перебуванні в небезпечному по захворюваності малярією районі. Ідеальний засіб повинен був би чинити спорозоїтоцидну дію. Проте таких препаратів немає, тому використовують речови-

ни, що впливають на прееритроцитарні (первинні тканинні) форми. З таких препаратів був відмічений хлоридин. Крім того, з метою (індивідуальної) хіміопротифілактики використовують гематошизотропні засоби хінгамін, мефлохін та інші, які попереджають настання нападів лихоманки.

Лікування малярії звичайно проводять за допомогою введення всередину гематошизотропних речовин, що впливають на еритроцитарні форми плазмодіїв (хінгамін тощо).

При лікуванні малярії, стійкої до хінгаміну й аналогічних препаратів, у багатьох випадках хороший ефект дає застосування хініну, хлоридину, сульфаніламідів і сульфонів.

Нерідко призначають комбінації протималярійних засобів з різним механізмом дії.

При малярії, що швидко розвивається, особливо при малярійній комі (ускладнення тропічної малярії), гематошизотропні речовини (наприклад, хінін, хінгамін) звичайно вводять парентерально у великих дозах.

Радикального ефекту лікування лише гематошизотропними засобами при три- і чотириденній малярії не дає, оскільки у зв'язку з розвитком параеритроцитарних форм можливі рецидиви захворювання. Тому з метою протифілактики віддалених рецидивів (міжсезонна, або передепідемічна хіміопротифілактика) необхідно додатково призначати препарати, що мають тропність до параеритроцитарних форм (примахін). Винятком є тропічна малярія, плазмодії якої не мають в циклі свого розвитку параеритроцитарних форм. Виходячи з цього, тропічну малярію можна радикально вилікувати одним хлоридином.

Основна задача громадської хіміопротифілактики (колективна епідемічна хіміопротифілактика) – попередження передачі малярії від хворої людини. З цією метою призначають гамонтотропні засоби (примахін, хлоридин). У цьому випадку в тілі комара не утворюються спорозоїти.

Таким чином, спектр протималярійної дії препаратів в значній мірі визначає показання до їх застосування.

## 4.2. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АМЕБІАЗУ

Збудником амебіазу, що має дуже широке розповсюдження в країнах з жарким кліматом, є *Entamoeba histolytica*, яка існує в двох формах: вегетативній і цистній. Переходу вегетативної форми в цистну сприяє анаеробна бактерійна флора (*Clostridium*). Потім відбувається ексциста-

## Основна спрямованість дії протиамебних засобів

Препарат	Засоби для лікування кишкового амебіазу			Амебіциди, вживані при позакишковому амебіазі
	діючі в просвіті кишечника	діючі в товщі слизової оболонки кишечника	пригнічуючі бактерійну флору кишечника	
Метронідазол	+	+		+
Еметину гідрохлорид		+		+
Хініофон	+			
Хінгамін				+
Тетрациклін			+	

ція цист і з'являються кишкові вегетативні форми (*forma minuta*), які звичайно перебувають у просвіті кишечника людини як нешкідливий коменсал. Такий стан можна вважати *безсимптомним амебіазом*. Паразит харчується залишками органічних речовин бактерійного походження, а не тканинами господаря. Під впливом бактерій (*Escherichia coli*) аеробів амеба стає патогенною. При цьому вегетативна форма росте, виділяє протеолітичний фермент, що розчиняє тканину, і перетворюється на тканинну або інвазивну форму (*forma magna*). Дана форма стає гематофагом, в її ендоплазмі з'являється велика кількість еритроцитів. Цей стан організму характеризують як *інвазивний амебіаз* (амебна дизентерія).

Як ускладнення амебної дизентерії може розвинутиися так званий *позакишковий амебіаз*. Розповсюджуючись з кишечника по системі ворітної вени, амеби можуть викликати гепатит і абсцеси печінки. Іноді відзначаються абсцеси легень та інших органів.

Залежно від локалізації збудника амебіазу потрібні ті чи інші протиамебні засоби. Вони можуть бути представлені такими основними групами:

- ▶ Амебіциди, ефективні при будь-якій локалізації патологічного процесу:
  - ▶ Метронідазол, тинідазол.
- ▶ Амебіциди прямої дії, ефективні переважно при локалізації амеб



- у просвіті кишечника:
- ▶ Хініофон.
  - ▶ Амебіциди непрямої дії, ефективні при локалізації амеб у просвіті і в стінці кишечника:
    - ▶ Тетрациклін.
  - ▶ Тканинні амебіциди, що діють на амеб у стінці кишечника і в печінці:
    - ▶ Еметину гідрохлорид.
  - ▶ Тканинні амебіциди, ефективні переважно при локалізації амеб у печінці:
    - ▶ Хінгамін.

Як зазначено в класифікації, універсальним засобом, ефективним при кишковому і позакишковому амебіазі, є метронідазол (див. вище). Найменш ефективний він відносно амеб, що знаходяться в просвіті кишечника. Тому при амебній дизентерії його зазвичай поєднують з хініофоном або йодохінолом. На цисти метронідазол не діє.

Велике значення для радикального лікування амебіазу, попередження рецидивів і реінфекції мають амебіциди, що активно впливають на амеб, які знаходяться в просвіті кишечника. Таку спрямованість дії має похідна 8-оксихіноліну – хініофон (табл. 4.2).

Хініофон всмоктується з ШКТ лише на 10–15 %, тому в кишечнику створюються високі концентрації речовини, необхідні для амебіцидної дії.

Препарат малотоксичний. Із ПЕ типова діарея. Можливий неврит зорового нерва.

Аналогічним хініофону за структурою спрямованості дії є йодохінол.

### **Еметин**

Досить широкого поширення при лікуванні амебіазу набув алкалоїд коріння іпекакуани (*Cephaelis ipecacuanha*) – еметин. Як лікарський препарат використовують еметину гідрохлорид.

**Механізм дії** пов'язаний з прямою дією на паразита. Еметин викликає дегенерацію ядер і ретикуляцію цитоплазми амеб за рахунок порушення перенесення амінокислот від транспортної РНК до рибосомного білка.

**Фармакокінетика.** Вводять його підшкірно або глибоко в м'яз (оскільки при прийомі всередину він викликає сильне подразнення слизової оболонки ШКТ). При цьому він добре абсорбується і надходить у кров, звідки проникає до різних органів і тканин. Понад усе він накопичується в печінці, з чим пов'язують його щонайвищу активність при амебному гепатиті.

Еметин в активній формі і в достатньо великому відсотку секретується в просвіт кишечника. Частина препарату видаляється з організму через нирки. При тривалому використанні еметин здатний накопичуватися, його істотну кількість рееструють у крові навіть через 40–60 днів після припинення лікування, що є основною причиною передозування і розвитку токсичних ефектів.

**Показання до застосування.** Діє еметин на амеб, локалізованих як позакишково (наприклад, в печінці, де речовина накопичується у високих концентраціях), так і в стінці кишечника. На амеб, що знаходяться в просвіті кишечника, препарат не впливає.

**Протипоказання.** При органічних захворюваннях серця і нирок препарат протипоказаний.

**Особливості застосування.** Під час лікування еметином обов'язковий періодичний контроль функцій серця, нирок і печінки.

**Побічні ефекти:**

- ▶ серцево-судинна система (тахікардія, серцеві аритмії, болі в ділянці серця, гіпотонія, міокардит і перикардит), ці розлади розвиваються у 25–50 % пацієнтів;
- ▶ нервово-м'язова система (м'язова слабкість, тремор, невралгія);
- ▶ можливі порушення з боку нирок і печінки;
- ▶ прийом препарату супроводжується сильною подразнюючою дією. Цей ефект спостерігають частіше при підшкірному введенні і рідше – при внутрішньом'язовому. На місці введення з'являються болючість, ригідність і атонія м'язів, можливе утворення абсцесів. Іноді розвиваються екзематозні ураження і навіть генералізована кропив'янка, що супроводжується свербінням.

У даний час з лікувальною метою, крім алкалоїду еметину, застосовують його напівсинтетичний аналог – дегідроеметин і комплексну сполуку еметину з вісмутом (20 %) і йодом (60 %). Вісмут і йод підсилюють антимікробну активність еметину. Еметину вісмут-йодид призначають тільки всередину.

З метою дії на амеби, локалізовані в печінці, з успіхом використовують хінгамін, який накопичується в тканині печінки у високих концентраціях.

Всі перераховані препарати відносяться до амебіцидів, що мають прямий вплив на збудника амебіазу. Разом з тим, при лікуванні кишкового амебіазу можна скористатися тетрацикліном. Необхідно відзначити, що антиамебна дія антибіотиків має два механізми. Перший пов'язаний з прямим амебоцидним ефектом. Другий механізм, що має найбільше значення, зобов'язаний непрямій дії препаратів і є результатом пригнічення

бактерійних коменсалів *E. histolytica* в кишечнику. Як відомо, амеба є анаеробом. Необхідні умови для її існування забезпечують бактерії, присутні в кишечнику. Вони створюють сприятливе для амеб середовище, продукуючи важливі для найпростіших метаболіти і вітаміни, поглинаючи кисень і викликаючи вторинне інфікування осередків ураження. За ефективністю при амебіазі тетрациклін поступається амебіцидам прямої дії. При лікуванні гострого амебіазу кишечника іноді застосовують мономіцин (вводять всередину).

У багатьох випадках при лікуванні амебіазу можна обмежитися застосуванням метронідазолу. Разом з тим, нерідко використовують комбінації речовин. Так, при амебній дизентерії доцільно поєднувати препарати, що діють у просвіті кишечника, в його стінці, а також оберігають печінку від потрапляння в неї амеб (наприклад, метронідазол + хініофон; еметину гідрохлорид + тетрациклін + хініофон).

### 4.3. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИХОМОНОЗУ

При трихомонозі, що викликається *Trichomonas vaginalis* (проявляється кольпітом і вульвовагінітом у жінок, уретритом у чоловіків), препаратом вибору є метронідазол.

Метронідазол – похідне нітроїмідазолу (див. відповідний розділ).

До групи нітроїмідазолів, крім метронідазолу, належить також тинідазол (фасижин). Він має високу ефективність при трихомонозі, амебіазі і лямбліозі. Крім того, має бактерицидну дію відносно ряду облигатних анаеробів. Добре всмоктується з ШКТ. При застосуванні тинідазолу в плазмі крові створюються вищі концентрації, ніж при застосуванні метронідазолу. Діє тинідазол триваліше останнього.

До препаратів, які використовують при трихомонозі, відноситься і трихомонацид – похідний амінохіноліну. Застосовують його всередину і місцево. Діє подразливо на слизові оболонки.

При трихомонозі ефективні також нітазол і фуразолідон.

### 4.4. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Збудником токсоплазмозу є *Toxoplasma gondii*. Існують різні форми захворювання, які супроводжуються ураженням лімфатичних вузлів, кишечника, легень та інших внутрішніх органів, очей, ЦНС. Зараження токсоплазмами може бути причиною передчасних пологів, мимовільних абортів, потворності. Основними препаратами, які застосовують при цьому захворюванні, є хлоридин і сульфаніламід.

Слід враховувати, що хлоридин, який пригнічує перехід дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, не слід призначати в першій половині вагітності (негативно впливає на плід). У цій ситуації з метою попередження інфікування плода використовують сульфаніламід.

При токсоплазмозі застосовують також пентамідин.

### 4.5. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАЛАНТИДІАЗУ

Збудником балантидіазу є інфузорія *Balantidium coli*, що уражує товсту кишку.

Лікування балантидіазу здійснюється в основному за допомогою мономіцину, тетрацикліну, хініфону (див. відповідні розділи).

## 4.6. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙШМАНІОЗІВ

Лейшманіоз – захворювання, що викликається найпростішими з роду *Leishmania*. Передається захворювання москітами. Розрізняють три основні форми лейшманіозу: вісцелярний, шкірний і слизово-шкірний.

Вибір препаратів залежить від форми захворювання:

1. Препарати для лікування вісцелярного лейшманіозу – препарати п'ятивалентної сурми (солі сурмін та ін.) і ароматичні діамідини (стильбамідин, пентамідин тощо).
2. Препарати для лікування шкірного і слизово-шкірного лейшманіозу – акрихін, препарати сурми (солі сурмін, ін.) і амфотерицин В.

**Солі сурмін.** Знайшов найбільше застосування в нашій країні при лікуванні вісцелярного лейшманіозу.

**Механізм дії.** В організмі людини він перетворюється на відповідну тривалентну похідну сполуку, яка і надає антипаразитарну дію за рахунок блокади тіолових груп ферментів.

**Фармакокінетика.** Вводять препарат парентерально. Підшкірні ін'єкції болючі, іноді утворюються інфільтрати, тому під шкіру вводять тільки при неможливості введення у вену (відсутність виражених поверхневих вен).

**Побічні ефекти.** Більшість хворих переносить його добре. Нудота, блювота, головний біль, алергійні реакції, агранулоцитоз. При передозуванні солі сурміну як його антидот може бути використаний унітіол.

**Ароматичні діамідини (пентамідин, стильбамідин).**

**Механізм дії.** Пов'язаний із здатністю з'єднуватися з нуклеїновими кислотами і викликати денатурацію нуклеопротеїдів. Крім того, ці речовини здатні інгібувати різні ензиматичні системи, що не мають відношення до обміну нуклеїнових кислот, і стимулювати продукцію антитіл в зараженому організмі.

**Фармакокінетика.** Ароматичні діамідини призначають внутрішньовенно. Їх розчини готують *ex tempore*, розводячи суху речовину в 5 % розчині глюкози або ізотонічному розчині натрію хлориду. Препарати швидко виходять з кровотоку. Так, вже через 2 години їх концентрація зменшується в 10–20 разів. Потрапивши в тканини, ароматичні діамідини міцно зв'язуються і залишаються там протягом декількох місяців.

**Показання до застосування.** Використовують з метою хіміопрофілактики або лікування гематолімфатичної стадії захворювання.

**Побічні ефекти.** Діамідини є активними лібераторами гістаміну, тому можуть розвинути депресорна реакція, запаморочення, головний біль, підвищення тону м'язової мускулатури, слинотеча, підвищення секреції соляної кислоти і шлункового соку. При швидкому внутрішньовенному введенні – колапс, компенсаторна тахікардія, набряк обличчя, судоми. Крім того, при призначенні цих препаратів можлива гіпоглікемія і можуть з'явитися ПЕ, типові для холіноміметиків, які пов'язані з інгібуванням холінергічних рецепторів.

### **Акрихін.**

**Механізм дії.** Порушує редуплікацію нуклеїнових кислот.

**Фармакокінетика.** Препарат призначають всередину після їди. Він добре всмоктується в ШКТ;  $C_{max}$  через 2–3 години і утримується на високому рівні протягом кількох годин.

Препарат тривало затримується в організмі, виводиться головним чином нирками, частково виділяється з жовчю, при цьому може повторно всмоктуватися у дванадцятипалій кишці (ентерогепатична рециркуляція).

**Побічні ефекти.** Прийом акрихіну супроводжується забарвленням шкіри і слизових оболонок у жовтий колір. Крім того, можуть спостерігатися такі прояви: "акрихінове сп'яніння" – рухове і мовне.

Із препаратів п'ятивалентної сурми при лейшманіозі застосовують також натрію стибоглюконат. Вводять його внутрішньом'язово і внутрішньовенно. З негативних ефектів можуть виникати блювота, порушення апетиту, брадикардія, гіпотензія, загруднинні болі.

Слід враховувати розвиток стійкості лейшманій до препаратів сурми.

Обидва препарати сурми ефективні і при шкірному лейшманіозі.

Місцеве лікування при шкірному лейшманіозі полягає в просоченні інфільтратів розчином акрихіну.

Для резорбтивної дії використовують антибіотик групи аміноглікозидів – мономіцин, що має високу протилейшманіозну активність. Разом з ефективністю при шкірному лейшманіозі він характеризується досить широким спектром антибактеріальної дії. Негативно впливає на нирки, іноді викликає неврит слухового нерва. Менш токсичний, ніж неоміцин. При цій формі лейшманіозу застосовують також метронідазол.

## 4.7. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИПАНОСОМОЗУ

Трипаносомози – це захворювання, що викликаються джгутиковими найпростішими сімейства *Trypanosomidae*. Збудниками трипаносомозу є *Trypanosoma gambiense* і *Trypanosoma rhodesiense*, що викликають сонну хворобу (африканський трипаносомоз), а також *Trypanosoma cruzi* (американський трипаносомоз), з якою пов'язана хвороба Чагаса. Розрізняють африканський і американський трипаносомоз.

У клініці африканського трипаносомозу розрізняють дві стадії захворювання: гематолімфатичну і гематоенцефалічну. Остання характеризується важкими порушеннями функцій ЦНС, зокрема для хвороби типова наростаюча сонливість.

Вибір препаратів для лікування залежить від стадії захворювання:

1. Препарат для лікування гематолімфатичної стадії: сурамін, ароматичні діамідини (пентамідин, стильбамідин, див. попередній розділ), органічні сполуки миш'яку (меларсопрол = арсобал).
2. Препарати для лікування гематоенцефалічної стадії: органічні сполуки миш'яку (див. вище).
3. Препарати для хіміопрофілактики трипаносомозу: ароматичні діамідини і сурамін.

Американський трипаносомоз (хвороба Чагаса) розповсюджується від людини до людини за допомогою так званого «поцілункового» клопа, оскільки, нападаючи на сплячих людей, він кусає їх переважно в губи. Зараз найефективнішим засобом лікування американського трипаносомозу є ніфуртимокс. Застосовують також примахін (див. *Протималярійні засоби*), антибіотик пуроміцин і ряд інших препаратів.

### Сурамін.

Препарат діє тільки *in vivo*, причому через певний латентний період.

**Механізм дії.** Повністю не з'ясований. Він є поліаніоном, тому здатний утворювати міцні комплекси з протеїнами, інгібуючи таким чином ряд ензиматичних систем.

**Фармакокінетика.** Сурамін призначають тільки парентерально. Порошок в ампулах розводять спеціальним розчином *ex tempore*. При внутрішньовенному введенні спочатку в крові виникає висока концентрація препарату. Проте рівень препарату в плазмі дуже швидко знижується протягом перших 4 годин після ін'єкції, в подальші кілька днів падіння концентрації йде менш інтенсивно. Низькі концентрації речовини в крові під-

тримуються впродовж тривалого періоду (близько трьох місяців), завдяки його міцним комплексам з білками плазми, особливо з альбумінами. Це створює можливість використовувати сурамін не тільки для лікування, але й для профілактики трипаносомозу. Препарат вводять 1 раз на тиждень. Велика полярна молекула сураміну майже не проникає в клітини, концентрація його в тканинах значно нижча, ніж у кровоносному руслі. Тому даний препарат не застосовують для лікування гематоенцефалічної стадії захворювання.

**Побічні ефекти.** Сурамін – малотоксична речовина (терапевтичний індекс 1 : 160).

Розрізняють два види ускладнень:

- ▶ побічні реакції негайного типу (0,1–0,3 %) – нудота, блювота, колапс, шок, втрата свідомості;
- ▶ побічні реакції, що розвиваються протягом 24 годин після введення препарату – папульозний висип, парестезії, фотофобія, слезотеча, набряк ока, болючість долонь рук і стоп ніг.

**Ніфуртимокс.** Похідне нітрофурану.

**Механізм дії.** Препарат має здатність утворювати хімічно реактивні радикали, які порушують обмінні процеси паразита. Збудник американського трипаносомозу зазнає нестачі каталази і глутатіонпероксидази, що робить його особливо чутливим до перекису водню.

**Фармакокінетика.** Ніфуртимокс призначають всередину, він добре всмоктується з ШКТ. Препарат майже повністю піддається біотрансформації при первинному проходженні через печінку, тому в системному кровотоку і в тканинах знаходять високі концентрації різних його метаболітів, проте їх роль у розвитку антитрипаносомної дії поки що не з'ясована.

**Побічні ефекти.** Застосування препарату може супроводжуватися дерматитом, анафілактичною реакцією, жовтяницею. Периферична нейропатія і розлади ШКТ зазвичай розвиваються при тривалому призначенні ніфуртимоксу. Діти значно краще переносять препарат, ніж дорослі пацієнти.



## 4.8. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЯМБЛІОЗУ

Збудником лямбліозу є *Giardia (lamblia) intestinalis*. За наявності лямблій у кишечнику спостерігається його дисфункція (дуоденіт, ентерит). Для лікування лямбліозу застосовують метронідазол, амінохінол (табл. 4.3). Амінохінол є похідним хіноліну. Він ефективний при лямбліозі, токсоплазмозі, шкірному лейшманіозі, а також при деяких колагенозах. У більшості випадків препарат переноситься добре. Може викликати диспепсичні порушення, головний біль, шум у вухах, алергійні реакції.

