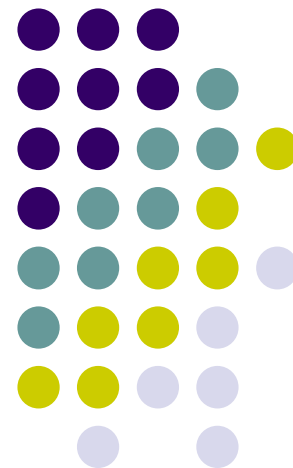


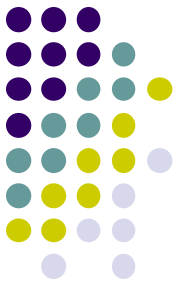
Полтавський державний медичний університет
Кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармації

Фармакологія протимікробних лікарських засобів

Лектор завідувач кафедри фармакології,
клінічної фармакології та фармації
д.мед.н. **Луценко Р.В.**



ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ



Хіміотерапевтичні препарати –

група лікарських засобів,
дія яких вибірково
спрямована на пригнічення
життєдіяльності збудників
інфекційних захворювань,
таких як бактерії, гриби,
найпростіші, віруси та інші,
а також пухлинних клітин



Класифікація хіміотерапевтичних засобів



I. Протимікробні засоби

- Антисептичні та дезінфікуючі засоби
- Антибіотики
- Синтетичні антибактеріальні препарати різних хімічних груп
- Протитуберкульозні засоби
- Протисифілітичні засоби
- Антимікозні засоби (протигрибкові)

II. Протипаразитарні засоби

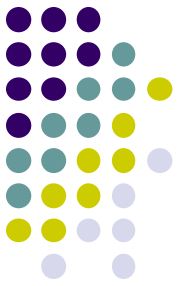
- Засоби, що застосовуються для лікування і профілактики малярії
- Засоби, що застосовуються для лікування амебіазу
- Засоби, що застосовуються для лікування лямбліозу
- Засоби, що застосовуються для лікування трихомонадозу
- Засоби, що застосовуються для лікування токсоплазмозу
- Засоби, що застосовуються для лікування балантидіазу
- Засоби, що застосовуються для лікування лейшманіозу
- Антигельмінтні (протиглистні) засоби

III. Противірусні засоби

IV. Протипухлинні засоби

Антибіотики

("anti" – проти, "bios" – життя)



це хімічні речовини, що виробляються грибами, бактеріями та мають здатністю вибірково пригнічувати ріст і розмноження мікроорганізмів, бактерій, найпростіших, грибів, мікоплазм, хламідій і затримувати ріст злоякісних пухлин



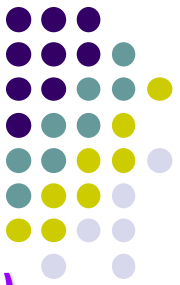
Антимікробні препарати представляють собою найчисельнішу групу ЛЗ. У даний час використовується більше **30** різних груп, а число препаратів (без урахування генериків) перевищує **200**.

Всі антимікробні препарати, незважаючи на відмінності у хімічній структурі і механізмі дії, об'єднують ряд специфічних властивостей:

- **По-перше**, своєрідність антимікробних препаратів визначається тим, що на відміну від інших ЛЗ мішень їх дії знаходиться не в тканинах людини, а в клітинах мікроорганізмів
- **По-друге**, активність антимікробних препаратів не є постійною, а знижується з часом, що зумовлено формуванням у мікробів лікарської стійкості (**резистентності**). Така резистентність є закономірним біологічним явищем і уникнути її практично неможливо



АНТИБІОТИКИ



I. Інгібітори синтезу бактеріальної стінки (бета-лактами)

- ❑ **Пеніциліни** – бензилпеніцилін (натрієва і калієва солі), біцилін-1, -3, -5, оксациліну натрієва сіль, ампіцилін, ампіокс, амоксицилін)
- ❑ **Цефалоспорины** – цефалексин (цепорекс), цефазолін (кефзол), цефотаксим (клафоран), цефтріаксон, цефпірон
- ❑ **Карбапенеми** – іміпенем, тієнам
- ❑ **Монобактами** – азтреонам
- ❑ **Глікопептиди** (ванкоміцин)

II. Інгібітори β -лактамаз

- ❑ **Клавуланова кислота** (амоксиклав), **сульбактам, тазобактам**



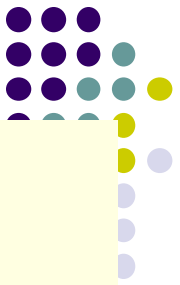
III. Інгібітори рибосомальних субчастинок 30-S

- ❑ **Аміноглікозиди** – стрептоміцину сульфат, неоміцину сульфат, гентаміцину сульфат, амікацину сульфат
- ❑ **Тетрацикліни** – тетрациклін, метацикліну гідрохлорид, доксицикліну гідрохлорид

IV. Інгібітори рибосомальних субчастинок 50-S

- ❑ **Нітробензоли** – левоміцитин
- ❑ **Макроліди і азаліди** – еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, азитроміцин
- ❑ **Лінкозаміди** – лінкоміцину гідрохлорид
- ❑ **Стероїди** – фузидин натрію





V. Інгібітори синтезу нуклеїнових кислот

- **Азоміцини – рифампіцин**

VI. Які порушують структуру і функцію мембран

- **Полієни – ністатин, амфотеріцин В**
- **Циклічні декапептиди – поліміксину В сульфат**

КЛАСИФИКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ



По типу дії на мікроорганізми :

1. Антибіотики з бактерицидною дією

(впливають на клітинну стінку і цитоплазматичну мембрану).

2. Антибіотики з бактериостатичною дією

(впливають на синтез білка на рибосомах і НК).

По ефективності:

1. Основні (І ряда) – препарати вибору при данному захворюванні

2. Альтернативні (ІІ ряда) – призначають, коли препарати першого ряду неефективні або штам збудника найбільш чутливий до них

3. Резервні - використовуються при неефективності препаратів 1-2 ряда, викликають багато ускладнень

Класифікація антибіотиків по спектру дії :



1. Антибактеріальні АБ

1.1. Антибіотики з переважним впливом на: грампозитивні мікроорганізми (*біосинтетичні пеніциліни, цефалоспорины 1-го покоління, природні макроліди, фузидин, ванкоміцин*).

1.2. Антибіотики переважною дією на грамнегативні м/о (*монобактами, циклічні поліпептиди*).

1.3. Антибіотики широкого спектру дії (*полусинтетичні пеніциліни цефалоспорины 2-3 покоління, карбапенеми, аміноглікозиди, левомицетин, тетрацикліни, полусинтетичні макроліди и азаліди*).

Антианаеробні – *карбапенеми, ванкоміцин, кліндаміцин, хлорамфенікол, цефокситин*.

2. Противогрибкові АБ - *полієнові (ністатин, леворин, амфотерицин), гризеофульвін*.

3. Протипухлинні АБ - *доксорубицин, блеомицин*.

Класифікація АБ по токсичній дії на тканини та органи макроорганізму



1. Антибіотики широкого дозування (біосинтетичні пенициліни, напівсинтетичні пеніциліни I-покоління).

При необхідності їх СТК може бути збільшена в 5-10 раз.

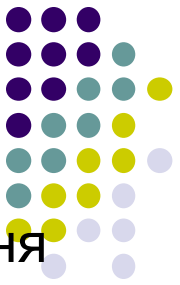
2. Антибіотики обмеженого дозування (цефалоспорины, карбапенеми, монобактами, макроліди).

При необхідності їх СТК може бути збільшена в 3-4 рази.

3. Антибіотики суворого дозування (аміноглікозиди, поліміксини, левоміцетин, тетрацикліни, полієни, лінкозаміди, грізофульвін).

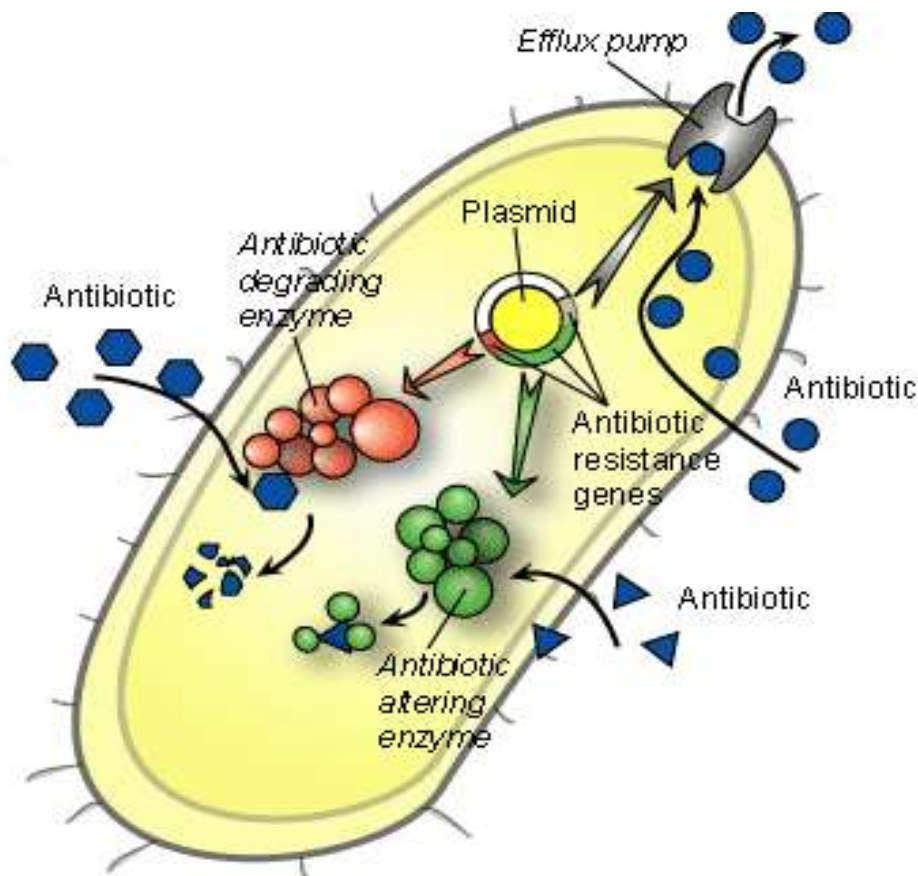
При необхідності їх СТК може бути збільшена максимально в 1,5 рази.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ



- **модифікація мішені дії препаратів** (наприклад, утворення атипових пеніцилінозв'язуючих білків у стафілококів веде до появи штамів MRSA)
- **конформація на рівні M2-каналів** вірусної частки – до появи вірусу грипу типу А, стійкого до ремантадину);
- **ферментативна інактивація** (гідроліз b-лактамних антибіотиків b-лактамазами деяких грампозитивних та грамнегативних бактерій,
- **інактивація аміноглікозидів аміноглікозидмодифікуючими ферментами);**
- **активне виведення** (ефлюкс, викид) препаратів з мікробної клітини (синьогнійна паличка може активно виводити карбапенеми та фторхінолони);
- **зниження проникності зовнішніх структур мікробної клітини** (може бути причиною резистентності синьогнійної палички та інших бактерій до аміноглікозидів, а також грибів *Candida* деяких видів до триазолових протигрибкових препаратів).