Таблиця 4.3

### Препарати для лікування лямбліозу

Назва	Середня терапевтична доза для дорослих; шлях введення	Форма випуску
Хінгамін – <i>Chingaminum</i>	Всередину, в/м і в/в 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г; ампули по 5 мл 5 % розчину
Хлоридин – <i>Chloridinum</i>	Всередину 0,01 г	Порошок: таблетки по 0,005 і 0,01 г
Хініну гідрохлорид – <i>Chinini hydrochloridum</i>	Всередину 0,25–0,5 г; підшкірно 1 г; в/в 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 і 0,05 г; ампули по 1 мл 50 % розчину
Примахін – <i>Primachinum</i>	Всередину 0,009 г	Таблетки по 0,003 і 0,009 г
Метронідазол – <i>Metronidazolom</i>	Всередину 0,25–0,5 г; інтравагінально 0,5 г	Таблетки по 0,25 і 0,5 г; супозиторії і таблетки вагінальні по 0,5 г
Хініофон – <i>Chiniofonum</i>	Всередину 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г
Еметину гідрохлорид – <i>Emetini hydrochloridum</i>	Підшкірно і в/м 0,015 г	Порошок; ампули по 1 мл 1 % розчину
Трихомонацид – <i>Trichomonacidum</i>	Всередину 0,1–0,15 г; інтравагінально 0,05 г	Таблетки і супозиторії вагінальні по 0,05 г
Мономіцин – <i>Monomycinum</i>	Всередину і в/м 0,25 г; місцево у вигляді 2–3 % мазі	Таблетки по 0,25 г; флакони по 0,25 і 0,5 г (розчиняють перед вживанням)
Солюсурмін – <i>Solusurminum</i>	В/в 0,05–0,075 г	Ампули по 10 мл 20 % розчину
Амінохінол – <i>Aminoquinolum</i>	Всередину 0,15 г	Порошок; таблетки по 0,025 і 0,05 г

## Розділ 5

# Протиглистні (антигельмінтні) засоби



Протипротозойні засоби

Протиглистні засоби

*Ч*астота зараження людей паразитичними черв'яками – глистами (гельмінтами) дуже велика. Захворювання (гельмінтози), що при цьому виникають, залежно від біологічних особливостей і локалізації збудника, в одних випадках перебігають без вираженої симптоматики, в інших стають причиною анемії, ураження печінки, легенів, очей, кровоносних судин.

За основною локалізацією гельмінтів в організмі людини розрізняють кишкові і позакишкові гельмінтози, збудниками яких можуть бути круглі черв'яки (нематоди), а також плоскі черв'яки – стрічкові (цестоди) і сисуні (трематоди).

За механізмом дії протиглистні засоби підрозділяють на ряд груп:

- 1) *клітинні отрути* (чотирихлористий етилен);
- 2) *засоби, що порушують функцію нервово-м'язової системи у круглих черв'яків* (пірантелу памоат, піперазин і його солі, дитразин, левамізол, нафтамон);
- 3) *засоби, що паралізують нервово-м'язову систему переважно у плоских черв'яків, руйнуючи їх покривні тканини* (празиквантел, фенасал, бітіонол);
- 4) *засоби, що діють переважно на енергетичні процеси гельмінтів* (аміноакрихін, пірвінію памоат, левамізол, мебендазол).

Лікування гельмінтозів полягає у звільненні організму від гельмінтів (так звана дегельмінтизація). Оскільки кожний з протиглистних засобів активний відносно певних гельмінтів, лікуванню гельмінтозу повинне передувати точне встановлення збудника захворювання.

Таблиця 5.1

## Основні препарати для лікування деяких кишкових гельмінтів

Гельмінтози (у дужках дані назви відповідних гельмінтів)	Препарат											
	Мебендазол	Пірантелу памоат	Альбендазол	Левамізол	Піперазину адипінат	Нафтамон	Пірвінію памоат	Празиквантел	Фенасал	Трихлорофен	Аміноакріхін	Чотирихлористий етилен
<i>Нематодози</i>												
Аскаридоз (аскариди)	+	+	+	+	+	+						
Ентеробіоз (гострики)	+	+	+		+		+					
Трихоцефальоз (власоглав)	+		+									
Анкілостомідоз (анкілостоми)	+	+	+	+		+						+
Стронгілоїдоз (кишкові вугриці)	+/-		+		+/-		+					
Трихостронгілоїдоз (трихостронгіліди)		+	+	+	+	+						
<i>Цестодози</i>												
Дифілоботріоз (широкий стьожак)								+	+	+	+	
Теніоз (озброєний ціп'як)								+		+		
Теніаринхоз (неозброєний ціп'як)								+	+	+	+	
Гіменолепідоз (карликовий ціп'як)								+	+	+	+	
<i>Трематодози</i>												
Метагонімоз (метагоніми)								+				+

## 5.1. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

Нематоди – це круглі черв'яки: аскариди, гострики, власоглав, вугриця кишкова, анкілостома, некатор. При нематодозі кишечника основними препаратами є мебендазол, пірантелу памоат, левамізол, дитиазанін.

### **Мебендазол**

**Механізм дії.** Похідний імідазолу, мебендазол пригнічує діяльність більшості круглих гельмінтів (особливо активний при трихоцефальозі, аскаридозі й ентеробіозі). Пригнічує утилізацію гельмінтами глюкози і паралізує їх. Згубно діє на яйця власоглава, аскарид і анкілостом.

**Фармакокінетика.** Всмоктується з кишечника погано (10%), проте у великих дозах може бути використаний для лікування позакишкових гельмінтозів – трихінозу й ехінококозу. Швидко метаболізується в печінці. Метаболіти виділяються в основному нирками протягом 24–48 годин. Переноситься препарат добре.

### **Протипоказання:**

- ▶ підвищена чутливість;
- ▶ у період вагітності (особливо в I триместрі) у зв'язку з підвищенням тону м'язової мускулатури матки препарат слід застосовувати тільки в тому випадку, якщо передбачуваний терапевтичний ефект перевищує можливий ризик;
- ▶ грудне вигодовування;
- ▶ вік до 1 року (призначають тільки в тому випадку, якщо на фоні глистяної інвазії значно погіршується процес травлення і сповільнюється фізичний розвиток).

**Особливості застосування.** При застосуванні мебендазолу не вимагається дотримання дієти, призначення послаблюючих засобів (якщо хворий не страждає закрепом).

**Взаємодії.** Одночасне призначення з циметидином може приводити до посилення ефекту мебендазолу за рахунок інгібування його метаболізму і підвищення концентрації в плазмі крові.

**Побічні ефекти.** Достатньо рідкісні. У разі масивної інвазії і швидкого видалення гельмінтів іноді відзначаються скороминущий біль в ділянці живота, диспепсичні явища; головний біль, запаморочення, слабкість, сонливість, алергійні реакції (шкірний висип, кропив'янка, ангіоневротич-

ний набряк).

Передозування проявляється нудотою, блювотою, діареєю, болем в животі. При застосуванні протягом довгого часу великих доз відзначалися випадки оборотних порушень функції печінки або розвитку гепатитів, нейтропенія. Специфічного антидоту немає. Рекомендується промивання шлунка, прийом активованого вугілля.

### **Альбендазол**

Бензимидазольна похідна сполука, представляє значний інтерес. Препарат має широкий спектр антигельмінтної дії. Він ефективний при лікуванні кишкових нематодозів, а також при ехінококозі (цистному й альвеолярному) і цистицеркозі. Активний відносно патогенних найпростіших.

**Механізм дії.** Блокує захоплення гельмінтами глюкози, що приводить до їх паралічу і загибелі. Згубно діє і на яйця аскарид, анкілостом і власогилава.

**Фармакокінетика.** Абсорбується в кишечнику слабо. Одночасний прийом жирної їжі в 5 разів збільшує всмоктування. Метаболізується в печінці (утворюються його сульфоксид та інші метаболіти).  $T_{1/2} = 8-9$  годин. Виділяються метаболіти в основному з жовчу, частково нирками.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість; період вагітності, період перед запланованою вагітністю.

**Особливості застосування.** Щоб уникнути випадкового застосування препарату в ранні терміни вагітності, жінкам дітородного віку лікування альбендазолом слід починати на 1-му тижні менструації або при негативному результаті тесту на вагітність. Пацієнтка слід попередити про необхідність застосування ефективних методів контрацепції під час лікування препаратом і протягом 1 місяця після його відміни.

Під час лікування слід контролювати активність печінкових ферментів, кількість лейкоцитів.

**Взаємодії.** Циметидин, празиквантел і дексаметазон збільшують рівень метаболітів альбендазолу в плазмі крові.

**Побічні ефекти.** При короточасному застосуванні (1–3 дні) ПЕ виражені в невеликій мірі і спостерігаються відносно рідко. Можуть відзначатися головний біль, діарея, болі в животі, запаморочення, безсоння і т.д. При тривалому прийомі (при лікуванні ехінококозу курс триває 3 міс.) можливі більш виражені і серйозні ускладнення (лейкопенія, панцитопенія, абдомінальні болі, алопеція, блювота, шкірні висипання, підвищення активності печінкових ферментів).

### **Пірантелу памоат**

**Механізм дії.** Впливає на багато круглих гельмінтів (табл. 5.1). Найчастіше застосовується при аскаридозі, ентеробіозі й анкілостомідозі. Порушує нервово-м'язову передачу, пригнічує холінестеразу і викликає у гельмінтів спастичний параліч. Діє як на статевозрілі, так і на статево-незрілі особини.

**Фармакокінетика.** Погано всмоктується з травного тракту (до 5%). Концентрації препарату в крові незначні. Велика частина виділяється в незміненому стані з калом.

**Протипоказання.** Порушення функції печінки.

**Особливості застосування.** При необхідності можна застосовувати в період вагітності.

**Взаємодії.** Не слід застосовувати одночасно з левамізолом (посилення токсичності останнього) та з піперазином, який проявляє стосовно пірантелу антагоністичну дію.

**Побічні ефекти.** Переноситься препарат добре. ПЕ спостерігаються рідко і виражені в невеликому ступені (зниження апетиту, головний біль, слабкість, нудота, діарея).

### **Левамізол**

Високоєфективний при аскаридозі. Дегельмінтизація зумовлена тим, що препарат паралізує гельмінтів. Пов'язано це з деполяризацією їх м'язів. Крім того, левамізол пригнічує фумаратредуктазу і таким шляхом порушує метаболізм гельмінтів. Одноразове введення левамізолу забезпечує дегельмінтизацію у 90–100 % пацієнтів незалежно від ступеня інфікування. У разі потреби лікування повторюють через тиждень. У звичайних дозах левамізол практично не викликає ПЕ.

Менш ефективний левамізол при анкілостомідозі і стронгілоїдозі. Анкілостоми виділяються в частково перевареному вигляді. Позитивна лікувальна дія описана і відносно таких позакишкових гельмінтозів, як філяріатоз (викликаний *Wuchereria bancrofti* і *Brugia malayi*), проте в цьому випадку левамізол помітно поступається дитразину.

### **Піперазин**

При аскаридозі й ентеробіозі досить широко застосовують піперазин і його солі (адипінат, гексагідрат). Найчастіше використовують піперазину адипінат. На нематод піперазин діє паралізуюче. Останнє перешкоджає їх активному просуванню по кишечнику, а також проникнен-

ню в жовчні ходи. Крім того, при цьому створюються сприятливі умови для виведення гельмінтів з кишечника. З огляду на те, що препарат не знищує аскарид, відсутня небезпека всмоктування біологічних токсичних продуктів їх розпаду. Всмоктується піперазин з кишечника добре. Препарат і продукти його перетворення виділяються переважно нирками.

Основне показання до застосування – аскаридоз. Ефективність його при цьому різновиді нематодозів дуже висока: дегельмінтизація досягає 90–100 % (у цьому плані препарат трохи поступається левамізолу). Крім того, піперазин з успіхом застосовують при лікуванні ентеробіозу (інвазія гостриками).

До протипоказань слід віднести органічні ураження ЦНС і нефрит. Піперазин є малотоксичним препаратом. Він добре переноситься хворими. ПЕ (диспепсичні явища, головний біль) відносно рідкі і скороминучі.

Активним препаратом цієї групи є також моночетвертинна амонієва сполука – **нафтамон**. У гельмінтів він викликає контрактуру м'язів, яка змінюється паралічем. Із ШКТ нафтамон всмоктується погано. Застосовують його в основному при лікуванні анкілостомідозу й аскаридозу. При аскаридозі він менш ефективний, ніж левамізол і піперазин. Препарат має легкий послаблюючий ефект.

При лікуванні стронгілоїдозу (інвазія кишковими вугрицями) і ентеробіозу з успіхом застосовують моночетвертинну амонієву сполуку – пірвінію памоат.

Цестоди – це плоскі членисті черв'яки: широкий стьожак, карликовий ціп'як, свинячий ціп'як, бичачий ціп'як.

Для боротьби з ними найчастіше застосовують празиквантел, фенасал і аміноакрихін.

### **Празиквантел**

За хімічною будовою може бути віднесений до похідних піразиноізохіноліну. Має широкий спектр антигельмінтної дії. Він високоефективний при кишкових цестодозах, а також при позакишкових трематодозах і цистицеркозі (табл 5.1). Статевозрілі особини чутливіші до препарату.

**Механізм дії.** Порушує обмін кальцію у гельмінтів, що приводить до порушення функції м'язів і паралічу. Крім того, пізніше виникають деструктивні зміни в клітинах гельмінтів, що дає можливість мікрофагам проника-



ти в гельмінти, і через декілька днів настає лізис останніх.

**Фармакокінетика.** Добре і швидко всмоктується при ентеральному введенні. Проникає в тканини, зокрема в ЦНС. Майже повністю метаболізується в печінці. Метаболіти виділяються в основному нирками.

**Особливості застосування.** Небажано призначати в перший триместр вагітності та під час годування грудьми.

**Побічна дія.** Переноситься препарат добре. ПЕ виражені в невеликому ступені (диспепсичні явища, кропив'янка, головний біль, запаморочення тощо).

### **Фенасал**

Фенасал пригнічує окислювальне фосфорилування у цестод і паралізує їх. Крім того, він знижує стійкість стрічкових гельмінтів до протеолітичних ферментів травного тракту, які руйнують цестоди.

Із ШКТ всмоктується лише незначна частина введеного препарату. Призначають фенасал всього 1 раз натщесерце (окрім гіменолепідозу, в цьому випадку проводять тривале лікування, що складається з трьох 7-денних циклів, з першою в 7 днів).

Препарат не рекомендується застосовувати при теніозі, збудником якого є озброєний (свинячий) ціп'як, оскільки при цьому може виникнути цистицеркоз. При переваренні члеників свинячого ціп'яка з них виходять зародки (онкосфери). Вони проникають через стінку кишечника і з потоком крові розносяться по різних тканинах і органах, де з них розвиваються цистицерки. Останні є однією з личинкових стадій свинячого ціп'яка.

Переноситься фенасал добре. Серйозних ПЕ не викликає. Іноді відзначаються диспепсичні явища.

При лікуванні цестодозів як резервний препарат іноді використовують аміноакрихін. Він менш токсичний, ніж близький за хімічною будовою акрихін. Щодо ефективності поступається фенасалу. Має подразнюючий ефект. У частини пацієнтів викликає нудоту, блювоту. При теніозі може провокувати розвиток цистицеркозу, тому при зараженні озброєним ціп'яком аміноакрихін не рекомендується.

В окремих випадках цистицеркозу може бути ефективний мебендазол.

При лікуванні кишкових цестодозів нерідко використовують комбінації вказаних засобів.

Таблиця 5.2.

## Основні препарати, які вживаються при позакишкових гельмінтозах

Гельмінтози (у дужках – локалізація гельмінтів)	Препарат								
	Івермектин	Дитразин	Мебендазол	Празиквантел	Антимоніт натрію тарtrat	Хлоксил	Бітінол	Еметину нітрохло- рид	Альбендазол
<i>Нематодози</i>									
Філяріатоз (підшкірна клітковина, тканини ока)	+	+							
Трихіноз (м'язи, кишечник)			+						
<i>Трематодози</i>									
Шистосомоз (кровоносні судини)				+	+				
Фасціольоз (печінка, жовчний міхур)						+	+		
Опісторхоз (печінка, підшлункова залоза)				+	+	+			
Клонорхоз (печінка, підшлункова залоза)				+	+	+			+
Парагоніmoz (легені, мозок, лімфатичні вузли та ін.)				+		+	+	+	
<i>Цестодози</i>									
Цистицеркоз (м'язи, мозок, тканини ока, ін.)			+/-	+					+
Ехінококоз (печінка, легені, мозок та інші тканини)			+						+

## 5.2. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЗАКИШКОВИХ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

*Трематоди* – це плоскі нечленисті позакишкові черв'яки: опісторхіс (двоустка котяча), клонорхіс, фасціола (двоустка печінкова).

У клінічній картині переважають симптоми ураження печінки і підшлункової залози, можуть бути алергійні реакції. Вибір препарату ґрунтується на копроовоскопічних дослідженнях.

Для боротьби з цими трематодами найчастіше застосовують хлоксил, празиквантел і чотирихлористий етилен (перхлоретилен). За клініко-фар-

макологічними параметрами хлоксил схожий на празиквантел, проте останній ефективніший і краще переноситься (див. нижче).

Протитрематодозні засоби викликають необоротний параліч мускулатури присосків гельмінтів. Необхідно відзначити, що препарати не впливають на незрілих паразитів, тому існує небезпека реінвазії.

Перхлоретилен ефективний також при анкілостомідозі. З кишечника всмоктується у незначному ступені. В період підготовки і проведення дегельмінтизації, а також 1–2 дні опісля дають їжу, багату вуглеводами (без жирів; протипоказані алкогольні напої). Після прийому препарату через 15–30 хвилин приймають сольове проносне.

З *позакишкових нематодозів* (див. табл. 5.2) найпоширенішими є різні філяріатиози (включаючи онхоцеркоз, при якому уражуються очі, часто аж до сліпоти).

### **Дитразин**

Відноситься до препаратів, що згубно діють на мікрофілярії. Застосовують всередину при ряді філяріатозів різної локалізації.

**Механізм дії.** Дорослі самки під впливом препарату втрачають здатність давати потомство або гинуть. Вважається, що засіб знижує здатність філярій протистояти фагоцитозу. Достатній терапевтичний ефект забезпечується тільки на ранніх стадіях захворювання.

**Фармакокінетика.** Він добре всмоктується з ШКТ.  $C_{max}$  накопичується через 3 години. Виділяється нирками у вигляді метаболітів і частково в незміненому вигляді протягом перших 2 діб.

**Побічні ефекти.** Головний біль, слабкість, нудота, блювота досить часті, але швидко проходять. Рідше – набряки, біль в суглобах. Можливо, частина з них пов'язана з руйнуванням філярій і дією продуктів їх розпаду.

Препарат **івермектин** також ефективний при даній патології. Він є напівсинтетичною макроциклічною лактоновою сполукою. Продукується актиноміцетами *Streptomyces avermitilis*. Викликає у круглих гельмінтів млявий параліч, пригнічуючи дію медіатора ГАМК. Пригнічує життєдіяльність філярій і стронгілоїдів. Найбільш ефективний при терапії онхоцеркозу, особливо при ураженні очей. ПЕ (лихоманка, сонливість, слабкість, запаморочення, головний біль, гіпотензія, бронхоспастичні й інші прояви) пов'язані як з несприятливою дією самого препарату, так і з масовою загибеллю мікрофілярій.

Відносно збудника трихінозу, що уражує м'язи і кишечник, деякий ефект дають похідні бензімідазолу (мебендазол).

*Позакишкові трематодози* викликають багато гельмінтів. Найчастіше зустрічаються шистосомози (більгарціози), при яких уражуються кровоносні судини і порушуються функції і структури різних органів: печінки, селезінки, кишечника, сечостатевого тракту й ін. Основним засобом лікування шистосомозів є празиквантел. Він ефективний і при ряді інших позакишкових трематодозів (див. табл. 5.2).

При шистосомозах застосовують також препарат сурми антимонілу натрію тартрат (винносурм'янонатрієва сіль). Вводять його внутрішньовенно (повільно). Препарат токсичний і часто викликає ПЕ. Найбільш серйозні порушення з боку серцево-судинної системи, стійка блювота, артрити, анафілактична реакція. Антимоніла натрію тартрат протипоказаний при захворюваннях печінки, серцевій недостатності, вагітності. При отруєнні препаратом як його антидот використовують унітіол.

Крім того, при лікуванні шистосомозів застосовують ніридазол, що вводиться всередину. Ефективним препаратом є хлоксил.

### **Хлоксил**

Його призначають всередину (після їди) при трематодозі, фасціольозі, опісторхозі і клонорхозі, що викликаються різними видами двоусток.

**Механізм дії.** Викликає деструкцію нуклеопротейдів у клітинах кишкового епітелію і паренхіми трематод печінки, пригнічує вуглеводний обмін. Препарат діє на м'язи гельмінтів (знерухомлює нематод).

**Особливості застосування.** За 1–2 дні до лікування і в період застосування хлоксилу (2 дні) обмежують прийом жирів і виключають алкогольні напої.

**Протипоказання.** Захворювання печінки, серцева недостатність, вагітність.

**Побічна дія.** Переноситься хлоксил, як правило, добре. Можуть виникати запаморочення, відчуття легкого сп'яніння, сонливість, болі в ділянці печінки (останнє усувається застосуванням спазмолітичних і жовчогінних засобів). Алергійні реакції, мабуть, пов'язані з дією продуктів розпаду гельмінтів.

При лікуванні фасціольозу найбільшою ефективністю володіють бітіонол і еметину гідрохлорид (вводять підшкірно).

При парагонімозі препаратом вибору є бітіонол (приймають всередину). Із ПЕ іноді спостерігається діарея.

Відносно фармакотерапії цестодозів, що мають позакишкову локалізацію, ситуація змінилася, оскільки з'явилися перші ефективні препарати. Так, при ехінококозі позитивний результат дає застосування вказаних вище імідазольних похідних альбендазолу і мебендазолу.



Антисептичні та дезінфікуючі засоби

## Розділ 6

# Антисептичні та дезінфікуючі засоби



Антисептичні та дезінфікуючі засоби



**З**начення антисептиків і дезінфікуючих засобів дуже велике. Їх використовують при лікуванні інфікованих ран, уражень мікроорганізмами шкірних покривів і слизових оболонок, для обробки води і їжі, для знезараження медичних інструментів, білизни і т.д.