Механізми розвитку антибіотикорезистентності

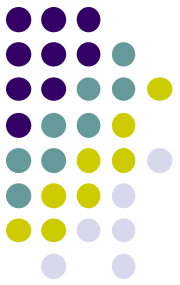


ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

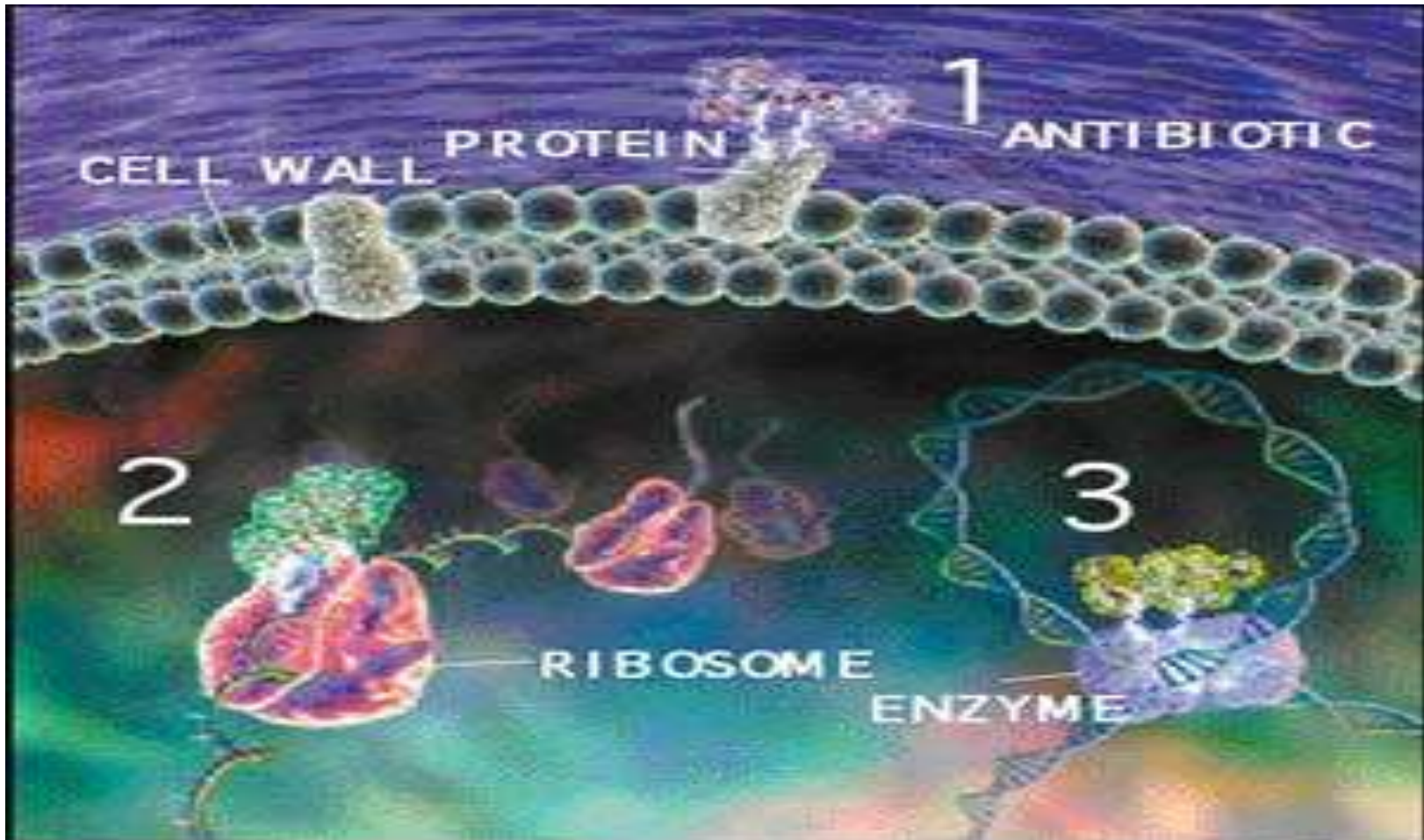


- Раціональний вибір антибіотику (в залежності від чутливості збудника захворювання, супутніх патологій, алергологічного анамнезу, ін.)
- Ранній початок лікування
- Вибір шляху введення (в залежності від локалізації і тяжкості процесу, супутніх захворювань)
- Вибір дози для створення терапевтичної концентрації (в залежності від маси тіла, віку, супутніх захворювань)
- Інтервал введення (в залежності від фармакокінетичних параметрів) для підтримки постійної БЦ, БС концентрації
- Тривалість лікування (відповідно до протоколів)
- Ступінчаста терапія (двоетапне застосування протиінфекційних препаратів шляхом переходу з парентерального на непарентеральний (як правило, пероральний) шлях введення в якомога коротші терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта)
- Комбіноване застосування АБ (при змішаній інфекції, загрозі життя)
- Підвищення імунологічної реактивності організму (пробіотики, вітамінні препарати, імуномодулятори)

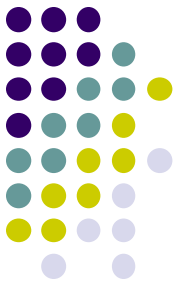
Механізм дії антибіотиків



Антибіотики пригнічують три основні процеси:
- біосинтез клітинної стінки бактерії, синтез білків бактерії, реплікацію ДНК бактерії