Антисептики і дезінфікуючі засоби повинні володіти широким спектром дії відносно мікроорганізмів, найпростіших і грибів, характеризуватися малим латентним періодом дії, високою активністю, зокрема в присутності біологічних субстратів. Важливо, щоб препарати були хімічно стійкими і доступними з погляду їх виробництва і вартості.

Важливими вимогами до антисептиків є відсутність місцевої негативної (наприклад, подразливої) дії на тканини, мінімальна всмоктувальність з місця їх нанесення, відсутність алергійного впливу і низька токсичність.

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

Поширеним критерієм оцінки активності антисептиків є так званий **феноловий коефіцієнт** – співвідношення концентрацій фенолу і випробовуваного антисептика, в яких речовини мають однаковий протимікробний ефект.

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

За хімічною будовою дані препарати відносяться до таких груп:

- ▶ *детергенти* – церигель;
- ▶ *похідні нітрофурану* – фурацилін;
- ▶ *група фенолу і його похідних* – фенол чистий, резорцин, дьоготь березовий;
- ▶ *барвники* – діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат;
- ▶ *галогенвмісні сполуки* – хлоргексидин, хлорамін Б, розчин йоду спиртовий;

- ▶ *сполуки металів* – ртуті дихлорид, ртуті окисел жовтий, срібла нітрат, міді сульфат, цинку окис, цинку сульфат;
- ▶ *окислювачі* – розчин перекису водню, калію перманганат;
- ▶ *альдегіди і спирти* – розчин формальдегіду, спирт етиловий;
- ▶ *кислоти і луги* – кислота борна, розчин аміаку.

*Детергенти*, або катіонні мила, володіють миючими і антисептичними властивостями. Вони впливають на багато бактерій і гриби. Одним із таких препаратів є церигель. Він містить катіонний детергент – моночетвертинну амонієву сіль – ацетилпіридиній хлорид, а також полівінілбутираль і спирт етиловий. До цієї групи відноситься ірокал, який має виражену поверхневу активність. Він являє собою моночетвертинну амонієву сіль. Застосовують детергенти для обробки рук хірурга, стерилізації інструментів, апаратури; у звичайних концентраціях подразнення тканин вони не викликають.

Детергенти не можна поєднувати з аніонним милом, оскільки при цьому їх протимікробна активність падає. Дія детергентів знижується також у присутності органічних речовин.

Важливою групою антисептиків є *похідні нітрофурану*. До них відноситься фурацилін (нітрофурал, нітрофуразон). Нітрофурани володіють широким спектром дії. Вони згубно впливають на грампозитивні і грамнегативні бактерії, найпростіші.

Фурацилін застосовують головним чином зовнішньо для обробки ран, шкіри, слизових оболонок, для промивання серозних і суглобових порожнин. Переноситься фурацилін, як правило, добре. Іноді він викликає сенсibilізацію, дерматит.

*Група фенолу* і його похідних включає багато добре відомих антисептиків ароматичного ряду. До них відносяться оксибензоли (фенол чистий) і діоксибензоли (резорцин тощо). Фенол діє в основному на вегетативні форми бактерій і гриби. Розчини фенолу використовують для дезінфекції інструментів, предметів ужитку.

Слід враховувати, що токсичний фенол має високу ліпофільність, легко всмоктується з поверхні шкіри і слизових оболонок.

Резорцин за антисептичною дією поступається фенолу. У малих концентраціях резорцин має кератопластичну властивість, у великих – подразливу й кератолітичну. Використовують його при деяких шкірних захворюваннях (наприклад, при екземі, себорей і ін.), при кон'юнктивіті.

До складу дьогтю березового входять фенол і його похідні, смоли та інші сполуки. Одержують препарат при сухій перегонці березової кори.

Дьоготь березовий має протимікробний, кератопластичний, кератолітичний і подразнюючий ефект. Застосовують його при лікуванні ряду шкірних захворювань і корости.

Дьоготь березовий є однією зі складових частин лініменту бальзамічного за А. В. Вишневським (мазь Вишневського), який використовують при лікуванні ран, а також мазі Вількінсона, що призначається при корості і грибкових ураженнях шкіри.

До групи *барвників* відноситься ряд сполук різної хімічної будови. Найширше застосовується похідна сполука трифенілметану – діамантовий зелений. Іноді використовують похідну фенотіазину – метиленовий синій і похідну акридину – етакридину лактат.

Особливо чутливі до барвників грампозитивні коки.

**Діамантовий зелений** є високоактивним і відносно швидкодіючим антисептиком. У присутності білків ефективність його знижується. Застосовується зовнішньо, в основному при гнійних ураженнях шкіри (піодерміях).

**Метиленовий синій** (метилтіонію хлорид, метиленовий синій) поступається за активністю діамантовому зеленому. Застосовують його зовнішньо як антисептик, всередину – при інфекціях сечовивідних шляхів, а також внутрішньовенно – при отруєнні ціанідами. Ефективність в останньому випадку пояснюється тим, що метиленовий синій (у великих дозах) переводить гемоглобін у метгемоглобін, який вступає у зв'язок з ціанідами, утворюючи нетоксичний ціанметгемоглобін.

Етакридину лактат (риванол) забарвлений у жовтий колір. Активність у нього достатньо висока, але дія розвивається повільно. Застосовують його зовнішньо і для промивання інфікованих порожнин (плевра, очеревина), сечового міхура, матки.

*Галогенвмісні антисептики* представлені препаратами, що містять хлор і йод. Найактивніші антисептики, що містять елементарні галогени або вивільняють їх. Одним із препаратів, що відщеплюють хлор, є хлорамін Б, який має антисептичні і дезодоруючі властивості. Його застосовують для знезараження виділень хворих (наприклад, при черевному тифі, холері, туберкульозі й ін.), предметів ужитку, неметалічного інструментарію, а також для обробки рук та інфікованих ранових поверхонь.

До числа ефективних хлорвмісних антисептиків відноситься похідна сполука бігуаніду – хлоргексидин (хібітан). Він має антибактеріальну і фунгіцидну дію. Застосовується для обробки рук хірурга, операційного поля, ран, сечового міхура, а також для стерилізації інструментів. При обробці рук хірурга можливі сухість шкіри, дерматити.



До хлорвмісних препаратів відноситься також пантоцид, використовуваний для знезараження води.

Як антисептик широко використовується розчин йоду спиртовий, який характеризується також подразливою та відволікаючою дією.

Крім того, до препаратів, що містять елементарний йод, належить розчин Люголя (складається з 1 частини йоду, 2 частин калію йодиду і 17 частин води), який використовують для змазування слизової оболонки глотки і гортані при запальних процесах.

Значне число антисептиків представлено *сполуками (солями) металів*.

Механізм протимікробної дії солей металів у низьких концентраціях пов'язують з блокуванням сульфгідрильних груп ферментів мікроорганізмів. У великих концентраціях, залежно від характеру металу і кислотного залишку, концентрації солі, ступеня її дисоціації і розчинності, можуть виникати різні місцеві ефекти: в'язучий, подразнюючий, припікаючий (некротизуючий).

Місцева дія солей металів пов'язана з денатурацією білків. Альбумінати, що утворюються при цьому, можуть бути щільними і рихлими. У першому випадку на поверхні тканини утворюється плівка, тканина ущільнюється, запалення зменшується; ця картина типова для в'язучої дії. При глибшому проникненні речовини відбувається подразнення клітин і нервових закінчень. Крайнім проявом є припікаюча дія солей металів. Останнє виражене тим більше, чим більш розчинні альбумінати.

За розчинністю у воді та біологічних рідинах альбумінатів, що утворюються, метали можна розташувати в такий ряд: Pb, ... Al, Zn, Cu, Ag, ... Hg.

У солей свинцю найбільше виражена в'язуча дія (утворюють щільні альбумінати), у солей ртуті – припікаюча. Одночасно в цьому ряду від свинцю до ртуті наростає протимікробна активність.

Як антисептики найбільший інтерес представляють солі металів, розташованих у правій частині ряду, особливо ртуть і срібло.

Із солей ртуті в ролі антисептика застосовують такі препарати:

а) добре розчинний у воді ртуті дихлорид (сулема) –  $\text{HgCl}_2$ ;

б) нерозчинний у воді ртуті амідохлорид (ртуть осадова біла) –  $\text{HgNH}_2\text{Cl}$   
і ртуті окисел жовтий (ртуть осадова жовта) –  $\text{HgO}$ .

Добре розчинний і дисоціюючий ртуті дихлорид має високу протимікробну активність. Препарат застосовують для обробки шкіри рук, посуду, приміщень і т.д. Для дезінфекції металевих предметів він непридатний, оскільки викликає корозію металів. У присутності білків активність ртуті

дихлориду падає, тому для знезараження виділень хворих, що містять білкові компоненти, препарат не застосовують. Він має виражену подразнюючу дію, у зв'язку з чим для обробки шкіри рук може використовуватись лише епізодично. Слід також враховувати, що ртуті дихлорид дуже токсичний. Ускладнюючим моментом є здатність речовини проникати через шкіру і слизові оболонки.

Ртуті окисел жовтий найчастіше використовують при інфекційних ураженнях очей (при кон'юнктивіті, кератиті). Ртуті амідохлорид призначають зазвичай при шкірних захворюваннях типу піодермії.

Гостре отруєння ртутними сполуками, як правило, пов'язане з випадковим або навмисним прийомом всередину ртуті дихлориду. Воно проявляється болями у ділянці живота, блюванням, діареєю (результат припікаючої дії на слизову оболонку травного тракту), а також змінами з боку ЦНС (збудження, що змінюється пригніченням) і серцево-судинної системи (гостра недостатність серця, колапс). Через 2–4 дні наростає симптоматика, пов'язана з некротичними змінами з боку нирок ("сулемова нирка") і травного тракту (стоматит, виразковий коліт). Така локалізація уражень пояснюється тим, що основний шлях виведення ртутних сполук – через нирки, а також через товсту кишку і слинні залози.

Лікування гострого отруєння ртуті дихлоридом полягає насамперед у попередженні всмоктування препарату. З цією метою промивають шлунок, вводять у нього розчин антидоту ртутних сполук – унітіолу (містить сульфгідрильні групи, що зв'язують ртуть). Іноді вводять вугілля активоване, невеликі об'єми розчинів в'язучих речовин, молоко, яєчний білок. Промивання шлунка слід проводити з великою обережністю, оскільки ртуть дихлорид ушкоджує слизову оболонку стравоходу і шлунка. Потім призначають послаблюючі засоби, а також сифонові клізми з розчином унітіолу. Для інактивації препарату унітіол вводять внутрішньовенно. При легкій і середній тяжкості отруєння ефективний форсований діурез. При вираженому отруєнні, особливо при порушенні функції нирок, доводиться вдаватися до гемодіалізу і перитонеального діалізу, що проводиться на фоні внутрішньовенного введення унітіолу і тетацін-кальцію.

У разі хронічного отруєння ртутними препаратами (так званий *меркуріалізм*) уражуються слизова оболонка порожнини рота (стоматит), а також ЦНС, кровотворення й ін. Найчастіше це результат професійного отруєння, пов'язаного з роботою із ртутними препаратами. У зв'язку з цим першим і основним заходом є усунення джерела отруєння. Як антидоти використовують унітіол, а також тетацін-кальцій, натрію тіосульфат. Крім того, вжива-

ють заходів до прискорення виведення речовини з організму, проводять також симптоматичну терапію.

Із препаратів срібла використовують срібла нітрат (ляпіс;  $\text{AgNO}_3$ ), протаргол (срібла протеїнат) і коларгол (срібло колоїдне). Вони мають проти-мікробний, в'яжучий і протизапальний ефекти. Їх застосовують в офтальмології (при кон'юнктивіті, бленорей), для зрошування ран, промивання сечівника і сечового міхура. Крім того, срібла нітрат у високих концентраціях і в паличках застосовують зовнішньо як припікаючий засіб при ерозіях, виразках, надмірній грануляції, а також при трахомі.

Як антисептики і в'яжучі засоби в офтальмології застосовують також міді сульфат (мідний купорос;  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), цинку сульфат ( $\text{ZnSO}_4$ ). При трахомі використовують спеціальні очні олівці, що містять міді сульфат, калію нітрат, галун і камфору. Розчинні солі (мідь сульфат і цинку сульфат) можуть бути використані для спринцювання сечівника і сечового міхура.

До групи окислювачів належать перекис водню ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) і калію перманганат (калій марганцевокислий;  $\text{KMnO}_4$ ). Вони мають антисептичний і дезодоруючий ефекти. Принцип дії обох препаратів полягає у вивільненні кисню.

При нанесенні на тканини у присутності білків перекис водню під впливом каталаз розщеплюється з виділенням молекулярного кисню.

Проте окислювальна і, отже, протимікробна активність молекулярного кисню незначна. Більше значення має в даному випадку механічне очищення ран, виразок, порожнин, що пов'язано з виділенням пухирців кисню і утворенням піни. Перекис водню має також дезодоруючі властивості. Діє препарат короткочасно. Крім того, перекис водню сприяє зупинці кровотеч.

Калію перманганат у присутності органічних речовин відщеплює атомарний кисень.

Антисептична дія атомарного кисню виражена більшою мірою, ніж молекулярного. Він забезпечує протимікробний і дезодоруючий ефекти, а марганцю окисел ( $\text{MnO}_2$ ), що утворюється, – в'яжучий ефект. У великих концентраціях калію перманганат чинить подразнюючу і припікаючу дію.

Застосовують препарат в розчинах для полоскань, спринцювань, зрошування ран, обробки опікових поверхонь, промивання шлунка у разі отруєння морфіном, фосфором тощо.

До антисептиків відносяться також деякі сполуки з групи альдегідів і спиртів. Одним із представників альдегідів є розчин формальдегіду (формалін; містить 36,5–37,5 % формальдегіду –  $\text{HCHO}$ ). Він має сильні проти-мікробні і дезодоруючі властивості. Його застосовують як дезінфікуючий засіб, а також для обробки шкіри при пітливісті. Під впливом розчину фор-

Таблиця 6.1

## Препарати-антисептики

Назва	Середня концентрація; шлях введення	Форма випуску
Церигель – <i>Cerigelum</i>	Зовнішньо (для обробки рук) 3+4 г	Скляні флакони по 400 мл
Рокал – <i>Roccal</i>	Для обробки рук 0,1 % розчин (занурювати на 2 хв.); для обробки операційного поля 1 % розчин (протирати 2 хв.); для обробки інструментів 0,1–0,025 % розчин	У балонах різної місткості у вигляді 10 % і 1 % розчи- ну по 250 мл
Фурацилін – <i>Furacilinum</i>	Зовнішньо водний розчин 1 : 5000; спиртовий розчин 1 : 1500; 0,2 % мазь; всередину 0,1 г	Порошок; таблетки по 0,1 г (для прийому всередину); таблетки по 0,02 г (для приготування розчинів); 0,2 % мазь
Фенол чистий – <i>Phenolum purum</i>	Для дезінфекції 3–5 % розчин	Порошок
Резорцин – <i>Resorcinum</i>	Зовнішньо 2–5 % розчин (водний і спиртовий); 5–20 % мазь	Порошок
Дьоготь березо- вий – <i>Pix liquida Betulae</i>	Зовнішньо 10–30 % мазь і ліні- мент	
Діамантовий зелений – <i>Viride miens</i>	Зовнішньо 1–2 % водний і спирто- вий розчин	Порошок; 1 % і 2 % спир- товий розчин у флаконах по 10 мл
Метиленовий си- ній – <i>Methylenum coeruleum</i>	Зовнішньо 1–3 % спиртовий роз- чин; для промивання уретри і сечового міхура 0,02 % водний розчин; всередину 0,1 г; внутріш- ньовенно 50–100 мл 1 % розчину	Порошок; 1 % водний роз- чин; 1 % спиртовий роз- чин; ампули, що містять по 20 і 50 мл 1 % розчину метиленового синього в 25 % розчині глюкози ("Хромосмон")
Етакридину лак- тат – <i>Aethacridini lactas</i>	Для обробки ран 0,05–0,2 % роз- чин; у порожнини тіла 0,05–0,1 % розчин; зовнішньо 2,5 % при- сипки, 1 % мазь, 5–10 % паста, 0,1–0,2 % розчин	Порошок; таблетки по 0,01 г етакридину лактат і по 0,09 г кислоти борної; 0,1 % спиртовий розчин; 3 % мазь по 25 г

Назва	Середня концентрація; шлях введення	Форма випуску
Хлорамін Б – <i>Chloraminum B</i>	Зовнішньо для дезінфекції рук 0,25–0,5 % розчин; для промивання ран 1,5–2 % розчин; для дезінфекції неметалічних предметів 1–5 % розчин	Порошок
Хлоргексидин – <i>Chlorhexidinum</i>	Для обробки операційного поля 0,5 % водно-спиртовий розчин; для дезінфекції ран, опіків 0,5 % водний розчин; для дезінфекції рук 0,5 % спиртовий розчин або 1 % водний розчин	20 % водний розчин у флаконах по 0,5; 3 і 5 л
Розчин йоду спиртовий – <i>Solutio Iodi spirituosa</i>	Зовнішньо 5 % розчин	Склянки оранжевого скла по 10, 15 і 25 мл 5 % спиртового розчину; ампули по 1 мл 5 % розчину
Ртуті дихлорид – <i>Hydrargyri dichloridum</i>	Зовнішньо і для дезінфекції розчин 1 : 500–1 : 1000	Порошок; таблетки по 0,5 і 1 г для зовнішнього застосування (для приготування розчинів)
Ртуті окисел жовтий – <i>Hydrargyri oxidum flavum</i>	Зовнішньо і в кон'юнктивальний мішок 2 % мазь	Офіційна 2 % мазь
Срібла нітрат – <i>Argentum nitras</i>	Зовнішньо 2–10 % розчин, 1–2 % мазь; для змазування слизових оболонок 0,25–2 % розчин; рег се у вигляді паличок	Порошок
Міді сульфат – <i>Cupri sulfas</i>	У порожнину кон'юнктиви, для промивання уретри, піхви 0,25 % розчин	Порошок
Цинку окисел – <i>Zinci oxydum</i>	Зовнішньо 10–25 % присипка, мазь, паста, лінімент	Порошок; 10 % мазь і 25 % паста
Цинку сульфат – <i>Zinci sulfas</i>	У порожнину кон'юнктиви 1–2 краплі 0,1–0,5 % розчину; в оториноларингології 0,25–0,5 % розчин; у порожнину уретри і піхви 0,1–0,5 % розчин; всередину 0,1–0,3 г (як блювотне)	Порошок; очні краплі (0,25 і 0,5 % розчин цинку сульфату і 2 % розчин кислоти борної) у флаконах по 10 мл

Назва	Середня концентрація; шлях введення	Форма випуску
Розчин перекису водню – <i>Solutio Hydrogenii peroxydi diluta</i>	Зовнішньо	Офіційний 3 % розчин
Калію перманганат – <i>Kalii permanganas</i>	Зовнішньо для промивання ран 0,1–0,5 % розчин; зовнішньо при опіках 2–5 % розчин; для промивань і полоскань 0,01–0,1 % розчин	Порошок
Розчин формальдегіду – <i>Solutio Formaldehydi</i>	Зовнішньо 0,5–1 % розчин; для спринцювань розчин 1 : 2000 – 1 : 3000; для дезінфекції інструментів 0,5 % розчин	Офіційний 37 % розчин
Кислота борна – <i>Acidum boricum</i>	Зовнішньо 2–4 % розчин; 5–10 % мазь, присипка	Порошок; 0,5 %; 1 %; 2 % і 3 % спиртовий розчин у флаконах по 10 мл; 10 % розчин в гліцерині у флаконах по 25 мл
Розчин аміаку 10 % – <i>Solutio Ammonii caustici</i> 10 %	У хірургії для миття рук (25 мл на 5 мл теплої кип'яченої води)	Флакони по 10, 40, 100 мл

ДОДАТКИ



## Застосування антибіотиків у дітей

Середні добові дози  
(Державний формуляр України, 2015)

МНН	Внутрішнє застосування	Парентеральне застосування
<b>Пеніциліни</b>		
<b>Аксицилін</b>	добова доза препарату для дітей становить 30–60 мг/кг розділена на 2–3 прийоми; інфекції тяжкого перебігу – доза же бути збільшена: дітям – 60 мг/кг/добу, розділених на три прийоми	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Ампіцилін</b>	30–50 мг/кг 4 р/добу за 1 год до прийому їжі	в/в, в/м 50–100 мг/кг 4 р/добу; при менінгіті – 200–300 мг/кг
<b>Бензатин-бензилпеніцилін</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м одноразово 1,2 млн МО; для профілактики ревматичної гарячки – 600 тис – 1 млн МО 1 раз на місяць в/м
<b>Бензатин бензилпеніцилін</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м 50–100 МО/кг 4 р/добу; при менінгіті, ендокардиті – 200–500 МО/кг 6 р/добу
<b>Бензатинфеноксиметилпеніцилін</b>	добові дози 50 000–100 000 /кг 2–3 р/добу	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Біцилін-3</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м одноразово 1,2 млн МО
<b>Біцилін-5</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м одноразово 1,5 млн МО