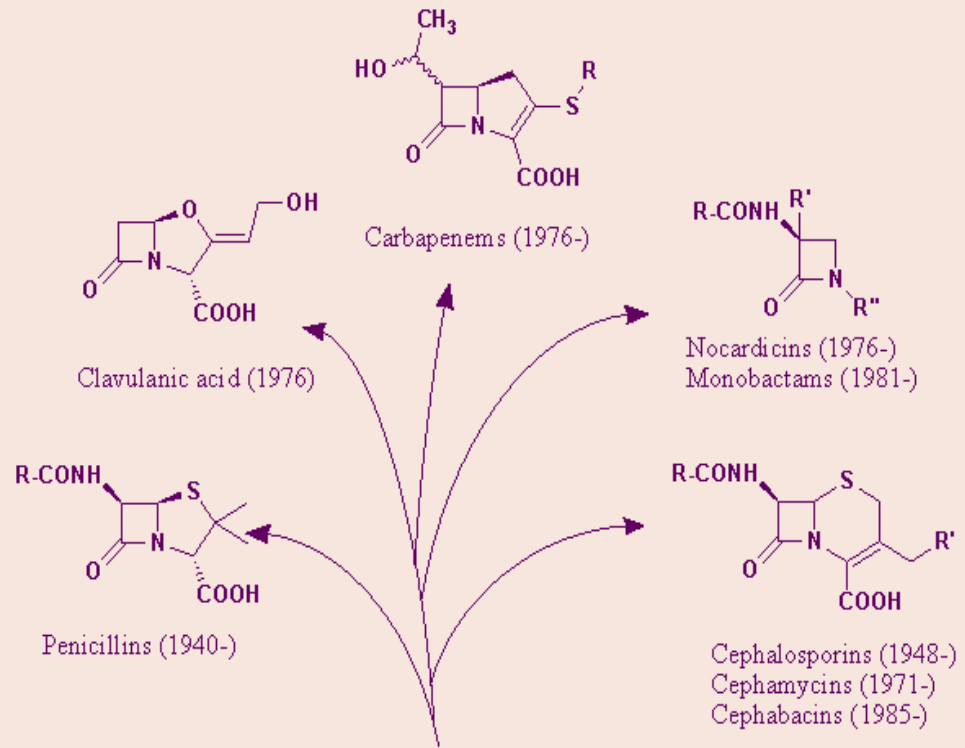


Бета-лактамі антибіотики



Пеніциліни
Цефалоспорины
Карбапенеми
Карбацефеми
Монобактами

The family tree of β -lactam antibiotics

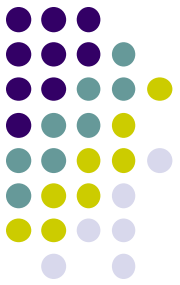


Бета-лактамні антибіотики

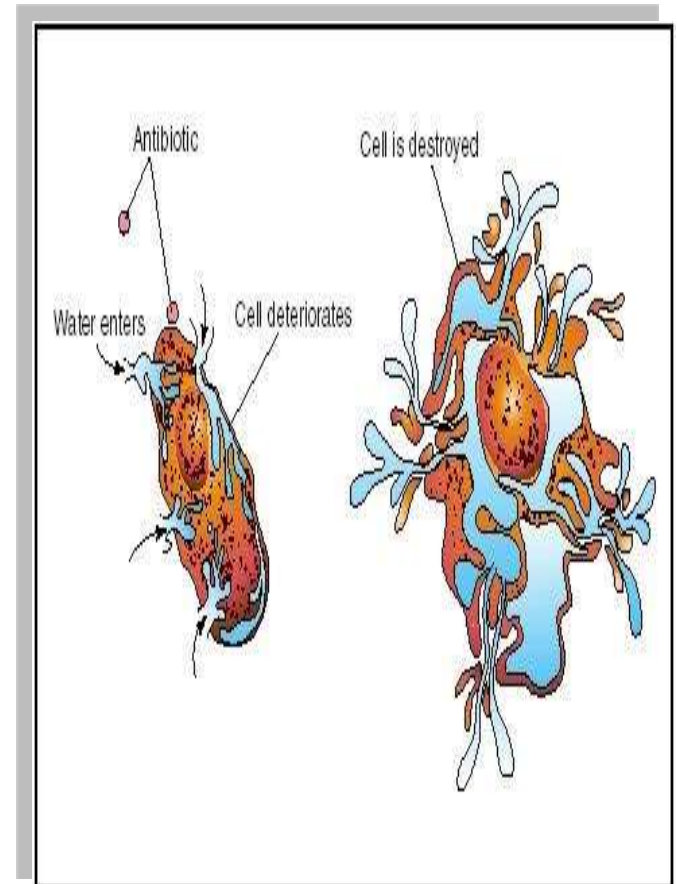


- Подібність хімічної структури зумовлює однаковий механізм дії всіх β -лактамів (*порушення синтезу клітинної стінки бактерій*) – бактерицидний тип дії, а також перехресну алергію до них у деяких пацієнтів.
- Пеніциліни, цефалоспорины і монобактами чутливі до гідролізу дії особливих ферментів – β -лактамаз, що виробляються рядом бактерій
- Карбапенеми характеризують значно більш високу стійкість до β -лактамаз
- З урахуванням високої клінічної ефективності та низькій токсичності β -лактамні антибіотики складають основу антимікробної хіміотерапії на сучасному етапі, займаючи провідне місце при лікуванні більшості інфекцій

Результат дії β -лактамних антибіотиків на мікробну клітину



- Містять 4-членне бета-лактамне кільце
- Перешкоджають утворенню пептидних містків і об'єднанню пептидогліканів клітинної стінки бактерій в єдину структуру (-ацетилглюкозамін і N-ацетилмурамова кислота) *(блокують ферменти, здійснюють синтез клітинної стінки бактерій (ендо-, транс- і карбоксипептидази), утворюючи з ними ковалентні зв'язки)*
- **Бактерициди** – викликають загибель бактерій у результаті осмотичного лізису. У присутності таких антибіотиків аутолиз клітинної стінки врівноважується процесами відновлення, стінка руйнується ендogenous пептидоглікангідролазами *(аутолізинами)*, що забезпечують її перебудову в процесі нормального росту бактерій



Класифікація пеніцилнів

Природні

Бензилпеніцилін (пеницилин)

Бензилпеніцилін прокаїн

Бензатин бензилпеніцилін

Феноксиметилпеніцилін

Бензатин феноксиметилпеніцилін

Полусинтетичні

- **Антистафілококкові**
- Оксацилін
- Розширеного спектру

Амінопеніциліни

Ампіцилін, амоксицилін

- **Антисинегнойні**
карбоксипеніциліни
карбеницилін, тикарцилін
уреїдопеніциліни, азлоцилін
піперацилін