МНН	Внутрішнє застосування	Парентеральне застосування
<b>Оксацилін</b>	40–60 мг/кг 3–4 р/добу за 1 год до прийому їжі	недоношеним дітям та новонародженим призначають по 6,25 мг/кг кожні 6 год; дітям з вагою тіла до 40 кг – по 12,5–25 мг/кг кожні 6 год
<b>Феноксиметилпеніцилін</b>	до 1 року добова доза 20–30 мг/кг, від 1 року до 6 років – 15–30 мг/кг, від 6 до 12 років – 10–20 мг/кг 3–4 р/добу	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Аксцилін/клавуланат</b>	Від 2-х місяців до 12 років або при вазі тіла менше 40 кг – 25/3,6 кг/добу – 45/6,4 кг/добу в 2 прийоми залежно від тяжкості інфекції; 90/6,4 мг/добу в 2 прийоми з 12-годинним інтервалом на протязі 10 днів (діти старше 3-х місяців, з масою тіла до 40 кг)	в/в струминно повільно 3–4 хв або в/в крапельно 30–40 хв; дозування для дітей з масою тіла до 40 кг залежить від маси тіла; мінімальний інтервал між введеннями – 4 год; діти до 3-х місяців – до 4 х кг – 25/5 мг/кг кожні 12 год; більше 4-х кг – до 25/5 мг/кг кожні 8 год; від 3-х місяців до 12 років – 25/5 мг/кг кожні 6–8 год залежно від тяжкості інфекції
<b>Цефалоспори</b>		
<b>Цефазолін</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м, в/в від 1 року 20–50 мг/кг на 3–4 р/добу, при тяжких інфекціях до 100 мг/кг/добу
<b>Цефадроксил</b>	25–50 мг/кг/день (при остеомиєліті і септичному артриті – 50 мг/кг/день) 2 р/добу або за один прийом (при фарингіті, тонзиліті та імпетиго).	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Цефалексин</b>	Вік молодше 3 років – протипоказаний; при масі тіла менше 40 кг добова доза 25–50 мг/кг в 4 прийоми, МПД – 0,1 мг/кг/добу; вік від 9 до 12 років та масі тіла більше 40 кг – по 1 г/добу	Спеціальних рекомендацій немає

<b>МНН</b>	<b>Внутрішнє застосування</b>	<b>Парентеральне застосування</b>
<b>Цефепім</b>		від 1 до 2 місяців – тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг 2–3 р/добу; діти від 2 місяців – 50 мг/кг 2 р/добу (при фебрильній нейтропенії та бактеріальному менінгіті)
<b>Цефіксим</b>	молодше 2 років 8 мг/кг/день 1–2 р/добу; 2–4 роки – 5 мл/день, 5–8 років – 10 мл/день, 9–12 років – 15 мл/день	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Цефоперазон</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м 50–100 мг/кг 2–3 р/добу
<b>Цефотаксим</b>	Спеціальних рекомендацій немає	з масою тіла до 50 кг 50–100 мг/кг 3–4 р/добу в/м або в/в; при тяжких інфекціях, в тому числі менінгіті, добову дозу подвоюють; для недоношених дітей МПД – не вище 50 мг/кг
<b>Цефподоксим</b>	старше 6 років 10 мг/кг (МПД – 400 мг) у 2 прийоми	
<b>Цефтазидим</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м, в/в добова доза 30-100 мг/кг 2–3 р/добу; при менінгіті – МПД 200 мг/кг/добу
<b>Цефтибутен</b>	9 мг/кг/добу (МПД – 400 мг/добу) в 1–2 прийоми до або після їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Цефтріаксон</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м недоношені діти добова доза 20–50 мг/кг маси тіла, для дітей від 2 тижнів до 12 років – 20–80 мг/кг 1 р/добу; лікування починати з дози 100 мг/кг (але не більше 4000 мг) 1 р/добу
<b>Цефуроксим</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м 50–100 мг/кг в 3 прийоми; при менінгіті – немовлята та діти: 150–250 мг/кг/добу в/в, розділені на 3 або 4 дози; новонароджені – МПД 100 мг/кг/добу в/в

МНН	Внутрішнє застосування	Парентеральне застосування
<b>Цефокситин</b>	для дітей молодше 2 років рекомендована доза становить 8 мг/кг/день на один прийом або розділити на 2 рівні дози, які приймають кожні 12 год; для дітей 2–4 років – 5 мл/день, 5–8 років – 10 мл/день, 9–12 років – 15 мл/день; для дітей з масою тіла більше 50 кг та старше 12 років рекомендованою є доза для дорослих	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Карбапенеми</b>		
<b>Іміпенем</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в 15–25 мг/кг в 3–4 прийоми
<b>Меропенем</b>	Спеціальних рекомендацій немає	від 3-х місяців до 12-ти років рекомендована доза – 10–20 мг/кг в 3 прийоми в/в
<b>Тетрацикліни</b>		
<b>Доксициклін</b>	старше 8 років з масою тіла до 45 кг – 4,4 мг/кг маси тіла у 1-2 прийоми в перший день лікування, в наступні дні – 2,2 мг/кг у 1–2 прийоми	старше 8 років з масою тіла до 45 кг 4,4 мг/кг маси тіла у 1–2 прийоми
<b>Тетрациклін</b>	старше 8 років 12,5–25 мг/кг у 2 прийоми	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Аміноглікозиди</b>		
<b>Амікацин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м 15–20 мг/кг в 1–2 введення; при менінгіті – 20–30 мг/кг в 3 прийоми
<b>Гентаміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в, в/м 3–5 мг/кг в 1–2 введення; при менінгіті – 7,5 мг/кг в 3 прийоми

<b>МНН</b>	<b>Внутрішнє застосування</b>	<b>Парентеральне застосування</b>
<b>Канаміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	дітям до 1 року при інфекціях нетуберкульозної етіології (у виняткових випадках) у середній добовій дозі 0,1 г; з 1 року до 5 років – 0,1–0,3 г; старшим 5 років – 0,3–0,5 г; МПД – 15 мг/кг, кратність введення – 2–3 р/добу курсом лікування – 5–7 днів; при туберкульозі – дітям – 15 мг/кг 1 р/добу
<b>Неоміцин</b>	недоношені діти – 7,5 мг/кг 2 р/добу; немовлятам вводиться навантажувальна доза 10 мг/кг, а потім по 7,5 мг/кг кожні 12 год	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Нетилміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м, в/в 4–7,5 мг/кг в 1–2 прийоми
<b>Стрептоміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м, в/в 15 мг/кг в 1 прийом; при туберкульозі – 20 мг/кг 2 рази на тиждень
<b>Тобраміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м, в/в 3–5 мг/кг в 1–2 прийоми; при менінгіті – 7,5 мг/кг в 3 прийоми
<b>Макроліди</b>		
<b>Азитроміцин</b>	3-денний курс: 10 мг/кг 1 р/добу або 5-денний курс: 10 мг/кг в перший день, а потім по 5 мг/кг	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Джозаміцин</b>	30–50 мг/кг в 3 прийоми за 1 год до їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Еритроміцин</b>	40–50 мг/кг в 3–4 прийоми	в/в 40–50 мг/кг в 3–4 прийоми
<b>Кларитроміцин</b>	старше 6 місяців: 5 мг/кг в 2 прийоми незалежно від їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Мідекаміцин</b>	30–50 мг/кг в 2–3 прийоми за 1 год до їжі	Спеціальних рекомендацій немає

<b>МНН</b>	<b>Внутрішнє застосування</b>	<b>Парентеральне застосування</b>
<b>Рокситроміцин</b>	5–8 мг/кг в 2 прийоми за 15 хв до прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Спіраміцин</b>	діти вагою більше 20 кг 1,5 млн на кожні 10 кг ваги тіла на добу в 2–3 прийоми; при менінгіті 75 000 2 р/добу протягом 5 днів	в/в протипоказаний дітям
<b>Лінкозаміди</b>		
<b>Кліндаміцин</b>	10–25 мг/кг в 3–4 прийоми незалежно від їжі	в/м, в/в 20–40 мг/кг в 3–4 прийоми
<b>Лінкоміцин</b>	30–60 мг/кг в 3–4 прийоми за 1 год до прийому їжі	в/м, в/в 10–20 мг/кг в 2 прийоми
<b>Глікопептиди</b>		
<b>Ванкоміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/в краплино старше 7 днів життя – початкова доза 15 мг/кг, потім по 10 мг/кг 2р/добу; до 1 місяця – 30 мг/кг у 3 прийоми; старше 1 місяця – 40 мг/кг у 4 прийоми
<b>Оксазолідинони</b>		
<b>Лінезолід</b>	10 мг/кг у 3 прийоми незалежно від прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Інші антибіотики</b>		
<b>Хлорамфенікол</b>	старше 1 року – 50–75 мг/кг у 4 прийоми незалежно від прийому їжі	в/в 50–75 мг/кг у 4 прийоми; при менінгіті – 75–100 мг/кг/добу
<b>Фосфоміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	дітям старше 5 років – добова доза для дітей 50–80 мг/кг маси тіла, розподілена на 2–3 введення.
<b>Тіамфенікол</b>	Спеціальних рекомендацій немає	дітям до 2 років – в/м по 125 мг 2 р/добу, 3–6 років – по 250 мг 2 р/добу, 7–12 років – по 250 мг 3 р/добу

МНН	Внутрішнє застосування	Парентеральне застосування
<b>Нітроїмідазоли</b>		
<b>Метронідазол</b>	Спеціальних рекомендацій немає	вік до 12 років 7,5 мг/кг 3 р/добу в/в повільно з швидкістю 5 мг/хв
<b>Тинідазол</b>	вік старше 3 років 50–75 мг/кг одноразово	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Орнідазол</b>	з масою тіла до 35 кг добова доза 20–40 мг/кг; при амебній дизентерії: діти вагою до 15 кг – 0,5 г один прийом, до 25 кг – 1 г на один прийом, до 35 кг – 1,5 г на один прийом; при лямбліозі: дітям з масою тіла менше 35 кг – одноразовий прийом дози 40 мг/кг маси тіла на добу	при в/в введенні добова доза – 20–30 мг/кг/добу
<b>Сульфаніаміди і триметоприм</b>		
<b>Котриксазол</b>	старше 2 місяців: 6–8 мг/добу** в 2 прийоми незалежно від прийому їжі; для профілактики пневцистної пневмонії – 10 мг/кг/добу в 2 прийоми по 3 дні кожен тиждень	віком старше 2 місяців: при тяжких інфекціях, включаючи пневцистну пневмонію, менінгіт – в/в 15–20 мг/кг* в 3–4 прийоми
<b>Сульфадимідин</b>	старше 2 місяців 100–200 мг/кг у 4–6 прийомів за 1 год до прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Хінолони</b>		
<b>Налідоксова кислота</b>	старше 3 місяців 55 мг/кг в 4 прийоми після прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Ципрофлоксацин</b>	по життєвих показаннях 10–15 мг/кг в 2 прийоми незалежно від прийому їжі; при легеневій формі сибірської виразки профілактика та лікування) – 15 мг/кг 2 р/добу незалежно від прийому їжі	по життєвих показаннях в/в 7,5–10 мг/кг/добу в 2 прийоми

<b>МНН</b>	<b>Внутрішнє застосування</b>	<b>Парентеральне застосування</b>
<b>Нітрофурани</b>		
<b>Нітрофурантоїн</b>	5–7 мг/кг в 4 прийоми під час або після прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Фуразолідон</b>	6–7 мг/кг/добу в 4 прийоми після прийому їжі	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Протитуберкульозні засоби</b>		
<b>Етамбутол</b>	15–25 мг/кг/добу в 1 прийом	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Етіонамід</b>	старше 14 років 15–20 мг/кг/добу в 1–3 прийоми	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Ізоніазид</b>	лікування 5–15 мг/кг/добу у 1–2 прийоми, МПД – 500 мг	в/м, в/в, інгаляційно, внутрішньокавернозно починаючи з підліткового віку (дози для дорослих)
<b>Капреоміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м 15-30 мг/кг/добу в 1 прийом
<b>Піразинамід</b>	20–40 мг/кг/добу в 1 прийом	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Протіонамід</b>	15–20 мг/кг/добу в 1–3 прийоми	Спеціальних рекомендацій немає
<b>Рифампіцин</b>	10–20 мг/кг/добу в 1–2 прийоми	в/в краплино 10–20 мг/кг/добу в 1 прийом
<b>Стрептоміцин</b>	Спеціальних рекомендацій немає	в/м 20 мг/кг/добу в 1 прийом
<b>Циклосерин</b>	10–20 мг/кг/ в 2 прийоми	Спеціальних рекомендацій немає

<b>Генерична назва / склад</b>	<b>Торгові назви</b>
<b>Ефлорнітин</b>	Орнідил
<b>ПРОТИГЕЛЬМІНТНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
<b>Албендазол</b>	Албенза, Есказол
<b>Бефеній гідронафтоат</b>	Нафтамон
<b>Діетилкарбамазин</b>	Баноцид, Дитразин, Хетразан
<b>Карбендацим</b>	Медамін
<b>Левамізол</b>	Декарис, Кетракс, Ергамізол
<b>Мебендазол</b>	Вермакар, Вермокс, Веро-Мебендазол
<b>Ніклозамід</b>	Йомесан, Фенасал
<b>Пірантел памоат</b>	Антимінт, Гельмінтокс, Немоцид, Пірантел, Комбантрин
<b>Пірвіній ембонат</b>	Пірвінум, Піркон
<b>Піперазин</b>	Антепар, Карудол, Піперазин
<b>Празиквантел</b>	Білтрицид, Цистицид
<b>Хлоксил</b>	Хлоксил



## Застосування антимікробних препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю

Найвідомішими і фактично загальноновизнаними є формули Кокрофта і Голта (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976). Для розрахунку кліренсу креатиніну за цими формулами необхідно знати тільки один біохімічний параметр – креатинін сироватки крові, визначення якого можливе в будь-якій лабораторії.

$$\text{для чоловіків: кліренс креатиніну} = \frac{[140 - \text{вік (років)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

$$\text{для жінок: кліренс креатиніну} = \frac{[140 - \text{вік (років)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

Дані формули застосовні для дорослих пацієнтів з будь-якою масою тіла (нормальна, понижена, надмірна), але *при ожирінні замість фактичної слід використовувати масу тіла, що мусить бути*. У повсякденній клінічній практиці іноді можна обходитися без розрахунку кліренсу креатиніну, використовуючи метод його орієнтовної оцінки (за Amsden G. W., Schentag J. J., 2000).

Для розрахунку кліренсу креатиніну у дітей використовується формула Шварца (Schwarz G. L. і співавт., 1976):

$$\text{кліренс креатиніну} = \frac{\text{довжина тіла (см)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,0113} \times k$$

де k – віковий коефіцієнт розрахунку:

- ▶ 0,33 – недоношені новонароджені до 2 років;
- ▶ 0,45 – доношені новонароджені до 2 років;
- ▶ 0,55 – діти 2–14 років;
- ▶ 0,55 – дівчатка старше 14 років;
- ▶ 0,70 – хлопчики старше 14 років.

Виходячи зі ступеня ниркової недостатності та її впливу на екскрецію ЛЗ, всі антимікробні препарати можна розділити на 3 групи:

- I. Препарати, які застосовуються у звичній дозі.
- II. Препарати, протипоказані при нирковій недостатності. Вони екскретуються з сечею в активній формі і характеризуються особливо вираженою кумуляцією при порушенні функції нирок.
- III. Препарати, режими дозування яких змінюються залежно від ступеня ниркової недостатності.

**Антимікробні препарати, які застосовуються  
при нирковій недостатності у звичайних дозах**

<b>Антибактеріальні препарати</b>	
Азитроміцин Бензатин бензилпеніцилін Бензилпеніцилін прокаїн Джозаміцин Доксициклін Кліндаміцин Лінезолід Метронідазол Мідекаміцин Мідекаміцину ацетат Оксацилін Орнідазол Пефлоксацин Рифампіцин	Рокситроміцин Спектиноміцин Спіраміцин Тинідазол Феноксиметилпеніцилін Фузидієва кислота Фуразолідон Хлорамфенікол Цефаклор Цефоперазон Цефтріаксон Еритроміцин
<b>Протитуберкульозні</b>	
Піразинамід	Рифабутин
<b>Противірибкові</b>	
Гризеофульвін Ітраконазол Кетоконазол	Леворин Ністатин
<b>Противпротозойні</b>	
Мефлохін Піриметамін	Хінін
<b>Протигельмінтні</b>	
Албендазол Левамізол	Мебендазол Празиквантел

## Антимікробні препарати, протипоказані при нирковій недостатності:

Нітрофурантоїн  
 Озельтамівір\*  
 Похідні 8-оксихіноліну  
 Сульфаніламіді і ко-тримоксазол\*  
 Тетрациклін  
 Нефторовані хінолони

**Дозування деяких інших антимікробних препаратів  
 при нирковій недостатності**  
 (за Kampf D., 2000; Gilbert D. N. і співавт., 2000; Bartlett J. B., 2000):

Препарат	Разова доза, г	Інтервал між введеннями, год. (دوزи)			
		Кліренс креатиніну, мл/хв.			
		> 80	80–50	50–10	< 10
<b>Пеніциліни</b>					
Азлоцилін	2,0–4,0	4–6	4–6	8	12
Амоксицилін	0,25–0,5	8	8	8–12	12–24
Амоксицилін/ клавуланат	0,25–0,5	8	8	12	12–24
Ампіцилін	0,5–2,0	4–6	4–6	8	12
Ампіцилін/ сульбактам	0,75–3,0	6–8	6–8	8–12	24
Бензилпеніцилін	1–4 млн. ЕД	4–6	4–6	4–6	4–6 (0,5– 2,0 млн. ОД)
Піперацилін	3,0–4,0	4–6	4–6	8	12
Піперацилін/ тазобактам	2,5–4,5	6–8	6–8	8	8–12
Тикарцилін/ клавуланат	3,2–5,2	6–8	6–8	8–12 (3,2 г)	12 (1,6 г)
<b>Пероральні цефалоспорины</b>					
Цефадроксил	0,5–1,0	12–24	12–24	12–24 (0,5 г)	36 (0,5 г)
Цефалексин	0,25–1,0	6	6	8–12	24–48
Цефіксим	0,4	24	24	24 (0,3 г)	48

Препарат	Разова доза, г	Інтервал між введеннями, год.(دوزи)			
		Кліренс креатиніну, мл/хв.			
		> 80	80–50	50–10	< 10
Цефтибутен	0,4	24	24	48	48–96 (0,2–0,4 г)
Цефуросксим аксетил	0,125–0,5	12	12	12	24 (0,25 г)
<b>Парентеральні цефалоспорины</b>					
Цефазолін	0,5–2,0	8	8	8–12 (0,5–1,0 г)	12–24 (0,5–1,0 г)
Цефепім	1,0–2,0	12	12	24	48
Цефоперазон/ сульбактам	1,0–2,0	12	12	12 (1,0 г)*	12 (0,5 г)**
Цефотаксим	0,5–2,0	8–12	8–12	12–24	24
Цефтазидим	1,0–2,0	8–12	8–12	12–24	24–48
Цефуросксим	0,75–1,5	8	8	8–12	24 (0,75 г)
<b>Монобактамы</b>					
Азтреонам	1,0–2,0	6	8–12	12–24	24
<b>Карбапенемы</b>					
Іміпенем	0,5–1,0	6–8	6–8 (0,5 г)	8–12 (0,5 г)	12 (0,5 г)
Меропенем	0,5–1,0	8	8	12	24
<b>Макроліди</b>					
Кларитроміцин	0,25–0,5	12	12	12–24	24
<b>Лінкозаміди</b>					
Лінкоміцин, всередину	0,5	6–8	6–8	8–12	12 (0,25)
Лінкоміцин, парентерально	0,6–1,2	12	12	12	12 (0,2–0,4)
<b>Фторхінолони</b>					
Левовфлоксацин, всередину	0,25–0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Левовфлоксацин, в/в	0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Ломефлоксацин	0,4	24	24	24 (0,2)	Немає даних
Моксифлоксацин	0,4	24	24	24***	Немає даних
Норфлоксацин	0,4	12	12	24	24
Офлоксацин	0,2–0,4	12	12	24	24 (0,1–0,2 г)

Препарат	Разова доза, г	Інтервал між введеннями, год.(дози)			
		Кліренс креатиніну, мл/хв.			
		> 80	80–50	50–10	< 10
Ципрофлоксацин всередину	0,25–0,75	12	12	12 (0,25 г)	24
Ципрофлоксацин в/в	0,2–0,4	12	12	12 (0,25 г)	24
<b>Глікопептиди</b>					
Ванкоміцин	1,0	12	12	24–96	4–7 діб
Тейкопланін	0,4	24	48	48	72
<b>Сульфаніламіді/триметоприм</b>					
Ко-тримоксазол****	2–5 мг/кг	6–12	18	24	Не застосовують
<b>Поліміксини</b>					
Поліміксин В	1,0–1,5 мг/кг				5 діб
<b>Протитуберкульозні препарати</b>					
Ізоніазид	0,3				24
Капреоміцин	1,0				72 (7,5 мг/кг)
Етамбутол	15–25 мг/кг				48 (15 мг/кг)
Етіонамід	0,5–1,0 г/доба у 1–3 прийоми				48 (5 мг/кг)
<b>Протигрибкові препарати</b>					
Амфотерицин В	0,03–0,07				24–36
Флуконазол	0,2–0,4				48 (0,2 г)
Флуцитозин	2,5				48 (2,0 г)
<b>Противірусні препарати</b>					
Цикловір	5–10 мг/кг				24 (5–7,5 мг/кг)
Валацикловір	1,0				24 (0,5 г)
Ганцикловір	5 мг/кг				24 (1,5 мг/кг)
Занамівір	0,01				Немає даних
Ламівудин	0,15				24 (0,025–0,05 г)

Препарат	Разова доза, г	Інтервал між введеннями, год.(دوزи)			
		Кліренс креатиніну, мл/хв.			
		> 80	80–50	50–10	< 10
Озельтамівір	0,075–0,15				Не застосовують
Ремантадин	0,1				24
Фамцикловір	0,5				48 (0,25 г)
Фоскарнет	60 мг/кг				24 (30 мг/кг)
Протипротозойні препарати					
Атовахон	0,5–0,75	12	12	12	Немає даних
Дапсон	0,05–0,1	24	24	24	Немає даних
Пентамідин	4 мг/кг	24	24	24–36	48
Хінакрин	0,1	8	8	Немає даних	Немає даних
Хлорохін	0,5	12–24	12–24	12–24	12–24 (0,25 г)

\* При кліренсі креатиніну 30–15 мл/хв.

\*\* При кліренсі креатиніну < 15 мл/хв.

\*\*\* Немає даних про застосування при кліренсі креатиніну < 30 мл/хв.

\*\*\*\* Ко-тримоксазол дозується за триметопримом (внутрішньовенне введення)

\* При кліренсі креатиніну < 10 мл/хв.

Як уже зазначалося вище, при призначенні аміноглікозидних антибіотиків (гентаміцин і ін.), що володіють потенційною ототоксичною і нефротоксичною дією, бажано проводити моніторинг концентрації цих препаратів у крові. Тому на зміну режиму дозування аміноглікозидів у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідно звернути особливу увагу.

### Дозування аміноглікозидів при нирковій недостатності (за Gilbert D.N. і співавт., 2000):

Препарат	T <sub>1/2</sub> (год) норма/НН*	Кліренс креатиніну, мл/хв.		
		< 50	10–20	> 10
Амікацин	1,4–2,3/17–150	60–90 % через 12 год.	30–70 % через 12–18 год.	20–30 % через 24–48 год.
Гентаміцин	2–3/20–60	60–90 % через 12 год.	30–70 % через 12 год.	20–30 % через 24–48 год.
Тобраміцин	2–3/20–60	60–90 % через 12 год.	30–70 % через 12 год.	20–30 % через 24–48 год.
Нетилміцин	2–3/35–72	50–90 % через 12 год.	20–60 % через 12 год.	10–20 % через 12 год.
Стрептоміцин	2–3/30–80	50 % через 24 год.	50 % через 24–72 год.	50 % через 72–96 год.

### При одноразовому введенні аміноглікозидів

Кліренс креатиніну, мл/хв.	> 80	60–80	40–60	30–40	20–30	10–20	< 10
Препарат	Одна доза кожні 24 год. мг/кг				Одна доза кожні 48 год., мг/кг		
Гентаміцин Тобраміцин	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0
Амікацин Стрептоміцин	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Нетилміцин	6,5	5,0	4,0	2,0	3,0	2,5	2,0

\* НН – ниркова недостатність.

## Застосування антимікробних препаратів при вагітності і грудному годуванні

Найбільш об'єктивними і загальновизнаними у світі орієнтирами, що визначають можливість застосування ЛЗ при вагітності, є рекомендації, розроблені адміністрацією США з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA – Food and Drug Administration). Згідно з ними, всі ЛЗ діляться на 5 категорій – А, В, С, D і X.

**А** – результати контрольованих клінічних досліджень свідчать про відсутність ризику несприятливої дії ЛЗ на плід у I триместрі вагітності, і відсутні дані про подібний ризик у подальших триместрах.

**В** – вивчення репродукції на тваринах не виявило несприятливої дії ЛЗ на плід, але контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося.

**С** – вивчення репродукції на тваринах виявило несприятливу дію ЛЗ на плід, але контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося. Проте потенційна користь застосування ЛЗ у вагітних може виправдати його використання, незважаючи на можливий ризик.

**D** – є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, одержані при проведенні досліджень або на практиці. Проте потенційна користь застосування ЛЗ у вагітних може виправдати його використання, незважаючи на можливий ризик.

**X** – випробування на тваринах або клінічні дослідження виявили порушення розвитку плода і/або є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, одержані при проведенні досліджень або на практиці. При цьому ризик, пов'язаний із застосуванням ЛЗ у вагітних, переважає над потенційною користю.

При призначенні будь-яких ЛЗ, включаючи антимікробні, слід враховувати термін вагітності і особливо ретельно вирішувати питання необхідності антимікробної хіміотерапії і вибору препаратів при термінах менше 5 місяців. У процесі застосування ЛЗ необхідно строго контролювати стан матері і плода.

За відсутності об'єктивної інформації, що підтверджує безпеку використання ЛЗ у вагітних і/або жінок, що годують грудьми, слід утриматися від їх призначення даним категоріям пацієнтів.



## Рекомендації щодо застосування антимікробних препаратів у вагітних і годуючих

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
<i>Антибактеріальні препарати</i>			
Пеніциліни	B	З обережністю	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини, кандидоз, шкірний висип
Цефалоспорины	B	З обережністю	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини, кандидоз, шкірний висип. Не вивчена безпека цефіксиму і цефтибутену
<i>Карбапенеми</i>			
Іміпенем	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь переважає над ризиком. Є дані про тератогенну дію у тварин.	Не рекомендується
Меропенем	B	У виняткових випадках, якщо потенційна користь переважає над ризиком	У виняткових випадках, якщо потенційна користь переважає над ризиком
<i>Монобактами</i>			
Азтреонам	B	З обережністю	З обережністю
<i>Макроліди</i>			
Азитроміцин	B	Можливе застосування при хламідійній інфекції у вагітних	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Джозаміцин Мідекаміцин Рокситроміцин	—	Не рекомендуються. Безпека не вивчена	Не рекомендуються. Джозаміцин і мідекаміцин проникають в грудне молоко у високих концентраціях
Кларитроміцин	C	Не рекомендується. Є дані про ембріотоксичну дію у тварин	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях
Спіраміцин	—	З обережністю	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях
Еритроміцин	B	З обережністю	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях
<i>Аміноглікозиди</i>			
Амікацин Канаміцин Нетилміцин Стрептоміцин Тобраміцин	D	Застосовуються за життєвими показаннями. Високий ризик ототоксичності	З обережністю. Проникають в грудне молоко в низьких концентраціях
Гентаміцин	C	Застосовується за життєвими показаннями	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях.
Неоміцин	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Тетрациклін	D	Не рекомендується. Накопичується в кістках і зубних зачатках плода, порушуючи їх мінералізацію. Високий ризик гепатотоксичності	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко. Можливе порушення розвитку зубних зачатків, лінійного росту кісток, фотосенсибілізація, вплив на кишкову мікрофлору, кандидоз
Хінолони	—	Не застосовуються	Не застосовуються. Налідиксова кислота проникає в грудне молоко у високих концентраціях. Можливий розвиток гемолітичної анемії з жовтяницею, підвищення внутрішньочерепного тиску

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Фторхінолони	C	Не рекомендуються. Високий ризик артротоксичності	Не рекомендуються. Проникають в грудне молоко. Високий ризик артротоксичності
<i>Глікопептиди</i>			
Ванкоміцин	C	Застосовується за життєвими показаннями. Є повідомлення про транзиторні порушення слуху у новонароджених	Застосовується за життєвими показаннями. Проникає в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини
Тейкопланін	—	Не рекомендується	Не рекомендується. Немає об'єктивних даних.
<i>Лінкозаміди</i>			
Лінкоміцин	—	Не рекомендується. Можлива кумуляція в печінці плода	Не рекомендується. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини
<i>Нітроїмідазоли</i>			
Метронідазол	B	Не рекомендується в I триместрі, в інших – з обережністю	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях, надає йому гіркий смак. Можлива анорексія, блювота, діарея у дитини
Тинідазол Орнідазол	—	Не рекомендуються в I триместрі, в інших – якщо потенційна користь переважає над ризиком	Не рекомендуються. Немає об'єктивних даних
<i>Нітрофурани</i>			
Нітрофурантоїн	B	З обережністю. Є повідомлення про розвиток гемолітичної анемії у новонароджених	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях. Можливий розвиток гемолітичної анемії

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Фуразидин	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Фуразолідон	—	З обережністю	З обережністю
<i>Сульфаніламід</i>	C	З обережністю. При призначенні в I триместрі можливі аномалії розвитку. При призначенні в пізні терміни вагітності – анемія, жовтяниця, втрата апетиту, блювота, ураження нирок. Сульфаніламід витісняють білірубін із зв'язку з альбумінами плазми. Незв'язаний білірубін проникає через плаценту і може приводити до енцефалопатії у плода	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива ядерна жовтяниця у грудних дітей. При дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – гемолітична анемія
Ко-тримоксазол	C	Не рекомендується. (див. Сульфаніламід). Триметоприм проникає через плаценту у високих концентраціях. Триметоприм – активний антагоніст фолієвої кислоти. Підвищується ризик природжених аномалій серцево-судинної системи, ЦНС, затримка росту плода	Не рекомендується. Див. Сульфаніламід. Триметоприм проникає в грудне молоко в низьких концентраціях
Поліміксини	B	З обережністю	З обережністю
<i>Препарати різних груп</i>			
Діоксидин	—	Не рекомендується. Ембріотоксична і мутагенна дія у тварин	Не рекомендується
Лінезолід	C	Не рекомендується	Не рекомендується
Нітроксолін	—	Не рекомендується	Не рекомендується

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Рифампіцин	C	З обережністю. Проникає через плаценту. Описані випадки несприятливої дії на плід. При призначенні на пізніх термінах можливі постнатальні кровотечі	З обережністю. Проникає в грудне молоко
Спектино-міцин	B	З обережністю. Рекомендований для лікування гонореї у вагітних при алергії на β-лактами	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко. При призначенні годуючим матерям небажаних реакцій у дітей не описано
Фосфоміцин трометамол	B	З обережністю	З обережністю
Фузидієва кислота	—	Призначається при крайній необхідності. Може витіснити білірубін із зв'язку з білками і вести до розвитку енцефалопатії у плода	Призначається при крайній необхідності. Проникає в грудне молоко
Хлорамфенікол	—	Не рекомендується. Можливий розвиток “сірого синдрому” або пригнічення кісткового мозку, особливо при призначенні на пізніх термінах вагітності	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко
<i>Протитуберкульозні препарати</i>			
Ізоніазид	C	З обережністю. Можлива подальша затримка психомоторного розвитку дитини, мієломенінгоцеле, гіпоспадія, геморагії (за рахунок гіповітамінозу К)	З обережністю. Проникає в грудне молоко. Можливий розвиток гепатиту і периферичного невриту у дитини

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Піразинамід Етамбутол	C	З обережністю. Даних про збільшення числа природжених аномалій немає	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Негативного впливу не виявлено
Протіонамід	—	З обережністю. Даних про збільшення числа природжених аномалій немає	З обережністю
Рифабутин	B	Не рекомендується	Не рекомендується
Етіонамід	—	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин.	З обережністю
Капреоміцин Циклосерин	C3	Не рекомендуються. Капреоміцин виявляє тератогенну дію у тварин	Не рекомендуються
ПАСК Тіоацетазон	—	Не рекомендуються	Не рекомендуються
<i>Противіробкові препарати</i>			
Амфотерицин В	B	З обережністю	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко
Гризеофульвін	—	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Ітраконазол	C	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко
Кетоконазол	C	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин	Не рекомендується
Ністатин	—	З обережністю. Несприятливих ефектів не описано.	З обережністю
Тербінафін	B	Системний прийом не рекомендується	Системний прийом не рекомендується. Проникає в грудне молоко

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Флуконазол	C	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин. Можливе порушення синтезу естрогену	З обережністю. Високі рівні в грудному молоці. Можливий вплив на кишкову флору дитини
Флуцитозин	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над можливим ризиком	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
<i>Противірусні препарати</i>			
Ацикловір	B	Системне застосування можливе, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Не використовувати для лікування і профілактики генітального герпесу	З обережністю. Проникає в грудне молоко
Валацикловір	B	Те ж	З обережністю. Проникає в грудне молоко
Ганцикловір	C	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин	Не рекомендується. Несприятлива дія на потомство у тварин. Грудне годування можливе через 3 доби після останньої дози
Інтерферон альфа	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Відмічене зростання числа мимовільних абортів у тварин	Не рекомендується
Ламівудин	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Тератогенна дія у тварин	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Проникає в грудне молоко
Рибавірин	X	Суворо протипоказаний. Ембріотоксична і тератогенна дія, аж до загибелі плода	Суворо протипоказаний

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Римантадин	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Ембріотоксична дія у тварин	З обережністю
Фамцикловір	B	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Фоскарнет	C	Не рекомендується. Тератогенна дія	Не рекомендується
<i>Протипротозойні препарати</i>			
Артемізинін	—	Не рекомендується в I триместрі, в інших – з обережністю. Неприятливих ефектів не описано	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Атовахон	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.
Дилоксанід Йодохінол Меларсопрол	—	Не рекомендуються	Не рекомендуються
Мефлохін	C	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко
Паромоміцин	—	З обережністю	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Пентамідин	C	Не рекомендується інгаляційне введення. Описані мимовільні аборти	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Піриметамін	C	З обережністю. Використовується при токсоплазмозі у вагітних. Тератогенна дія у тварин. Потенційний ризик порушення обміну фолієвої кислоти у плода	З обережністю



Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі
Піриметамін/ сульфадоксин	C	З обережністю. (див. піриметамін і сульфаніламід)	З обережністю. Див. піриметамін і сульфаніламід
Примахін	—	Не рекомендується. Потенційний ризик розвитку гемолітичної анемії у плода	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Прогуаніл	—	З обережністю. Несприятливих ефектів не описано	З обережністю
Сурамін	—	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується. Немає даних про безпеку
Хінакрин	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Хінін	X	Суворо протипоказаний. Тератогенна дія	Не рекомендується
Хлорохін	—	З обережністю. Може накопичуватися в сітківці ока плода, можлива ототоксичність	З обережністю. Проникає в грудне молоко
<i>Протигельмінтні препарати</i>			
Албендазол	C	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин	Не рекомендується
Діетилкарбамазин	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Карбендацим	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Левамізол	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Тератогенна дія	Не рекомендується
Мебендазол	C	Не рекомендується в I триместрі, в інших – якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується

<b>Препарати</b>	<b>Категорія FDA</b>	<b>Застосування при вагітності. Коментарі</b>	<b>Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі</b>
Ніклозамід	B	Не рекомендується в I триместрі, в інших – якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується
Піперазин	—	Не рекомендується в I триместрі, в інших – якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко
Пірантел памоат	—	Не рекомендується	Не рекомендується
Празиквантел	B	Застосування можливе, якщо потенційна користь превалює над ризиком	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко
Хлоксил	—	Не рекомендується	Не рекомендується

## Дозування антимікробних препаратів у новонароджених дітей

Препарат	Шлях введення	Разові дози (мг/кг) / інтервал між введенням				
		Маса тіла при народженні				
		< 1,2 кг		1,2–2,0 кг		> 2,0 кг
		0–4 тиж.	0–7 днів	>7 днів	0–7 днів	> 7 днів
<b>АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ</b>						
<i>Пеніциліни</i>						
Ампіцилін	В/в, в/м	25/12 год.	25/12 год.	25/6–8 год.	25/8 год.	25/6 год.
Бензилпеніцилін	В/в	25 тис. ОД/ 12 год.	25 тис. ОД/ 12 год.	25 тис. ОД/ 8 год.	25 тис. ОД/ 8 год.	25 тис. ОД/ 6 год.
Бензилпеніцилін прокаїн	В/м	50 тис. ОД/ 24 год.	50 тис. ОД/ 24 год.	50 тис. ОД/ 24 год.	50 тис. ОД/ 24 год.	50 тис. ОД/ 24 год.
Оксацилін	В/в, в/м	25/12год.	25/12год.	30/8год.	25/8год.	37,5/6 год.
<i>Цефалоспори́ни</i>						
Цефазолін	В/в, в/м	20/12 год.	20/12 год.	20/12 год.	20/12 год.	20/8 год.
Цефотаксим	В/в, в/м	50/12 год.	50/12 год.	50/8 год.	50/12 год.	50/8 год.
Цефтазидим	В/в, в/м	30–50/ 12 год.	30–50/ 8 год.	30–50/ 8 год.	30–50/ 8 год.	30–50/ 8 год.
<i>Карбапенеми</i>						
Іміпенем	В/в, в/м	25/18–24 год.	25/12 год.	25/8 год.	25/12 год.	25/8 год.
<i>Монобактами</i>						
Азтреонам	В/в, в/м	30/12 год	30/12 год.	30/8 год.	30/8 год.	30/6 год.
<i>Аміноглікози́ди</i>						

Препарат	Шлях введення	Разові дози (мг/кг) /інтервал між введенням				
		Маса тіла при народженні				
		< 1,2 кг		1,2–2,0 кг		> 2,0 кг
		0–4 тиж.	0–7 днів	>7 днів	0–7 днів	> 7 днів
Амікацин	В/в, в/м	7,5/18–24 год.	7,5/12–18 год.	7,5/8–12 год.	10/12 год.	10/8 год.
Гентаміцин	В/в, в/м	2,5/18–24 год.	2,5/12–18 год.	2,5/12–18 год.	2,5/12 год.	2,5/8 год.
Нетилміцин	В/в, в/м	2,5/18–24 год.	2,5/12 год.	2,5/8 год.	2,5/12 год.	2,5/8 год.
Стрептоміцин	В/м	10–15/12 год.	10–15/12 год.	10–15/12 год.	10–15/12 год.	10–15/12 год.
Тобраміцин	В/в, в/м	2–2,5/12 год.	2–2,5/12 год.	2–2,5/8 год.	2–2,5/12 год.	2–2,5/8 год.
<b>Макроліди</b>						
Еритроміцин	Вн	10/12 год.	10/12 год.	10/8 год.	10/12 год.	10/8 год.
<b>Глікопептиди</b>						
Ванкоміцин	В/в	15/18–36 год.	15/12–18 год.	15/8–12 год.	15/12 год.	15/8 год.
<b>Лінкозаміди</b>						
Кліндаміцин	В/в, в/м, вн	5/12 год.	5/12 год.	5/8 год.	5/8 год.	5/6 год.
<b>Нітроїмідазол</b>						
Метронідазол	В/в, вн	7,5/48 год.	7,5/24 год.	7,5/12 год.	7,5/12 год.	15/12 год.
<b>Препарати інших груп</b>						
Ко-тримоксазол 1	В/в, вн	5/48 год.	5/48 год.	5/24 год.	5/48 год.	5/24 год.
Хлорамфенікол	В/в, в/м, вн	25/24 год.	25/24 год.	25/24 год.	25/24 год.	25/12 год.
<b>ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ</b>						

Препарат	Шлях введення	Разові дози (мг/кг) / інтервал між введенням				
		Маса тіла при народженні				
		< 1,2 кг		1,2–2,0 кг		> 2,0 кг
		0–4 тиж.	0–7 днів	>7 днів	0–7 днів	> 7 днів
Ізоніазид	Вн	5/24 год.	5/24 год.	5/24 год.	5/24 год.	5/24 год.
Піразинамід	Вн	35/24 год.	35/24 год.	35/24 год.	35/24 год.	35/24 год.
<b>ПРОТИГРИБКОВІ</b>						
Амфотерицин В	В/в	0,25/24 год.	0,25/24 год.	0,25/24 год.	0,25/24 год.	0,25/24 год.
Амфотерицин В ліпосомальний	В/в	1–3/24 год.	1–3/24 год.	1–3/24 год.	1–3/24 год.	1–3/24 год.
Флуцитозин 2	В/в, вн	25/6 год.	25/6 год.	25–50/6 год.	25/6 год.	25–50/6 год.
<b>ПРОТИВІРУСНІ</b>						
Ацикловір	В/в	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.
Ганцикловір 3	В/в	5/12 год.	5/12 год.	5/12 год.	5/12 год.	5/12 год.
Інтерферон альфа	П/ш	3 млн. ОД/м <sup>2</sup> 3 рази в тиждень	3 млн. ОД/м <sup>2</sup> 3 рази в тиждень	3 млн. ОД/м <sup>2</sup> 3 рази в тиждень	3 млн. ОД/м <sup>2</sup> 3 рази в тиждень	3 млн. ОД/м <sup>2</sup> 3 рази в тиждень
Рибавірин	Інг.4	20/24 год.	20/24 год.	20/24 год.	20/24 год.	20/24 год.
<b>ПРОТИПАРАЗИТАРНІ</b>						
Прогуаніл	Вн	3/24 год.	3/24 год.	3/24 год.	3/24 год.	3/24 год.
Хінін 5	Вн	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.	10/8 год.

**Примітка:**

- <sup>1</sup> – за триметопримом
- <sup>2</sup> – бажано застосовувати під контролем концентрації в крові, при необхідності збільшувати інтервали між введеннями
- <sup>3</sup> – при дуже низькій масі тіла і нирковій недостатності інтервали між введеннями слід збільшити
- <sup>4</sup> – інгаляційно через небулайзер
- <sup>5</sup> – режим в/в введення (див. у розділі)

## Деякі фармакокінетичні особливості протиінфекційних лікарських засобів

Проникнення антимікробних препаратів через  
гематоенцефалічний бар'єр

Досягнення терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині		
при застосуванні у звичних дозах	при застосуванні в максимальних дозах	маловірогідно

Ацикловір Амантадин Ганцикловір Ізоніазид Ко-тримоксазол Метронідазол Піразинамід Протіонамід Рифабутин Рифампіцин Сульфаніламід Тинідазол Флуконазол Флуцитозин Хлорамфенікол Циклосерин Етіонамід	Азлоцилін Азтреонам Ампіцилін Ванкоміцин <sup>2</sup> Гатифлоксацин Доксициклін Іміпенем Карбеніцилін Клавуланова кислота Ламівудин Левовфлоксацин Лінезолід Меропенем Моксифлоксацин Оксацилін Офлоксацин Пеніцилін Пефлоксацин Піперацилін Сульбактам Тикарцилін Фосфоміцин Цефепім Цефокситин Цефотаксим Цефтазидим Цефтріаксон Ципрофлоксацин Етапенем Етамбутол	Азитроміцин Амікацин 1,2 Амфотерицин В Гентаміцин 1,2 Ітраконазол Канаміцин Кетоконазол Кларитроміцин Кліндаміцин Лінкоміцин Нетилміцин 1 Поліміксин Стрептоміцин Тейкопланін Тобраміцин 1,2 Фузидієва кислота Цефазолін Цефамандол Цефоперазон Цефуроксим Еритроміцин
---	---	--

**Примітка:** 1 – при введенні всієї добової дози в один прийом ступінь penetрації в ЦНС збільшується; 2 – для досягнення терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині потрібне додаткове інтратекальне введення препарату.