- **Інгібіторозахищені**

Амоксицилін/клавуланат

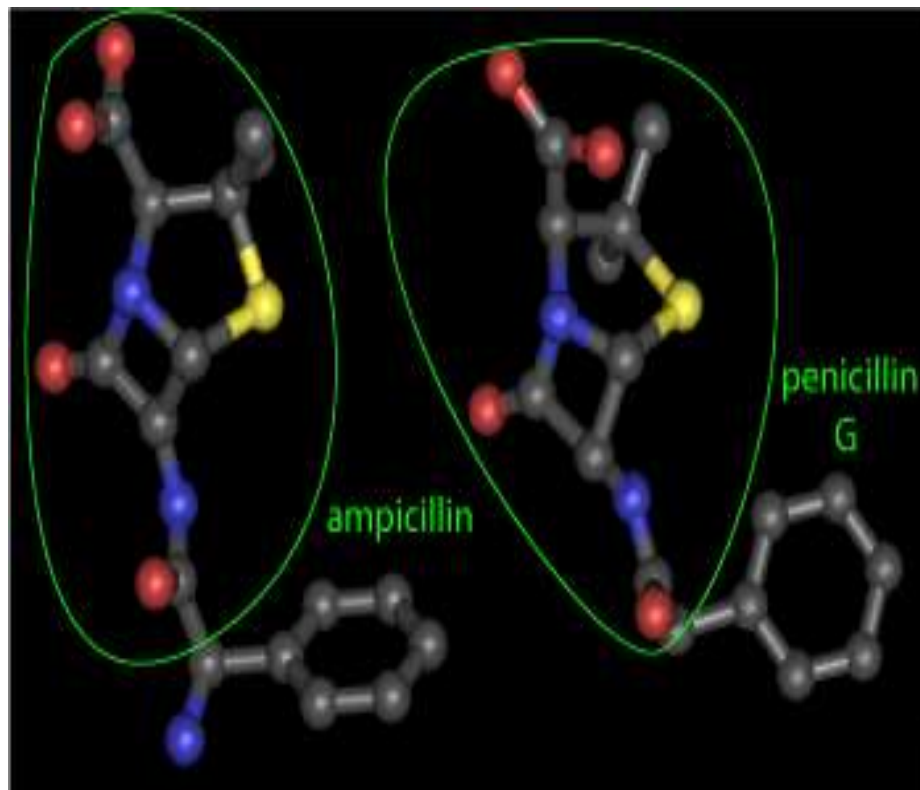
ампицилін/сульбактам

тикарцилін/клавуланат

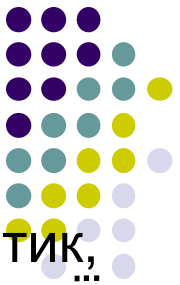
піперацилін/тазобактам

- **Комбіновані:** ампіцилін/оксацилін

ПЕНИЦИЛИНИ



АНТИБІОТИКИ



- **Бензилпеніцилін-натрій** — бета-лактамний антибіотик, інгібітор синтезу клітинної стінки, має коротку тривалість дії та вузький спектр, активний проти *Treponema palidum* і використовується як **основний антибіотик при сифілісі**.
- Призначають кожні 4 години.
- **Біциліни** — природні пеніциліни тривалої дії, мають вузький спектр, вводяться в/м 1 раз на тиждень (Біцилін-1) або 1 раз на місяць (Біцилін-5) для лікування сифілісу.
- **Ампіцилін** GR+ і GR-, руйнується бета-лактамазою. Призначають всередину і в/м. кожні 4-8 годин.
- **Амоксицилін** аналогічен ампіциліну, краще всмоктується в ШКТ. Призначають всередину, діє на хелікобактер пілорі.
- **Амп і Ам** діють на синьогнійну паличку й руйнуються бета-лактамазою.

Пеніциліни



Карбеніциллін – спектр сходний з ампіциліном. Активніше діє на протей і синьогнійну паличку. В/м, В/в. діє 4-6 годин.

Карбеніциллін інданіл натрій – кислотостійкий призначають при інфекціях сечовивідних шляхів.

Карфецилін і тикарцилін активніше на синьогнійну паличку діють аналогічно.

Уредінопеніциліни діють аналогічно карбоксипеніциліну однак активніше на синьогнійну паличку.

азлоцилін=піперациліну>мезлоцилін=тикарцилін >карбеніцилін.

Інгібітори беталактамаз (клавулонова кислота, сульбактам, тазобактам). Вони входять до складу комбінованих препаратів.

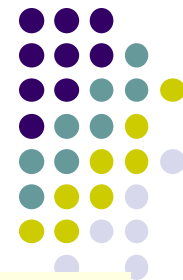
Аугментін (Амоксиц+ клавулонат)- 1-2 рази на добу.

Уназин (Амп+сульбактам) Амоксіклав (амоксицилін+ клавулонат)

Певмецилін діє на Гр- про ліки (метіцилін)

- Пеніциліназостійкі:
- **Оксацилін** – всередину і в/м
- **Нафцилін** – всередину і в/м і в/в.

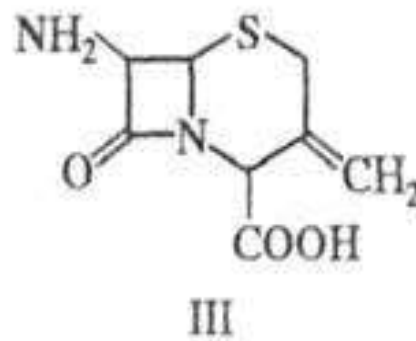
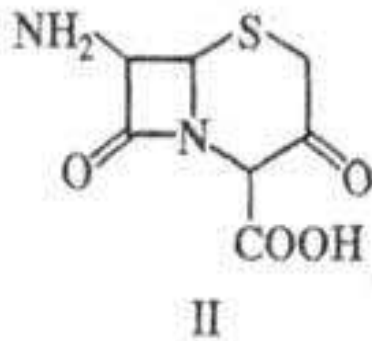
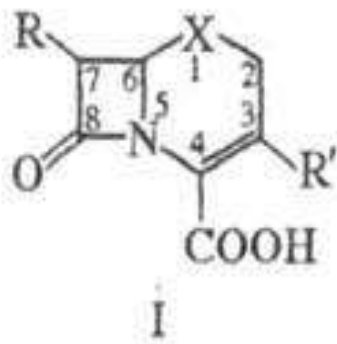
ЦЕФАЛОСПОРИНИ



Один з найбільш великих класів антибіотиків. У результаті хорошої ефективності та низькій токсичності вони набули широко розповсюджені

Цефалоспори́ни прийнято розділяти на **парентеральні** і **пероральні** та за **переважною активністю**. Наприклад, цефалоспори́ни з антисиньогнійною дією (**цефоперазон, цефтазидим, цефепім**)