### Проникнення антимікробних препаратів у бронхіальний секрет

Препарат	Проникнення у бронхіальний секрет (%)	Препарат	Проникнення у бронхіальний секрет (%)
Азитроміцин*	100	Спарфлоксацин*	300
Азлоцилін***	80	Спіраміцин*	220
Амікацин**	18–50	Ко-тримоксазол*	18+140
Амоксицилін*	6–40	Тіамфенікол*	59

<b>Ампіцилін*</b>	3	<b>Тобраміцин**</b>	140–230
<b>Бакампіцилін*</b>	7	<b>Флероксацин*</b>	150
<b>Доксициклін*</b>	18	<b>Цефіксим*</b>	36
<b>Кларитроміцин*</b>	440	<b>Цефокситин***</b>	25
<b>Кліндаміцин*</b>	61	<b>Цефотаксим**</b>	24
<b>Клоксацилін*</b>	15	<b>Цефпіром***</b>	56
<b>Ломефлоксацин*</b>	190	<b>Цефрадин*</b>	15
<b>Мезлоцилін**</b>	10–57	<b>Цефуросим**</b>	18
<b>Мезлоцилін***</b>	7–8	<b>Цефтибутен*</b>	40
<b>Міноциклін*</b>	37	<b>Ципрофлоксацин*</b>	170
<b>Нетилміцин**</b>	22–36	<b>Еритроміцин*</b>	5–215
<b>Піперацилін***</b>	17–24	<b>Офлоксацин, пефлоксацин*</b>	50–100
<b>Рокситроміцин*</b>	24–102	<b>Цефтріаксон</b>	50
<b>Ролітетрациклін***</b>	71		
<b>Руффлоксацин*</b>	160		

**Примітка:**

\* всередину,

\*\* внутрішньом'язово,

\*\*\* внутрішньовенно.



**Рекомендації щодо призначення пероральних антимікробних засобів залежно від їди**

<b>За 1–2 години до їди</b>	<b>У час або після їди</b>	<b>У будь-який час</b>
Азитроміцин	Амантадин	Амоксицилін
Ампіцилін	Амоксицилін/клавуланат	Ацикловір
Ламівудин	Доксициклін	Валацикловір
Лінкоміцин	Ітраконазол	Гатифлоксацин
Норфлоксацин	Кетоконазол	Ізоніазид
Оксацилін	Ко-тримоксазол	Кларитроміцин
Рифампіцин	Метронідазол	Кліндаміцин
Рокситроміцин	Мідекаміцин ацетат	Левофлоксацин
Тетрациклін	Ністатин	Моксифлоксацин
Феноксиметилпеніцилін	Нітрофурантоїн	Озельтамівір
Ципрофлоксацин	Римантадин	Офлоксацин
Еритроміцин	Тинідазол	Пефлоксацин
	Триметроприм	Спіраміцин
	Флуцитозин	Фамцикловір
	Цефуроксим аксетил	Флуконазол
		Хлорамфенікол
		Цефаклор
		Цефалексин
		Цефіксим
		Етамбутол

## Алергійні реакції на антибіотики

Алергійні реакції, або реакції гіперчутливості на антибіотики, – це імунологічна відповідь на антибіотик або його метаболіти, що призводить до розвитку клінічно значущих небажаних явищ.

### Класифікація

Алергійні реакції поділяють за такими критеріями: механізм розвитку, час виникнення, клінічні прояви. За механізмом розвитку виділяють чотири типи реакцій: I – IgE-опосередковані (анафілактичні), II – цитотоксичні, III – імунокомплексні, IV – клітинно-опосередковані, або сповільнені. За часом розвитку виділяють реакції негайні (0–1 год), прискорені (1–72 год), пізні (> 72 год).

### Чинники ризику

**З боку антибіотика.** Тривале парентеральне застосування у високих дозах, часті повторні курси. Місцеве застосування призводить переважно до розвитку алергійних реакцій сповільненого типу, парентеральне – до анафілаксії.

Деякі препарати змінюють тяжкість лікарської алергії:  $\beta$ -блокатори підвищують вірогідність виникнення і вираженість анафілактичних реакцій, а також знижують ефективність адреналіну при їх усунуванні,  $H_1$ -блокатори і глюкокортикоїди можуть зменшувати тяжкість алергійних реакцій.

### Клінічні прояви

#### *Поліорганні ураження*

**Анафілаксія** – гостра, що розвивається протягом 5–30 хв. після застосування антибіотика, небезпечна для життя реакція, для якої характерні дифузна еритема, шкірне свербіння, кропив'янка, набряк Квінке, бронхоспазм, набряк гортані, гіпотензія, аритмії й ін. Найчастішою причиною розвитку анафілаксії є пеніцилін.

Ключовим моментом у терапії анафілактичних реакцій є раннє використання адреналіну (**але не норадреналіну!**)

*Ведення пацієнтів з анафілактичними реакціями*

1. Діагностувати анафілактичну реакцію.
2. Укласти пацієнта в положення з припіднятими нижніми кінцівками.
3. Моніторинг пульсу, АТ, ЧДР кожні 2–5 хв.
4. Ввести 0,1 % р-н адреналіну п/ш або в/м (останнім часом рекомендується використовувати тільки в/м введення адреналіну з огляду на його більшу безпеку й ефективність (BMJ, 1999; 319: 1–2). Доза для дорослих – 0,01 мл/кг (максимум 0,2–0,5 мл) кожні 10–15 хв., для дітей – 0,01 мл/кг.
5. Кисень (8–10 л/хв.) за допомогою носових катетерів; у пацієнтів з хронічним обструктивним бронхітом його концентрація повинна бути понижена.
6. Парентерально ввести  $H_1$ -блокатори, наприклад, 0,025–0,05 г дифенгідраміну (2,5–5 мл 1 % р-ну димедролу).
7. Якщо анафілаксія викликана в/м або п/ш ін'єкцією препарату, ввести 0,15–0,3 мл 0,1 % р-ну адреналіну в місце ін'єкції.
8. При гіпотензії або бронхоспазмі – транспортувати у ВРІТ.
9. При гіпотензії – ввести в/в сольові і колоїдні розчини, вазопресори (допамін).
10. Зняти бронхоспазм:  $\beta_2$ -агоністи, амінофілін (*еуфілін*) – 5–6 мг/кг (0,25 мл/кг 2,4 % р-ну) у вигляді 20-хвилинної в/в інфузії.
11. В/в гідрокортизону гемісукцинат – 5 мг/кг або преднізолон – 1 мг/кг. Введення можна повторювати через кожні 6 годин.
12. У пацієнтів, які до розвитку анафілаксії одержували  $\beta$ -блокатори, можлива резистентність до адреналіну. Їм показаний глюкагон 1 мг/кг в/в струменево. При необхідності – тривала інфузія глюкагону 1–5 мг/год.
13. У пацієнтів, що одержують  $\beta$ -блокатори, у разі неефективності адреналіну, глюкагону, інфузійної терапії можливе призначення ізопротеренолу: 1 мг, в/в інфузія, 0,1 мкг/кг/хв. Проте ізопротеренол може підсилити пригнічення скоротливості міокарда, викликаній  $\beta$ -блокаторами, спричинити розвиток аритмії та ішемії міокарда.

**Сироваткоподібний синдром.** Найчастіше сироваткоподібний синдром викликають  $\beta$ -лактами, сульфаніламидами і стрептоміцином. Цей синдром зазвичай розвивається на 7–21 добу від початку застосування антибіотика.

Якщо пацієнт одержував антибіотик раніше, перші прояви можуть виникнути через кілька годин. Клінічні прояви – лихоманка і нездужання (100 %), кропив'янка (90 %), артралгія (50–70 %), лімфоаденопатія, ураження внутрішніх органів (50 %).

Сироваткоподібний синдром часто усувається самостійно після відміни антибіотика, при необхідності застосовують короткі курси глюкокортикоїдів, а також здійснюють заходи, спрямовані на видалення імунних комплексів (плазмаферез, гемосорбція). При уртикарних висипаннях застосовують  $H_1$ - і  $H_2$ -блокатори.

**Медикаментозна лихоманка** – лихоманка, виникнення якої збігається за часом із застосуванням препарату і яка минає після його скасування, якщо немає інших причин, що пояснюють її виникнення. Медикаментозна лихоманка може бути єдиним проявом алергії, її найчастіше викликають  $\beta$ -лактами, сульфаніламід, стрептоміцин, ванкоміцин, хлорамфенікол. У госпіталізованих пацієнтів частота розвитку медикаментозної лихоманки сягає 10 %, однак має місце гіподіагностика цього синдрому. Як правило, така лихоманка розвивається на 6–8 добу від початку терапії і майже завжди закінчується через 48–72 години після відміни антибіотика. При повторному застосуванні препарату вона виникає значно швидше – протягом кількох годин. Лихоманка може доходити до 39,0–40,0°C, при цьому немає типової температурної кривої. Найбільш специфічний симптом – відносна брадикардія (невідповідність частоти серцевих скорочень вираженості лихоманки). Нерідко лікарська лихоманка супроводжується еозинофілією, лейкоцитозом, прискоренням ШОЕ, тромбоцитопенією, сверблячими висипаннями. Специфічної терапії не потрібно; необхідна негайна відміна антибіотика, що викликав лихоманку. ГКС використовуються при важких системних реакціях.

**Слизово-шкірні синдроми:** багатформна ексудативна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, або синдром Лайєла. Ці синдроми можуть перебігати як самостійно, так і шляхом переходу з легкої форми у важку. Найчастіше синдром Стівенса – Джонсона й токсичний епідермальний некроліз викликають сульфаніламід, у 12–20 разів рідше – цефалоспорини, фторхінолони, тетрацикліни, амінопеніциліни. Багатформна ексудативна еритема характеризується розвитком поліморфних еритематозних висипань, нерідко через 10–14 днів після початку застосування антибіотика. Висипка, зазвичай симетрична, локалізується на дистальних ділянках кінцівок, рідше має розповсюджений характер, представлена множинними округлими папулами (рідше – пухирцями), які

утворюють кільцеподібні висипання різних кольорів. Важкість стану й результат залежать від ураження внутрішніх органів. Летальність при багатобриформній ексудативній еритемі становить менше 1 %.

Для синдрому Стивенса – Джонсона характерне ураження слизових оболонок (90 %), кон'юнктиви (85 %), розвиток порожнинних елементів (пухирців, рідше – пухирів). Однак при цьому, на відміну від токсичного епідермального некролізу, відторгнення епідермісу відзначається не більше ніж на 10 % поверхні тіла. Лихоманка й грипоподібні симптоми часто на 1–3 доби передують ураженню шкіри й слизових. Втягнення в процес внутрішніх органів прогностично несприятливе, летальність становить 5–6 %.

Токсичний епідермальний некроліз – гостре захворювання, що характеризується лихоманкою, утворенням пухирів з відторгненням епідермісу більше ніж на 30 % поверхні тіла й ураженням внутрішніх органів. Він дає найвищу летальність – 30–40 %. Одним із ключових моментів у лікуванні важких шкірних синдромів є максимально швидка відміна антибіотика, відповідального за їхній розвиток. Надалі лікування носить патогенетичний характер (інфузійна терапія, обробка ранової поверхні). Рекомендується раннє призначення системних глюкокортикоїдів. Однак доцільність їх застосування остаточно не встановлена.

**Шкірні реакції** є типовими проявами алергії до антибіотиків і розвиваються в 1 % госпіталізованих пацієнтів. Найбільшу поширеність мають кропивниця і набряк Квінке, які найчастіше викликаються β-лактамами й сульфаніламидами. Прояви розвиваються протягом кількох годин після застосування препарату й досить швидко зникають після його відміни. Основу лікування становлять H<sub>1</sub>-блокатори. Якщо висипка не зникає, можливе додаткове призначення H<sub>2</sub>-блокаторів. Глюкокортикоїди використовують при небезпечних локалізаціях висипань (обличчя, шия) або при неефективності H<sub>1</sub>- і H<sub>2</sub>-блокаторів, при генералізованих формах.

**Контактний алергічний дерматит** – типовий прояв алергійних реакцій уповільненого типу при нанесенні антибіотиків на шкіру. Характерний розвиток еритеми, везикульозних і макулопапульозних висипань, свербіння або печіння, а у випадку хронічного перебігу – інфільтрації й ліхенізації шкіри в місцях контакту з антибіотиком. Сенсibiliзація зазвичай розвивається протягом 5–7 днів, але якщо препарати застосовувалися раніше, то контактний алергічний дерматит може розвинути через 24 години. Найчастішою причиною розвитку є неоміцин, що входить до складу багатьох мазей. Терапія полягає у відміні антибіотика й призначенні мазей із глюкокортикоїдами.

мальдегіду відбувається ущільнення епідермісу (у зв'язку з денатурацією білків), внаслідок чого потовиділення зменшується. Препарат має виражену подразливу дію.

До цієї ж групи може бути віднесено гексаметилентетрамін (уротропін). Його використовують іноді як антисептик при інфекції сечовивідних шляхів. Бактеріостатичний ефект гексаметилентетраміну пов'язаний з його розщеплюванням у кислому середовищі й утворенням формальдегіду (при необхідності зрушення реакції сечі в кислий бік можна скористатися амонію хлоридом). Призначають гексаметилентетрамін всередину і внутрішньовенно. У шлунку він частково руйнується. Із ПЕ слід мати на увазі можливість подразливої дії на нирки, що є підставою для його відміни.

Виражені протимікробні властивості має спирт етиловий. Його застосовують для дезінфекції інструментів, обробки рук хірурга, операційного поля. Протимікробна активність спирту етилового підвищується із збільшенням його концентрації. Проте для знезараження шкіри краще користуватися 70%-ним спиртом етиловим, який проникає в глибші шари епідермісу, ніж 95%-ний.

Як антисептик може бути використаний ряд кислот і лугів. Так, для промивання слизових оболонок і полоскання порожнини рота іноді призначають розчин кислоти борної ( $H_3BO_3$ ). Її можна застосовувати також нашкірно в мазях і присипках. Проте протимікробна активність кислоти борної низька.

До антисептиків з групи лугів відноситься розчин аміаку (нашатирний спирт;  $NH_4OH$ ; містить 9,5–10,5 % аміаку). Його 0,5 % розчин застосовують для обробки рук хірурга. Крім того, він може бути використаний інгаляційно для рефлекторної (з рецепторів верхніх дихальних шляхів) стимуляції центру дихання.

## Назви антимікробних лікарських засобів

Генерична назва / склад	Торгові назви
<b>ПЕНІЦИЛІНИ</b>	
<b>Азлоцилін</b>	Азлоциліну натрієва сіль, Секуропен
<b>Амоксицилін</b>	Амін, Амоксикар, Амоксилат, Амоксилат-250, Амоксон, Амотид, Атоксилін, Гоноформ, Грюнамокс, Данемокс, Куксацилін, Ospamox, Раноксил, Тайсил, Упсамокс, Флемоксин солютаб, Хіконцил, Е-мокс
<b>Амоксицилін/клавуланат</b>	Амоклавін, Амоксиклав, Аугментин, Клавоцин, Клавунат, Курам, Моксиклав
<b>Ампіцилін</b>	Ампік, Ампірекс, Ампіциліну натрієва сіль, Ампіциліну тригідрат, Амплітал, Зетсил, Декапен, Кампіцилін, Месцилін, Пенодил, Пентарцин, Пентрексил, Росцилін, Стандацилін, Упсампі, Епікоцилін
<b>Ампіцилін/оксацилін</b>	Ампіокс, Оксамп
<b>Ампіцилін/сульбактам (Сультаміцилін)</b>	Ампісид, Сулацилін, Уназин
<b>Бензатин бензилпеніцилін</b>	Біцилін-1, Ретарпен, Екстенцилін
<b>Бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін/бензилпеніцилін прокаїн</b>	Біцилін-3, Дицилін-3
<b>Бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін прокаїн</b>	Біцилін-5, Дицилін-5

Генерична назва / склад	Торгові назви
<b>Бензилпеніцилін</b>	Бензилпеніциліну натрієва сіль, Пеніцилін G натрієва сіль
<b>Бензилпеніцилін прокаїн</b>	Бензилпеніциліну новокаїнова сіль, Прокаїн Пеніцилін G3 Мега
<b>Карбеніцилін</b>	Карбеніциліну динатрієва сіль
<b>Оксацилін</b>	Оксациліну натрієва сіль, Простафлін
<b>Піперацилін</b>	Піперацилін, Піпракс, Піпрацил, Піцилін
<b>Піперацилін/тазобактам</b>	Тазоцин
<b>Тикарцилін/клавуланат</b>	Тиментин
<b>Феноксиметилпеніцилін</b>	V-Пеніцилін Словакофарма, Кліацил, Мегацилін кричав, Оспен, Оспен 750, Пеніцилін-Фау, Феноксиметилпеніцилін
<b>ЦЕФАЛОСПОРИНИ</b>	
<b>Цефадроксил</b>	Бідроксил, Дурацеф, Ібідроксил, Лайдроксил, Цедрокс, Цефрадур
<b>Цефазолін</b>	Анцеф, Атралцеф, Вулмізолін, Золфін, Интразолін, Іфізол, Кефзол, Лізолін, Оризолін, Прозолін, Рефлін, Тотацеф, Цезолін, Цефазолін, Цефазолін натрію, Цефазолін Нікомед, Цефамезин, Цефаприм, Цефзолін, Цефоприд, Цефазоліну натрієва сіль
<b>Цефаклор</b>	Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цек, Цеклор, Цеклор МА, Цефтор
<b>Цефалексин</b>	Апо-Цефалекс, Кефлекс, Клорцеф, Оспексин, Палітрекс, Піасан, Прилекс, Пролексин, Солексин, Споридекс, Торласпорин, Улекс, Фелексин, Цефадар, Цефаклен, Цефалексин
<b>Цефепім</b>	Максипім
<b>Цефіксим</b>	Цефспан
<b>Цефоперазон</b>	Дардум, Лоризон, Медоцеф, Цефобід
<b>Цефотаксим</b>	Байотакс, Интратаксим, Кефотекс, Клафоран, Клафотаксим, Ліфоран, Спірозин, Таксим, Талцеф, Халтекс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим, Цефотаксим натрієва сіль, Цефотам



Генерична назва / склад	Торгові назви
Цефтазидим	Амжецефт, Кефадим, Міроцеф, Тазицеф, Фортум, Цефазид
Цефтибутен	Цедекс
Цефтріаксон	Бетаспорина, Іфіцеф, Цефтріаксону натрієва сіль-КМП, Лендацин, Лонгацеф, Офрамас, Роцефін, Тороцеф, Форцеф, Цефаксон, Цефатрин, Цефтріабол, Цефтріаксону натрієва сіль
Цефуроксим	Аксетин, Зинацеф, Кетоцеф, Кефурокс, Мальтисеф, Суперо, Уцефаксим, Цефоген, Цефуроксим натрію
Цефуроксим аксетил	Зіннат
<b>КАРБАПЕНЕМИ</b>	
Іміпенем/циластатин	Примаксин, Тіenam
Меропенем	Меронем
<b>МОНОБАКТАМИ</b>	
Азтреонам	Азактам
<b>АМІНОГЛІКОЗИДИ</b>	
Амікацин	Амікацин, Амікацину сульфат, Амікін, Амікозит, Аміцин, Лікацин, Мікацин, Селеміцин, Фарциклін, Хемацин
Гентаміцин	Амгент, Гараміцин, Гентамісин, Гентаміцин, Гентаміцин К, Гентаміцин сульфат, Гентина, Генцин
Канаміцин	Канаміцину моносульфат, Канаміцину сульфат
Неоміцин	Неоміцину сульфат
Нетилміцин	Нетроміцин
Стрептоміцин	Стрептоміцин, Стрептоміцину сульфат, Стрептоміцин-хлоркальцієвий комплекс
Тобраміцин	Бруламіцин, Небцин, Тобраміцину сульфат, Тобрацин-АДС
<b>ХІНОЛОНИ/ФТОРХІНОЛОНИ</b>	
Налідиксова кислота	Невіграмон, Неграм
Оксолінова кислота	Грамурин, Діюксацин
Піпемідова кислота	Палін, Пімідель, Піпегал, Уропімід, Уротрактин

Генерична назва / склад	Торгові назви
<b>Левофлоксацин</b>	Леваквін, Таванік
<b>Ломефлоксацин</b>	Ломфлоркс, Максаквін
<b>Моксифлоксацин</b>	Авелокс
<b>Норфлоксацин</b>	Анквін, Бактінон, Гіраблок, Квінолокс, Локсон 400, Негафлоркс, Ноліцин, Норбактінон, Норилет, Нормакс, Нороксін, Норфлорксацин, Ренор, Софазін, Спектрама, Ютибід
<b>Офлоксацин</b>	Глауфос, Заноцин, Кірол, Офлін, Офло, Офлорксін 200, Таривід, Уросін
<b>Пефлорксацин</b>	Абактал, Пелоркс-400, Перті, Перфлоркс, Пефлацин, Пефлацине, Пефлорбід, Пефлорксацин, Пефлорксацину мезилат, Юнікпеф
<b>Ципрофлоксацин</b>	Квінтор, Таціп, Цепрова, Цефобак, Циплоркс, Ципринол, Ципробай, Ципробід, Ципровін 250, Ципролет, Ципрофлорксацину гідрохлорид, Ципроцинал, Цифлорксинал, Цифран
<b>МАКРОЛІДИ</b>	
<b>Азитроміцин</b>	Азіворк, Азитроміцин, Азитроцин, Зимакс, Зитромакс, Сумамед
<b>Джозаміцин</b>	Вільпрафен
<b>Кларитроміцин</b>	Клацид, Клацид СР, Криксан, Фромлід
<b>Мідекаміцин, Мідекаміцину ацетат</b>	Макропен
<b>Рокситроміцин</b>	БД-РОКС, Роксид, Роксид, Роксимізан, Рокситем, Рулід
<b>Спіраміцин</b>	Роваміцин
<b>Еритроміцин</b>	Грюнаміцин, Ілорзон, Еритроміцин, Еритроміцин 250, Еритроміцин стеарат, Еритроміцину фосфат, Ерміцед
<b>ТЕТРАЦИКЛІНИ</b>	
<b>Доксициклін</b>	Апо-Доксі, Бассадо, Вібраміцин, Довіцин, Доксал, Доксидене, Доксидене М, Доксилан, Доксициклін, Доксицикліну гідрохлорид, Доксицикліну гіклат, Докст, моноклін, Ново-Доксилін, Тетрадокс, Етидоксін, Юнідокс Солютаб

Генерична назва / склад	Торгові назви
Тетрациклін	Тетрациклін, Тетрациклін-Тева, Тетрацикліну гідрохлорид
<b>ЛІНКОЗАМІДИ</b>	
Кліндаміцин	Далацин, Далацин Т, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Кліміцин, Кліндаміцин, Кліндафер
Лінкоміцин	Лінкоміцин-КМП, Лінкоміцину гідрохлорид, Лінкоцин, Медогліцин, Нелорен
<b>ГЛІКОПЕПТИДИ</b>	
Ванкоміцин	Ванколед, Ванкоміцин, Ванкоцин, Ванміксан, Едицин
Тейкопланін	Таргоцид
<b>ПОЛІМІКСИНИ</b>	
Поліміксин В	Поліміксину В сульфат
Поліміксин М	Поліміксину М сульфат
<b>СУЛЬФАНІЛАМІДИ</b>	
Сульфагуанідин	Сульгін
Сульфадіазин	Сульфазин
Сульфадиметоксин	Сульфадиметоксин, Сульфадиметоксин-Дарниця
Сульфадимідин	Сульфадимезин
Сульфакарбамід	Уросульфан
Сульфален	Сульфален, Сульфален-меглюмін
“Сульфаніламід”	Стрептоцид
Фталілсульфатіазол	Фталазол
<b>КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ З ТРИМЕТОПРИМОМ</b>	
Сульфаметоксазол/триметоприм	Апо-Сульфатрим, Бактрим, Бактрим Форте, Берлоцид 240, Берлоцид 480, Берлоцид 960, Бікотрим, Бісептол, Бісутрим, Ген-Ультразол, Гросептол, Дуо-Септол, Ко-Тримоксазол, Ко-Тримоксазол-480, Котримоксазол, Котрифарм 480, Ново-Тримел, Ориприм, Ранкотрим, Септрин, Септрин-форте, Сулотрим, Суметролім, ТМС 480, Трим, Тримезол
Сульфаметрол/триметоприм	Лідаприм

Генерична назва / склад	Торгові назви
СульфамонOMETOKCИH /триметоприм	Сульфатон
<b>НІТРОФУРАНИ</b>	
Нітрофурантоїн	Апо-Нітрофурантоїн, Фурадонін, Макродантин
Фуразидин	Фурагін
Фуразолідон	Фуразолідон
<b>НІТРОІМІДАЗОЛИ</b>	
Метронідазол	Апо-Метронідазол, Арилін, Ген-Золерол, Дефламон, Кліон, Медазол, Метроксан, Метронідазол, Метронідазолу гемісукцинат, Орвагіл, Трихопекс, Трихопол, Філмет, Флагіл, Ефлоран
Орнідазол	Тиберал
Тинідазол	Тизол, Тинапрот, Тиніба, Тинідазол, Тинімед, Тинісан, Фазижин
<b>ПРЕПАРАТИ ІНШИХ ГРУП</b>	
Діоксидин	Діоксидин
Лінезолід	Зивокс
Нітроксолін	5-Нітрокс, 5-НОК, Нітроксолін
Рифампіцин	Бенеміцин, Р-Цин, Римактан, Римпацин, Римпін, Рисима, Рифадин, Рифамор, Рифампіцин, Рифампіцин-М.Дж., Рифарен, Тибініл, Тибіцин, Еремфат 600
Спектиноміцин	Кирин, Тогоплюс, Тробіцин
Фосфоміцин трометамол	Монурал
Фузидієва кислота	Діетаноламіну фузидат, Фузидієва кислота, Фузидин-натрій, Фуцидин
Хлорамфенікол	Левоміцетин, Левоміцетину стеарат, Левоміцетину сукцинат розчинний, Левоміцетину сукцинату натрієва сіль, Левоміцетин-Дарниця
<b>ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Ізоніазид	Ізозид 200, Ізоніазид, Ізоніазид-Дарниця, Нідразид
Ізоніазид/етамбутол	Фтизоетам

Генерична назва / склад	Торгові назви
Ізоніазид/піразинамід	Фтизопірам
Капреоміцин	Капастат
Парааміносаліцилова кислота	Натрію парааміносаліцилат
Піразинамід	Кавізид, Лінамід, П.Т.Б., Пі-Кокс, Пізіна, Піразинамід, Піразинамід-АКРІ, Пірафат, Тибімід, Тизамід
Протіонамід	Петеха, Проніцид, Протіонамід
Рифабутин	Мікобутин
Рифампіцин/ізоніазид	Рифінаг
Рифампіцин/ізоніазид/піридоксин	Рифакомб
Рифампіцин/ізоніазид/піразинамід	Рифатер
Тіоацетазон	Тіоацетазон (Тібон)
Фтивазид	Фтивазид
Циклосерин	Циклосерин
Етамбутол	Апбутол, Емб-Фатол 400, Комбутол, Лі-бутол, Мікобутол, Темібутол, Енбутол, Етамбутол
Етамбутол/ізоніазид/рифампіцин	Майрин
Етамбутол/ізоніазид/рифампіцин/піразинамід	Майрин П
Етіонамід	Міобіт-250, Регініцид, Етид, Етіонамід
<b>ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Амфотерицин В	Фунгізон, Фунгілін
Амфотерицин В ліпосомальний	Амбізом
Біфоназол	Біфосин, Мікоспор
Гризеофульвін	Фульвіцин, Фульцин
Ітраконазол	Орунгал, Споранокс
Калію йодид	Калію йодид
Кетоконазол	Ороназол, Нізорал

Генерична назва / склад	Торгові назви
Клотримазол	Антифунгол, Кандибене, Канестен, Канізон
Леворин	Леворин, Леворину натрієва сіль
Міконазол/преднізолон	Мікозолон
Міконазол/метронідазол	Кліон-Д
Натаміцин	Натацин, Натафуцин, Пімафуцин
Ністатин	Мікостатин, Ністатин
Оксиконазол	Міфунгар-крем
Тербінафін	Ламізил, Екзифін
Флуконазол	Веро-Флуконазол, Дифлазон, Дифлюкан, Медофлюкон, Мікосист, Флюкостат, Форкан
Флуцитозин	Анкобон, Анкотил
Хлорнітрофенол	Нітрофунгін
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Ацикловір	Ацигерпін, Ацикловір, Віролекс, Герпесин, Зовіракс, Лізавір, Ловір, Медовір, Цикловір, Цитивір
Валацикловір	Валтрекс
Ганцикловір	Цимевен, Цитовен
Занамівір	Реленца
Інтерферон альфа-2а	Роферон-А, Реаферон
Інтерферон альфа-2b	Віферон, Інtron-А, Реальдирон
Інтерферон альфа-2b/риба-вірін	Ребетол
Ламівудин	Зеффікс, Епівір ТриТі Сі
Озельтамівір	Таміфлю
Пегінтерферон альфа-2а	Пегінтрон
Пенцикловір	Вектавір
Рибавірін	Віразид, Віразол, Ребетол
Ремантадин	Ремантадин, Рофлуал, Флумадин
Фамцикловір	Фамвір

Генерична назва / склад	Торгові назви
Фоскарнет	Фоскавір
<b>ПРОТИПРОТОЗОЙНІ ПРЕПАРАТИ</b>	
Артезунат	Артезунат
Артеметр	Артенам
Атовахон	Мепрон, Велвон
Атовахон/прогуаніл	Маларон
Бензнідазол	Рошаган
Галофантрин	Гальфан
Гідроксихлорохін	Плаквеніл
Дапсон	Авлосульфона, Дапсон, Сульфон
Дилоксаніду фуроат	Фурамід, Ентамізол
Йодохінол	Йодохін
Меглюмін антимонат	Глюкантим
Меларсопрол	Арсобал
Мефлохін	Ларіам
Ніфуртимокс	Лампіт
Паромоміцин	Аміносидин, Мономіцин
Пентамідин	НебуПент, Пентам
Піриметамін	Дараприм, Хлоридин
Піриметамін/сульфадоксин	Фансидар
Примахін	Примахін
Прогуаніл	Бігумаль, Палудрин
Стибоглюконат натрію	Пентостам
Сурамін	Германін, Сурамін
Хінакрин	Акрихін, Атабрин
Хінідин	Хінідину сульфат, Хінідину глюконат
Хінін	Хініну сульфат, Хініну дигідрохлорид
Хлорохін	Арален, Делагіл, Нівахін, Резохін, Хінгамін
Еметин	Еметину гідрохлорид

**Реакції фотосенсибілізації** прийнято підрозділяти на два типи: фотоалергійні й фототоксичні. Фототоксичні реакції мають дозозалежний характер, виникають протягом кількох годин після застосування антибіотика. Фотоалергійні реакції розвиваються за участю імунологічних механізмів, можуть перебігати як за негайним, так і за уповільненим типом. Клінічні прояви як одних, так і інших подібні до симптомів сонячного дерматиту (еритема, печіння) і можуть прогресувати до утворення везикул і бул. У типових випадках уражуються відкриті ділянки шкіри, що зазнають впливу сонячних променів. Найчастіше фототоксичні реакції можуть викликати тетрацикліни (частіше доксициклін), фторхінолони (спарфлоксацин >> ломефлоксацин, пefлоксацин >> ципрофлоксацин > норфлоксацин, офлоксацин), налідиксова кислота, цефтазидим, триметоприм. Розвиток фотоалергійних реакцій описано при застосуванні сульфаніламідів, піриметаміну, фторхінолонів (лomeфлоксацин).

## Діагностика

Клінічна картина, алергологічний анамнез, шкірні алергологічні і провакаційні проби складають основу діагностики алергійних реакцій на антибіотики. Лабораторна діагностика має другорядне значення у зв'язку з недостатньою надійністю.

**Шкірні алергологічні проби.** Застосовуються для діагностики IgE-залежних алергійних реакцій на пеніцилін (скарифікаційний, підшкірний тести) і для виявлення сенсибілізації при реакціях IV типу (аплікаційний тест). Застосування нативного антибіотика як антигену неінформативне, а іноді й небезпечне. Необхідно використовувати алергени, створені на основі метаболітів препарату. Наприклад, для пеніциліну це *пеніцилоїл*, *пеніцилоат*, *пеніциламін*. Для інших груп антибіотиків алергени для постановки шкірних проб перебувають у стадії розробки.

**Провакаційні проби** проводяться в тих випадках, коли неможлива заміна антибіотика, який є ймовірною причиною алергійної реакції. З огляду на те, що ці проби потенційно небезпечні для життя, при їх проведенні слід дотримуватися певних умов. Проби протипоказані, якщо у пацієнта раніше був синдром Стівенса – Джонсона або Лайєла. Пацієнта необхідно проінформувати про можливий ризик і отримати його згоду. Процедура повинна виконуватися фахівцем, що має досвід проведення таких проб і підготовлений для надання допомоги пацієнтам з анафілактичними реакціями. Проби повинні проводитися в лікувальних установах, де є ВРІТ.



Як правило, провокаційні проби починають із дози, рівної 1 % разової терапевтичної. Потім, якщо немає проявів алергії, повторно призначають антибіотик з інтервалом 15 хв. при парентеральному введенні або 60 хв. – при прийомі всередину. При кожному повторному використанні препарату підвищують дозу в 10 разів, досягаючи терапевтичної. Якщо у пацієнта протягом останнього року мали місце важкі анафілактичні реакції, процедуру постановки провокаційних проб необхідно починати з 0,1 % разової терапевтичної дози.

## Система фармакологічного нагляду

Проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) останніми роками стала однією з актуальних проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій (ПР), різних за проявами і ступенем тяжкості, збільшеною сенсибілізацією людей до хімічних і біологічних речовин, нераціональним застосуванням ліків, взаємодією препаратів один з одним і з біологічно активними добавками (БАД), з використанням недоброякісних ЛЗ.

В середньому 5 % усіх госпіталізованих хворих – це пацієнти з патологією, так чи інакше пов'язаною з ПД лікарських препаратів. Відомо, що частота виникнення ПР у госпіталізованих пацієнтів складає від 1,5 до 35 %, а збільшення терміну госпіталізації внаслідок ПР – від 1 до 5,5 днів. У результаті проведення медикаментозної терапії у багатьох пацієнтів виникають важкі, часом необоротні ускладнення, зростає число госпіталізацій і летальних результатів.

***Летальність від побічної дії ЛЗ займає 5 місце у світі (після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкологічних захворювань, травм). У той же час летальність від хірургічних втручань складає 0,01 %.***

В умовах використання в медичних цілях в Україні близько 20 000 тільки зареєстрованих ЛЗ, а також збільшення випадків виникнення різноманітних за характером маніфестації клінічної картини ПД ліків і ускладнень фармакотерапії, проблема безпечного застосування ліків є однією з актуальних задач, що стоять перед охороною здоров'я, реалізація якої повинна бути спрямована в першу чергу на досягнення належної якості життя для кожного хворого.

Система фармакологічного нагляду – це державна система збору, наукової оцінки інформації про побічні реакції ЛЗ при їх медичному застосуванні з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

В Україні офіційним вивченням побічної дії ЛЗ займається з 1996 р. Відділ фармакологічного нагляду у складі Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Основні завдання Відділу фармакологічного нагляду:

**КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (ПР)  
та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського  
засобу (ЛЗ) при його медичному застосуванні**

ДОДАТОК 9

**МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ**

Форма № 137/о

**I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

1. Ініціали пацієнта	2. Номер історії хвороби/ амбулаторної карти	3. Дата народження		4. Стать	5. Наслідок ПР та/або ВЕ
		день	місяць		
6. Початок ПР/ВЕ (дата, час)		7. Закінчення ПР (дата, час)		9. Категорія ПР/ВЕ	
8. Опис ПР/зазначення ВЕ ЛЗ (включно з даними лабораторно – інструментальних досліджень, які стосуються ПР та/або ВЕ)					
<input type="checkbox"/> смерть пацієнта /___/___/___/___/ <input type="checkbox"/> загроза життя <input type="checkbox"/> госпіталізація амбулаторного пацієнта <input type="checkbox"/> продовження термінів госпіталізації <input type="checkbox"/> тривала або тимчасова неприцездатність, інвалідність <input type="checkbox"/> вроджені вади розвитку <input type="checkbox"/> інша важлива медична оцінка <input type="checkbox"/> нічого з вищезазначеного					

**II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ (для вакцин додатково див. зворотний бік карти)**

10. ПЛЗ (торгове найменування, лікарська форма)	11. Виробник, країна		12. Номер серії
13. Показання для призначення (за можливості зазначати шифр по МКХ-10)	14. Разова доза	15. Кратність приймання	16. Спосіб уведення
			17. Початок терапії ПЛЗ
			18. Закінчення терапії ПЛЗ

**III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ (за винятком препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків ПР)**

19. Супутні ЛЗ (торгове найменування, лікарська форма, виробник)	20. Показання (за можливості по МКХ-10)	21. Разова доза	22. Кратність приймання	23. Спосіб уведення	24. Початок терапії	25. Закінчення терапії
26. Інша важлива інформація (діагнози, алергія, вайтність із зазначенням тривалості тощо)						



- ▶ впровадження в практику охорони здоров'я системи фармакологічного нагляду;
- ▶ розробка сучасної методології з питань організації контролю за безпекою ЛЗ при клінічних випробуваннях і при їх застосуванні в медичній практиці;
- ▶ участь у розробці і впровадженні регламентуючих документів з організації і здійснення контролю за ПР, а також експертизи матеріалів по ПР в Україні;
- ▶ здійснення консультативно-методичної і просвітницької діяльності в галузі контролю за ПР ЛЗ;
- ▶ сумісно з Центром медичної статистики МОЗ України збір статистичної інформації щодо ПР ЛЗ;
- ▶ проведення постійного аналізу й узагальнення інформації про ПР ЛЗ з метою надання обґрунтованих рекомендацій для безпечної фармакотерапії і фармакопрофілактики у хворих;
- ▶ разом з Головним управлінням освіти, науки і інформаційно-аналітичного забезпечення і Центральним методичним кабінетом вищої медичної освіти здійснення заходів щодо вдосконалення перед- і післядипломної підготовки лікарів у вищих медичних навчальних закладах і закладах післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації в частині нагляду за ПР ЛЗ;
- ▶ здійснення експертизи матеріалів на всіх етапах клінічних випробувань ЛЗ в частині контролю за ПР ЛЗ, а також інспекція випадків ПР ЛЗ при медичному застосуванні;
- ▶ публікація матеріалів з питань ПР ЛЗ в засобах періодичної медичної інформації й інших виданнях.

Основним джерелом інформації про ПР/ПД ЛЗ є лікар, який щодня спостерігає за станом пацієнта. З метою здійснення постійного надходження інформації у вигляді спонтанних повідомлень від лікарів, на підставі Закону України "Про ліки" (1996), у 2000–2001 рр. було прийнято нормативні документи МОЗ України – накази № 347 від 19.12.2000 р., № 51 від 28.02.2001 р., № 292 від 16.07.2001 р., № 898 від 27.12.2006 р., які зобов'язують медичних працівників повідомляти в державні структури охорони здоров'я виявлені і підозрювані випадки ПР/ПД на дозволені до медичного застосування ЛЗ.

Для подачі інформації використовують спеціальну форму карти повідомлення № 137/0 (додається), яка містить інформацію про пацієнта,

опис ПР/ПД (час настання, курс лікування, результати обстеження) і т.д. Конфіденційність інформації гарантується.

Форму 137/0 зобов'язані заповнювати лікарі всіх спеціальностей. Щорічна інформація (загальний звіт) про випадки ПР/ПД також повинна відправлятися лікувальною установою. Необхідно зазначити, що повідомлення про ПР/ПД не тягне за собою ніяких негативних адміністративних дій, а, навпаки, свідчить про високий професіоналізм лікаря. Інформація про всі серйозні ПР/ПД повинна подаватися протягом 2 діб у Державний фармакологічний центр будь-якими засобами зв'язку (лист, факс, телеграма, e-mail). У решті випадків – не пізніше 15 діб після їх виявлення.

## Вимоги до заповнення

Карти-повідомлення про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні (заповнюють лікар, провізор, фельдшер, акушер, фармацевт, медична сестра, заявник).

**Розділ I.** Загальна інформація: вміщується інформація про пацієнта та ПР та/або ВЕ (якщо повідомлення стосується лікарського засобу, який приймала вагітна жінка або жінка, яка годує грудьми, а побічна реакція виникла у плода чи у дитини, то надаються дані і про матір, і про дитину (у випадку плода – гестаційний вік).

У графах зазначаються:

1. Ініціали пацієнта (поле обов'язкове для заповнення!).
2. Номер історії хвороби/амбулаторної карти (поле обов'язкове для заповнення!).
3. Дата народження (поле обов'язкове для заповнення! Необхідно зазначити день, місяць та рік народження).
4. Стать: жіноча чи чоловіча.
5. Наслідок побічної реакції та/або відсутності ефективності: відзначається відповідна позиція.
6. Початок побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарського засобу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються день, місяць, рік та час виникнення побічної реакції або відсутність ефективності. У випадках, коли невідома точна дата початку побічної реакції та/або відсутності ефективності, зазначаються місяць і рік або рік.
7. Закінчення побічної реакції: зазначаються день, місяць, рік та час закінчення побічної реакції. Зазначаються в разі, коли на момент подання повідомлення проявів побічної реакції уже немає.
8. Опис побічної реакції/ відсутності ефективності лікарського засобу (поле обов'язкове для заповнення!): детально описуються прояви побічної реакції, а також короткий опис усієї клінічної інформації, яка може стосуватися виявленої побічної реакції, або надається інформація щодо відсутності ефективності. По можливості копії виписок з амбулаторної карти або історії хвороби додаються до карти.
9. Категорія побічної реакції: відзначаються відповідні позиції.