Але найбільш поширеною є класифікація **за поколіннями**

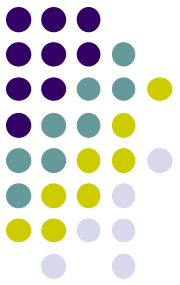


КЛАСИФІКАЦІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ



I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
ПАРЕНТЕРАЛЬНІ			
Цефалотин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепім
Цефазолин	Цефамандол	Цефтріаксон	цефпіром
Цефапірин	Цефокситин	Цефтазидим	—
Цефалоридин	цефоніцид	Цефтизоксим	
Цефрадин	Цефпрозил	Цефоперазон	—
	Цефметазон	Моксалактам	
	Цефоранід		
	Цефотитан		
ПЕРОРАЛЬНІ			
Цефалексин	Цефуроксим	Цефіксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефбутен	
	Лоракарбец	Цефподоксим	
	Цефпрозил	Цефтибутен	
		Цефетамет	

Загальні властивості цефалоспоринів



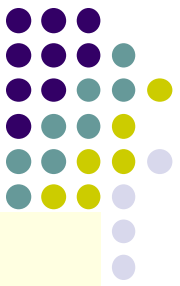
- Бактерицидна дія
- Широкий терапевтичний діапазон
- Перехресна алергія у 5-10% пацієнтів з алергією на пеніцилін
- Не діють на ентерококи, лістерії, MRSA
- Руйнуються β -лактамазами розширеного спектру
- Синергізм с аміноглікозидами

Небажані реакції цефалоспоринів



У цілому цефалоспори́ни добре переносяться, що є однією з причин їх високої популярності

- ❑ **Алергічні реакції** – кропив'янка, кореподібна висипка, лихоманка, еозинофілія, сироваткова хвороба, анафілактичний шок. У пацієнтів з алергією на пеніцилі́ни ризик розвитку алергічних реакцій на цефалоспори́ни (особливо I покоління) збільшується в 4 рази. У результаті в 5-10% випадків може відзначатися перехресна алергія. Тому при наявності в анамнезі вказівок на алергічні реакції негайного типу (кропив'янка, анафілактичний шок та ін.) на пеніцилі́ни, цефалоспори́ни I покоління протипоказані. У сумнівних випадках можна проводити шкірні проби або починати лікування з прийому всередину однієї дози перорального **цефалоспори́ну** (цефалексин, ін.).



- ❑ **Гематологічні реакції**
- ❑ Може відзначатися позитивна проба Кумбса, в рідкісних випадках – **лейкопенія, еозинофілія**. При застосуванні цефоперазону можливий розвиток **гіпопротромбемії**
- ❑ **Дисульфірамоподібний ефект** (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при прийомі алкоголю
- ❑ **Підвищення активності трансаміназ**
- ❑ **Флебіти** (частіше при використанні цефалотину)
- ❑ **Диспептичні і диспепсичні розлади**

ЦЕФАЛОСПОРИНИ І ПОКОЛІННЯ



мають вузький спектр антимікробної активності. Найбільше клінічне значення має їх дія на грампозитивні коки, за винятком MRSA і ентерококів

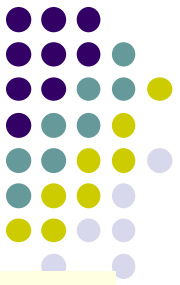
- **ЦЕФАЗОЛІН** Цефамезин, Кефзол, Рефлін, Нацеф, Тотацеф
- Найбільш відомий цефалоспорин I покоління
- **ЦЕФАЛЕКСИН** Кефлекс, Оспексин, Лексин, Спорідекс
- Цефадроксил, Дурацеф, Цефангін

ПОКАЗАННЯ:

- Стрептококовий (БГСА) тонзилофарингіт
- Стрептококові і стафілококові інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів

ПОПЕРЕДЖЕННЯ:

- Не слід використовувати цефалексин при гострих отитах і синуситах, т.к. як він володіє низькою активністю по відношенню до *H. influenzae* та погано проникає в синуси і середнє вухо



ЦЕФАЛОСПОРИНИ II ПОКОЛІННЯ

Основна відмінність від цефалоспоринів I покоління полягає в більш високій активності проти грамнегативної флори.

- **ЦЕФУРОКСИМ** *Аксеф, Зинацеф, Кетоцеф, Зіннат, Йокель, Аксетин*
- **ЦЕФАКЛОР** *Цеклор*
- *Цефамандол, Цефамабол*

ПОКАЗАННЯ:

- **Бактеріальні інфекції ВДШ** (*гострий синусит, гострий середній отит*)
- **Бактеріальні інфекції НДШ** (*загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія*)
- **Інфекції СВШ**
- **Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів**
- **Періопераційна антибіотикопрофілактика**

ЦЕФАЛОСПОРИНИ III ПОКОЛІННЯ



- мають більш високу (ніж препарати I-II поколінь) активність проти грамнегативних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, включаючи нозокоміальні полірезистентні штами. Деякі з цефалоспоринів III покоління (*цефтазидим*, *цефоперазон*) активні проти *P.aeruginosa*. Відносно стафілококів їх активність дещо нижча, ніж у цефалоспоринів I покоління

ЦЕФАЛОСПОРИНИ III ПОКОЛІННЯ



❖ Як і всі інші цефалоспорины, препарати III покоління не діють на MRSA і ентерококи, мають низьку антианаеробну активність, руйнуються β -лактамазами широкого спектру

Більшість проникає через ГЄБ.