**Розділ II.** Інформація про підозрюваний лікарський засіб, виробника підозрюваного лікарського засобу.

У графах зазначаються:

10. Підозрюваний лікарський засіб (торгове найменування, лікарська форма) (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються торгове найменування лікарського засобу, який підозрюється у причетності до виникнення побічної реакції, його лікарська форма.
11. Виробник, країна: зазначаються виробник підозрюваного лікарського засобу (повне найменування), країна.
12. Номер серії: зазначається номер серії підозрюваного лікарського засобу.
13. Показання для призначення: вказується діагноз (із зазначенням шифру за МКХ-10), з приводу якого призначався підозрюваний лікарський засіб.
14. Разова доза: зазначається разова доза підозрюваного лікарського засобу.
15. Кратність приймання: зазначається кратність приймання підозрюваного лікарського засобу.
16. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення підозрюваного лікарського засобу.
17. Початок терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік призначення підозрюваного лікарського засобу. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому ПЛЗ.
18. Закінчення терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому підозрюваного лікарського засобу. У випадках, коли підозрюваний лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.

**Розділ IIa.** Додаткова інформація у випадку підозрюваної побічної реакції на вакцини та алерген туберкульозний: відзначаються відповідні позиції у графах.

**Розділ III.** Інформація про супутні лікарські засоби (зазначаються усі лікарські засоби, які приймав пацієнт одночасно з підозрюваним, за винятком препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків побічної реакції).

У графах зазначаються:

19. Супутні лікарські засоби (торгове найменування, лікарська форма, виробник): зазначаються торгове найменування супутніх лікарських засобів, які призначались, лікарська форма, виробник.



# СЛОВНИК

## Українсько-російський

бешиха – рожа  
болісний – мучительный  
болючий – болезненный  
висипка – сыпь  
випробування – испытание  
висівки – отруби  
громада – общество (круг людей, сословное объединение);  
ділянка під грудьми (епігастрій) – подложечковая область  
суспільство – общество (совокупность людей с определенным, исторически сложившимся укладом жизни)  
гроно – гроздь  
завдяки – благодаря  
зазнати (пасивна форма) – подвергнуться;  
піддавати (активна форма) – подвергать  
зіскрібок – соскоб

знерухомленість – обездвиженность  
лікарський – 1) лекарственный; 2) врачебный  
міхур (сечовий) – пузырь (мочевой)  
пухирці – пузырьки  
нориця – свищ  
нежить – насморк  
оперізуючий – опоясывающий  
паросток – росток  
печіння – жжение  
печія – изжога  
припускати – предполагать  
проникати – внедряться  
поворотний – возвратный  
розчин – раствор  
сисун – сосальщик  
ураження – поражение  
утворити – образовать  
ціп'як – цепень  
стьожак – лентец

20. Покази для призначення: зазначається діагноз (із зазначенням шифру за МКХ-10), з приводу якого призначався супутній лікарський засіб.
21. Разова доза: зазначається разова доза супутнього лікарського засобу.
22. Кратність приймання: зазначається кратність приймання супутнього лікарського засобу.
23. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення супутнього лікарського засобу.
24. Початок терапії: зазначаються день, місяць та рік початку терапії супутнім лікарським засобом. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому.
25. Закінчення терапії: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому супутнього лікарського засобу. У випадках, коли супутній лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.
26. Інша інформація (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості тощо): зазначаються діагнози, не вказані у показаннях до призначення підозрюваного та супутніх лікарських засобів, алергологічний анамнез, інші дані, які могли вплинути на розвиток побічної реакції, але безпосередньо з нею не пов'язані.

**Розділ IV.** Засоби корекції побічної реакції (відзначаються потрібні пункти).

**Розділ V.** Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами побічної реакції та підозрюваним лікарським засобом (відзначаються потрібні пункти).

**Розділ VI.** Інформація про повідомника.

У графах зазначаються:

27. Прізвище, ім'я, по батькові повідомника, телефон/факс, e-mail (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються прізвище, ім'я, по батькові повідомника, контактний телефон/факс, по можливості – e-mail повідомника.
28. Повідомлення надає: відзначається потрібна категорія.
29. Назва та місцезнаходження закладу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються назва та місцезнаходження закладу охорони здоров'я, де працює повідомник.
- 30–32. Відповідні поля заповнюються тільки у випадках, якщо повідомлення надає відповідальна особа заявника.

33. Тип повідомлення: відзначається “початкове”, якщо повідомлення надається вперше; “наступне” – якщо повідомлення уточнює інформацію попередньо наданого повідомлення; “заключне” – якщо всі поля форми заповнені.
34. Дата повідомлення: зазначається дата заповнення повідомлення.

**Лікарю, пам’ятай!  
Ти допоможеш тисячам пацієнтів,  
якщо зробиш одну просту річ —  
повідомиш про підозрювану побічну реакцію  
на лікарський засіб**

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Бактериальные диареи / М. А. Андрейчин, О. Л. Ивахив. – К. : Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Андрейчин М. А. Інфекційні та паразитарні хвороби / М. А. Андрейчин ; за ред. В. Б. Гоцинського, Є. М. Стародуба // Сімейна медицина. Розд. 13. – Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2005. – С. 681–753.
3. Антибактериальная терапия : практическое руководство / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М. : Фармединфо, 2000.
4. Атлас інфекційних хвороб / [ М. А. Андрейчин, В. С. Копча, С. О. Крамарев та ін. ] ; за ред. М. А. Андрейчина. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 248 с.
5. Балаян М. С. Енциклопедичний словник – вірусні гепатити / М. С. Балаян, М. І. Михайлов ; за ред. проф. Б. А. Герасуна. – Львів : ЛДМУ, 2000. – 573 с. – (Російсько-українське видання).
6. Белоусов С. В. Клиническая фармакология и фармакотерапия : руководство для врачей / С. В. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. – М. : Универсум, 1993. – 399 с.
7. Битти А. Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии : пер. с англ. / А. Д. Битти. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.
8. Богадельников И. В. Дифференциальная диагностика основных инфекционных заболеваний, протекающих с экзантемами / И. В. Богадельников. – Симферополь : Крым-Фарм-Трейддинг, 1999. —85 с.
9. Богадельников И. В. Справочник по инфекционным болезням у детей / И. В. Богадельников. – Симферополь : Таврия, 2001. – 416 с.
10. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконе, В. С. Копча. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.
11. Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекции (эпидемиологические параллели) / под ред. Ю. Л. Волянского, Н. В. Васильева, В. Ф. Москаленко. – Х. : БизнесИнформ, 1997. – 208 с.
12. ВИЧ-инфекция в перинатологии / ред. В. М. Запорожан, М. Л. Аряева. – К. : Здоров'я, 2000. – 187 с.
13. Внутренние болезни : в 10 кн. Кн. 3: Инфекционные болезни : пер.

- с англ. / ред.: Е. Браунвальд, К. Дж. Иссельбахер [и др.]. – М. : Медицина, 1993. – 430 с.
14. Внутренние болезни : в 10 кн. Кн. 4: Инфекционные болезни. Паразитарные болезни. Болезни, вызываемые факторами окружающей среды : пер. с англ. / ред.: Е. Браунвальд, К. Дж. Иссельбахер [и др.]. – М. : Медицина, 1994. – 496 с.
  15. Внутрибольничные инфекции : пер. с англ. / под ред. Р. П. Венцела. – М. : Медицина, 1990. – 656 с.
  16. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т.1 / Ж. И. Возианова. – К. : Здоров'я, 2000. – 903 с.
  17. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т.2 / Ж. И. Возианова. – К. : Здоров'я, 2001. – 696 с.
  18. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т.3 / Ж. И. Возианова. – К. : Здоров'я, 2002. – 904 с.
  19. Герасун Б. Вірусні гепатити / Б. Герасун. – ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
  20. Гострі респіраторні вірусні інфекції : навч. посіб. / [М. А. Андрейчин, В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук та ін.] ; за ред.: М. А. Андрейчина, В. П. Малога. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 304 с.
  21. Грачева Н. М. Клиническая химиотерапия инфекционных болезней / Н. М. Грачева, И. Н. Щетинина. – Л. : Медицина, 1991. – 256 с. – (Б-ка практ. врача).
  22. Дасмор Д. Дж. Меры безопасности при вспышках инфекционных болезней / Д. Дж. Дасмор. – Женева : ВОЗ, 1990. – 107 с.
  23. Деконенко Е. П. Заболевания, вызываемые вирусом варицелла зостер. / Е. П. Деконенко // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 32–57.
  24. Діагностика, терапія та профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / за ред. М. А. Андрейчина. – Львів, 1996. – 352 с.
  25. Доценко Э. А. Иммунология для неиммунолога: вводный курс / Э. А. Доценко, И. М. Прищепа, Д. К. Новиков, М. А. Доценко. – Витебск : Изд-во Витебского гос. ун-та им. П. М. Машерова, 2000. – 87 с.
  26. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – Одесса : Астро-Принт, 1999. – 604 с.
  27. Епідеміологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / М. А. Андрейчин, З. П. Василишин, Н. О. Виноград ; за ред. І. П. Колеснікової. – Вінниця : Нова Книга, 2012.
  28. Ершов Ф. И. Лечение вирусных инфекций / Ф. И. Ершов, Н. П. Чижов // Клинич. фармакол. и тер. – 1995. – № 4. – С. 75–78.

29. Зайцев И. А. Хронический вирусный гепатит В / И. А. Зайцев, А. А. Заплотная. – Киев : Вольф, 2006. – 112 с.
30. Зубик Т. М. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей / Т. М. Зубик, К. С. Иванов, А. П. Казанцев, А. А. Лесников. – Л. : Медицина, 1991. – 336 с.
31. Зуев В. А. Прионные болезни человека и животных : руководство для врачей / В. А. Зуев, И. А. Завалишин, В. М. Ройхель. – М. : Медицина, 1999. – 192 с.
32. Івахів О. Л. Кабінет інфекційних захворювань : навчальний посібник / О. Л. Івахів, Р. Ю. Грицко, І. О. Кіселик. – Тернопіль, 2006. – 233 с.
33. Інфекції дихальних шляхів : навчальний посібник / А. М. Сокол, Н. А. Богачик, В. Д. Москалюк [та ін.]. – Чернівці, 2007. – 192 с.
34. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / за ред. М. А. Андрейчина. – Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
35. Інфекційні хвороби в дітей : підручник / С. О. Крамарьов, О. Б. Надрага, Л. В. Пипа [та ін.] ; за ред. проф.: С. О. Крамарьова, О. Б. Надраги. – К. : Медицина, 2010. – 392 с.
36. Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці і терапії // Матер. з'їзду (6–8 жовтня 2010 р., м. Вінниця). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – 349 с.
37. Інфекційні хвороби: класифікація, схеми діагностики та лікування : навч. посіб. / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, В. В. Захлебаєва, І. О. Троцька. — Суми : Сумський державний університет, 2010. – 272с.
38. Інфекційні хвороби : підручник / за ред. О. А. Голубовської. – К. : Медицина, 2012. – 728 с.
39. Инфекционные болезни тропиков / ред. : А. С. Сокол, А. Ф. Киселева. – К. : Здоров'я, 1992. – 272 с,
40. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте : пер. с англ. / под ред. Р. А. Фокса. – М. : Медицина, 1987. – 448 с.
41. Инфекционные болезни: Обзор Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии : пер. с англ. – Симферополь : Таврида, 1993. – 671 с.
42. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / за ред. М. А. Андрейчина. – Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
43. Казанцев Л. П. Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика / Л. П. Казанцев, Н. И. Попова. – Л. : Медицина, 1980. – 232 с.
44. Кишкові інфекції : навчальний посібник / за ред. А. М. Сокола,

- Н. А. Богачик. – Чернівці : Буковинський держ. мед. ун-т, 2006. – 176 с.
45. Клиника, диагностика, лечение профилактика инфекционных заболеваний у детей / Крамарев С. А. // Справочник врача. Клиника, диагностика, лечение, профилактика инфекционных заболеваний у детей. – К. : Доктор-Медиа, 2010. – 276 с. – (Серия: Библиотека “Здоров’я України”).
  46. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей. – СПб : Фолиант, 2001. – 384 с.
  47. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учеб. для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – СПб : Специальная литература, 1998. – 592 с.
  48. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клинике : справочник / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельников. – М. : МИА, 1998. – 303 с.
  49. Лобзин Ю. В. Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных / Ю. В. Лобзин, В. И. Захаров. – СПб : Гиппократ, 1994. – 216 с.
  50. Львов Д. К. Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Д. К. Львов, С. М. Клименко, С. Я. Гайдамович [и др.]. – М. : Медицина, 1989. – 336 с.
  51. Лысенко А. Я. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / А. Я. Лысенко, М. Х. Турьянов, М. В. Лавдовская, В. М. Подольский. – М. : Рарог, 1996. – 624 с.
  52. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита : практ. рук. : пер. с нем. / К. П. Майер ; под ред. А. А. Шептулина. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 432 с.
  53. Малый В. П. СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии : учебное пособие / В. П. Малый, И. С. Кратенко. – Харьков : Фолио, 2007. – 287 с.
  54. Малый В. П. Вирусные диареи : монография / В. П. Малый, И. И. Незгода, Е. В. Боднарюк. – Х. : ЭДЭНА, 2010. – 110 с.
  55. Малый В. П. Грипп : пособие для врачей / В. П. Малый, М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб. – СПб-Харьков, 2007. – 108 с.
  56. Малый В. П. Холера (эпидемиология, клиника и лечение) : монография / В. П. Малый. – Х. : ЭДЭНА, 2010. – 110 с.
  57. Малый В. П. Пищевые токсикоинфекции и интоксикации : монография / В. П. Малый, Т. И. Лядова, Н. Ф. Шустваль. – Х. : Вировец А. П., “Апостроф”, 2011. – 211 с.
  58. Медицинская микробиология / гл. ред. В. И. Покровский, О. К. Поздеев. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.
  59. Поставит В. А. Инфекционные болезни : руководство / В. А. Поставит. – СПб : Сотис, 1997. – 502с.

60. Руитер А. Генитальный герпес. Принципы фармакотерапии / А. Руитер, Р. Н. Тин // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995. – № 1. – С. 11–17.
61. Руководство по инфекционным болезням / ред. чл.-кор. РАМН, проф. Ю. В. Лобзин. – СПб : Фолиант, 2000. – 936 с.
62. Руководство по медицине. Диагностика и терапия : в 2 т. : пер. с англ. / под ред. : Р. Беркоу, Э. Флетчера. – М. : Мир, 1997. – Т. 1. – 1045 с.; Т. 2. – 872 с.
63. Руководство к практическим занятиям по лабораторной диагностике вирусных инфекций : учеб. пособие / В. Н. Гирин, А. Г. Букринская, В. Г. Порохницкий [и др.] ; ред. В. М. Гирин. – К. : Вища Шк., 1992. – 303 с.
64. Руководство по риккетсиозам, геморрагическим лихорадкам и энцефалитам / под ред. И. К. Мусабаева. – Ташкент : Медицина, 1986. – 470 с.
65. Репин В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. – М. : РАМН ; БЭБиМ, 1998. – 200 с.
66. Соринсон С. Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике : руководство для врачей / С. Н. Соринсон. – СПб : Гиппократ, 1993. – 320 с.
67. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты в клинической практике / С. Н. Соринсон. – СПб : ТЕЗА, 1996. – 306 с.
68. Справочник по инфекционным болезням у детей / под общей ред.: проф. И. В. Богдельникова, проф. А. В. Кубышкина, доц. КуадДия. – Изд. 8-е, допол. и перераб. – Симферополь : АРИА, 2012. – 304 с.
69. Сусла Г. М. Фармакотерапия неотложных состояний : пер. с англ. / Г. М. Сусла, Г. Мазур, Р. Е. Куиньон [и др.]. – М. ; СПб : Издательство БИНОМ ; Невский Диалект, 1999. – 633 с.
70. Тимченко В. Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций : справочник / В. Н. Тимченко, В. В. Леванович, И. Б. Михайлов. – 2-е изд., доп. и перераб. – СПб : ЭЛБИ ; СПб, 2007. – 384 с.
71. Тропические болезни : учебник / под ред. Е. П. Шуваловой. – М. : Медицина, 1989. – 496 с.
72. Гурьянов М. Х. Инфекционные болезни / М. Х. Гурьянов, А. Д. Царегородцев, Ю. В. Лобзин. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 320 с.
73. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 824 с.



74. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). – М. : Эхо, 2001. – Вып. 2.
75. Фещенко Ю. І. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2002. – 904 с.
76. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) / А. Ф. Фролов. – Винница : Изд-во Винницкого мед. ун-та им. Н. И. Пирогова, 1995. – 233 с.
77. Хахалин Л. Н. ВВЗ- и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных / Л. Н. Хахалин // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 93–100.
78. Хахалин Л. Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпес-вирусных инфекций / Л. Н. Хахалин // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 32–57.
79. Цизерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А. В. Цизерлинг. – СПб : Сотне, 1993. – 363 с.
80. Черкасский Б. Л. Инфекционные и паразитарные болезни : справочник эпидемиолога / Б. Л. Черкасский. – М. : Медицинская газета, 1994. – 617 с.
81. Черкасский Б. А. Особо опасные инфекции : справочник / Б. Л. Черкасский. – М. : Медицина, 1996. – 160 с.
82. Чернишова Л. І. Гострі кишкові інфекції у дітей : навчальний посібник / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарін, С. О. Крамарєв. – Червона Рута-Турс, 2007. – 164 с.
83. Чернов Б. Фармакотерапия неотложных состояний : справочник : пер. с англ. / Б. Чернов. – М. : Медицинская литература, 1999. – 368 с.
84. Шлопов В. Г. Пріонові інфекції: медико-соціальні та екологічні проблеми / В. Г. Шлопов. – К. : КІТК, 2000. – 152 с.
85. Шлосберг Д. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : практ. руководство для врачей и студентов : пер. с англ. / Д. Шлосберг, И. А. Шульман. – М. ; СПб : Издательство БИНОМ ; Невский Диалект, 1999. – 318 с.
86. Шувалова Е. П. Инфекционные болезни / Е. П. Шувалова. – Ростов н/Д. : Феникс, 2001. – 959 с.
87. A Practical Approach to Infections Diseases / ed. by Reese R. E., Betts R. F. – Boston ; Toronto ; London : Little, Brown and Company, 1991. – 1044 p.
88. Ball P. Infections Diseases (Colour guide) / Ball P., Gray J. A. – 2<sup>nd</sup> ed. — Churchill Livingstone, 1998. – 124 p.

89. Bartlett J. G. Pocketbook of Infections Disease Therapy / Bartlett J. G. – Williams-Wilkins, 1991. – 237 p.
90. Booss J. Viral Encephalitis (Pathology, Diagnosis and Management) / Booss J., Esiri M. – Blackwell Scientific Publications, 1986 – 365 p.
91. Control of Communicable Diseases Manual. An official report of the American Public Health Association / ed. by Bonenson A. S. – 16<sup>th</sup> ed. – 1995. – 577 p.
92. Ellner P. O. Understanding Infections Disease / Ellner P. O., Neu H. C. — Mosby – Year Book, 1992. – 343 p.
93. Emond R. T. D. A Colour Atlas of Infections Diseases / Emond R. T. D., Rowland H. A. K. – 2<sup>nd</sup> ed. – London : Wolfe Publishing Mosby – Year Book, 1992. – 415 p.
94. Infections in Current Medical Practice / ed. by Reid D., Grist N. R., Pinkerton I. W. – Scotland : Cambus Litho Ltd., 1985. – 148 p.
95. Infectious diseases: classification, diagnostic, schemes and treatment: study aid / M. Chemych, M. Andreychyn, N. Il'yina [et al.]. – Sumy State University, 2011. – 270 p.
96. Mandal B. K. Lecture notes of Infections Diseases / Mandal B. K., Wilkins E. G. L., Dunbar E. M., Mayon-White Richard T. – 5<sup>th</sup> ed. – Blackwell Science Ltd., 1996. – 347 p.
97. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infections Diseases. V. 2. – 5<sup>th</sup> ed. – USA : Churchill Livingstone, 2000, – PP. 1535–3263.
98. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infections Diseases. V. 1. – 5<sup>th</sup> ed. – USA : Churchill Livmostone, 2000, – 1534 p.
99. Recent Developments in Prophylactic immunization / ed. by Zuckerman A. J. – Dordrecht ; Boston ; London Kluwer : Academic Publishers, 1989. – 340 p.
100. Remington J. S. Infections Diseases of the Fetus arid Newborn Infant / Remington J. S., Klein J. O. – 4<sup>th</sup> ed. – USA : W. B. Saunders Company, 1995. – 1373 p.
101. Schlossberg D. Differential Diagnosis of Infections Diseases / Schlossberg D., Shulman J. A.; ed. by Pine J. W. – Willams-Wilkins, 1996. – 339 p.
102. Wright S. G. Hunter's Tropical Medicine / Wright S. G., Monath T. P., Latham M. C., Keystone J. S. – 7<sup>th</sup> ed. – USA : W. B. Saunders Company, 1991. – 1153 p.



*Навчальне видання*

**Крайдашенко** Олег Вікторович  
**Стець** Роман Віталійович  
**Рябоконеь** Олена В'ячеславівна та ін.

## **Протиінфекційні лікарські засоби**

Навчальний посібник

Редактор *Марчук О. В.*  
Технічний редактор *Швець Ж. С.*  
Коректор *Шутова Л. Я.*  
Комп'ютерна верстка: *Парфенюк О. С.*

Підписано до друку 25.06.15. Формат 60×84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Таймс. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 19,13. Зам. № 808.

ПП “Нова Книга”  
21029, м. Вінниця, вул. Квятека, 20  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготівників  
і розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.  
Тел. (0432) 52-34-80, 52-34-82. Факс 52-34-81  
E-mail: [info@novaknyha.com.ua](mailto:info@novaknyha.com.ua)  
[www.novaknyha.com.ua](http://www.novaknyha.com.ua)