- Парентеральні цефалоспорины III покоління спочатку використовувалися тільки при терапії важких інфекцій в стаціонарі, проте в даний час у зв'язку з ростом антибіотикорезистентності їх нерідко застосовують і в амбулаторних умовах
- При важких і змішаних інфекціях парентеральні цефалоспорины III покоління використовують у поєднанні з аміноглікозидами II-III поколінь (**метронідазол, ванкоміцин**)
- Пероральні цефалоспорины III покоління застосовують при середньотяжких позалікарняних інфекціях, викликаних грамнегативною флорою, а також у якості другого етапу ступеневої терапії після призначення парентеральних препаратів

ЦЕФОТАКСИМ



КЛАФОРАН

Перший, так званий "базовий", цефалоспорин III покоління, який знайшов широке застосування

СПЕКТР АКТИВНОСТІ:

Грам (+) коки: стрептококи (у тому числі багато пеніцилінорезистентні пневмококи); стафілококи (але діють слабше, ніж цефазолін). **Грам(-) коки:** *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, включаючи *b*-лактамаза(+) штамми. **Грам(-) палички:** *E.coli*, *Proteus spp.*, *H.influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, цитробактери, серації, провіденції, ін., в тому числі штами, стійкі до гентаміцину. **Анаероби:** переважно анаеробні коки (пептострептококи і ін.)

ПОКАЗАННЯ:

- **Важкі інфекції ВДШ** (гострий і хронічний синусит – при необхідності парентерального лікування)
- **Важкі інфекції НДШ** (позалікарняна та нозокоміальна пневмонія)
- Інфекції ЖВШ, Важкі позалікарняні і нозокоміальні інфекції МВП
- Інтраабдомінальні і тазові інфекції (у поєднанні з антианаеробними препаратами)
- Кишкові інфекції (шигельоз, сальмонельоз)
- Важкі інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
- Бактеріальний менінгіт
- Сепсис
- Гонорея.

ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ



Сульперазон

Є комбінацією цефоперазону з інгібітором b-лактамаз сульбактамом у співвідношенні 1 : 1, є єдиним інгібіторзахищеним цефалоспорином

- У порівнянні з **цефоперазоном** значно активніший проти мікроорганізмів, що утворюють b-лактамази – грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеріїв. На відміну від інших цефалоспоринів добре діє на неспороутворюючі анаероби, тому при інфекціях черевної порожнини і малого тазу може застосовуватися у вигляді монотерапії. За активністю щодо синьогнійної палички відповідає **цефоперазону**. За іншими параметрами (**фармакокінетика, небажані реакції**) **цефоперазон/сульбактам** практично не відрізняється від **цефоперазону**

ПОКАЗАННЯ

- **Важкі позалікарняні і нозокоміальні (в тому числі синьогнійні) інфекції:**
 - **НДШ** (**позалікарняна і нозокоміальна пневмонія, абсцес легенів**)
 - **ЖВШ** (**гострий холецистит, холангіт**)
 - **ВДШ** (**гострий і хронічний синусит** – при необхідності парентерального лікування)
 - **МВШ** (**гострий пієлонефрит**)
 - **Інтраабдомінальні і тазові**
 - **Шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів**
- **Сепсис**
- **Нейтропенічна лихоманка**

ЦЕФАЛОСПОРИНИ IV ПОКОЛІННЯ



До цефалоспоринів IV покоління відносяться **цефепім** і **цефпіром**, близькі за багатьма властивостями

- **Цефалоспорины IV** покоління характеризуються більшою стійкістю, ніж всі інші цефалоспорины, до дії хромосомних і плазмідних *b*-лактамаз класу *AmpC*, які поширені у нозокоміальних штамів ентеробактерій і цитробактеру
- У порівнянні з цефалоспоринами III покоління більш активні проти грампозитивних коків (але не діють на *MRSA* і ентерококи), грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* і проти *P.aeruginosa*, включаючи деякі штами, резистентні до цефтазидиму)

ЦЕФЕПІМ



МАКСИПІМ

СПЕКТР АКТИВНОСТІ

- **Грам(+)** коки: **стрептококи** (в тому числі пеніцилінорезистентні пневмококи); **стафілококи** (крім MRSA). **Ентерококи стійкі**. **Грам(-)** коки: *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, включаючи б-лактамазообразуючі штамми. **Грам(-) палички:** сімейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* та ін.), включаючи ряд штамів, резистентних до цефалоспоринов III покоління; *H. influenzae*; *P. aeruginosa* (включаючи деякі штами, резистентні до цефтазидиму). **Анаероби:** переважно анаеробні коки (*пептострептококки* і ін.), не діє на *B. fragilis*.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

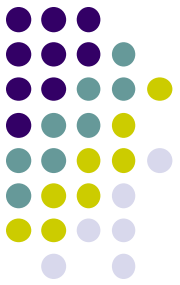
- При внутрішньовенному введенні добре розподіляється в організмі, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Екскретується переважно в незміненому вигляді нирками. T_{1/2} становить близько 2 год.

ПОКАЗАННЯ

Важкі, в основному нозокоміальні інфекції, викликані полірезистентною мікрофлорою:

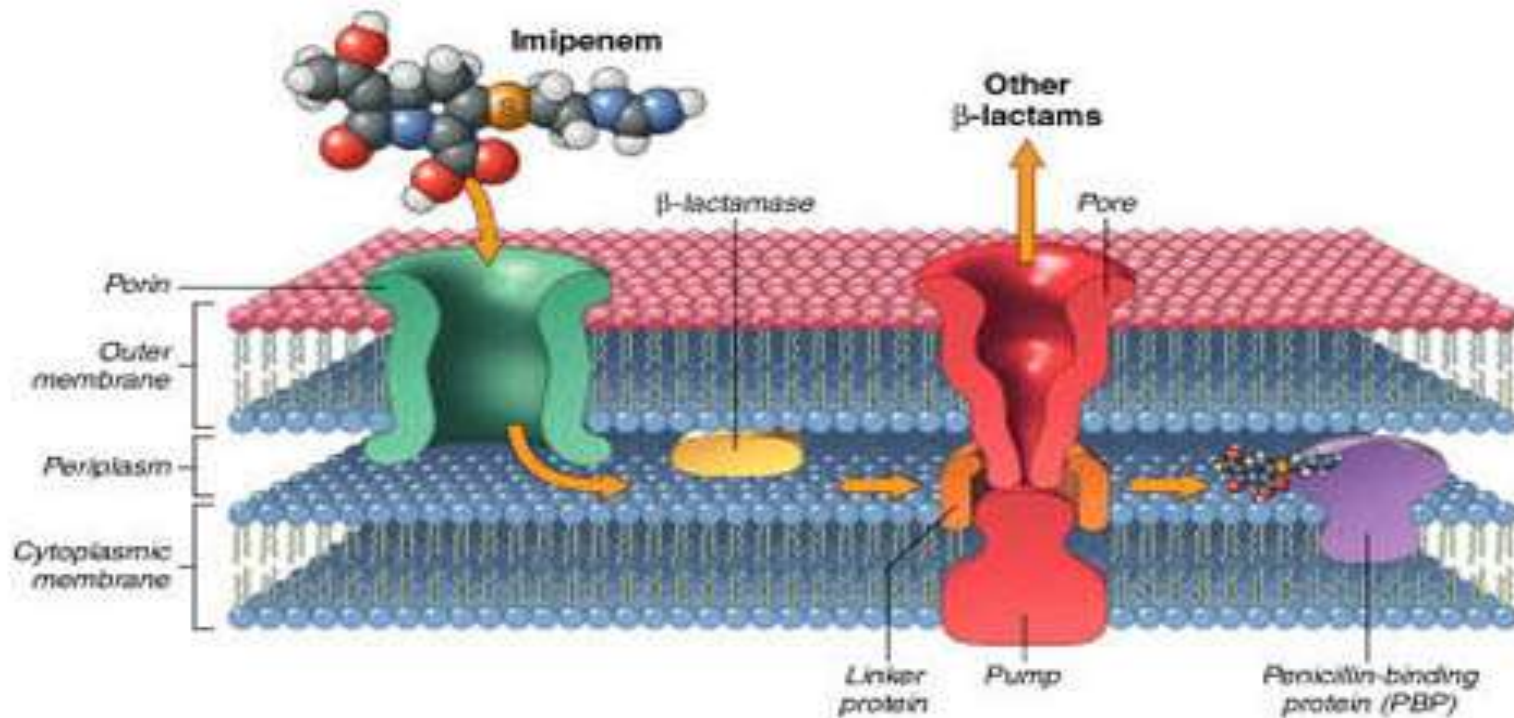
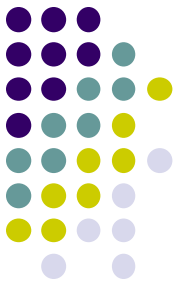
- нозокоміальна пневмонія
- ускладнені інфекції МВП
- інтраабдомінальні і тазові інфекції (у поєднанні з метронідазолом)
- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів
- сепсис
- **Нейтропенічна лихоманка**

КАРБАПЕНЕМИ



- Карбапенеми мають структурну схожість з іншими б-лактамними антибіотиками, але на відміну від них характеризуються високою стійкістю до дії БЛРС і більш широким спектром активності, включаючи *P. aeruginosa* і неспороутворюючі анаероби
- До групи карбапенемів входять *іміпенем* і *меропенем*, що діють на багато штамів грамнегативних бактерій, стійких до цефалоспоринов III-IV поколінь
- Карбапенеми не активні щодо *MRSA* і таких грамнегативних бактерій, як *B.cerealis* і *S.maltophilia*

Механізм дії імipенему на грам-негативні бактерії



Imipenem in the treatment of gram-negative bacterial infections

ІМІПЕНЕМ / ЦИЛАСТАТИН



Тісенам

Є комбінацію імipенему з циластатином у співвідношенні 1:1. Циластатин є інгібітором дегідропептидази I, що утворюється в нирках. При застосуванні без циластатину імipенем руйнується цим ферментом, тому не створюються терапевтичні концентрації препарату в сечі

СПЕКТР АКТИВНОСТІ:

- **Грам(+)** коки: стрептококи, включаючи більшість пеніцилінорезистентних пневмококів; *E.faecalis* (але не діє на *S.faecium*); стафілококи (крім MRSA). **Грам(-)** коки: менінгококи, гонококи, *M.catarrhalis*. **Грам(-)** палички: *E.coli*, сальмонели, шигели, клебсієли, ентеробактерії, серація, провіденції, протеї, цитробактери, ацинетобактери, *P.aeruginosa*. **Анаероби**: спороутворюючі (клостридії, крім *C.difficile*) і неспороутворюючі, включаючи *B. fragilis*

ФАРМАКОКІНЕТИКА:

- При парентеральному введенні добре розподіляється в організмі, проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр при запаленні оболонок мозку. У печінці не метаболізується. Виводиться через нирки. T_{1/2} - 1 год.



НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

- **Алергічні реакції** (в окремих випадках можлива перехресна алергія з пеніцилінами)
- **Шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання (частіше при швидкому внутрішньовенному введенні), в окремих випадках діарея
- **Нейротоксичність:** **судоми** (при швидкому внутрішньовенному введенні у пацієнтів з важкими захворюваннями ЦНС, нирковою недостатністю)

ПОКАЗАННЯ

- **Важкі інфекції, в тому числі нозокоміальні, викликані полірезистентними мікроорганізмами, а також змішаною мікрофлорою:**
 - **НДШ** (нозокоміальна пневмонія, абсцес легенів)
 - інтраабдомінальні і тазові інфекції
 - шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
 - сепсис
- **Нейтропенічна лихоманка**
- **Бактеріальний ендокардит**

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

- Синьогнійна паличка здатна швидко виробляти стійкість до імipенему, тому при його застосуванні необхідно повторно визначати чутливість *P.aeruginosa*

МОНОБАКТАМИ



АЗТРЕОНАМ *Азактам*

Має вузький спектр активності, діє бактерицидно на грамнегативну флору, включаючи *P.aeruginosa*, проте аналогічно пеніцилінів і цефалоспоринів руйнується БЛРС. Крім того, інактивується β -лактамазами, які виробляються стафілококами і бактероїдами.

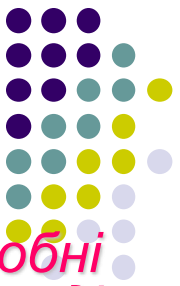
Незважаючи на структурну подібність монобактами з пеніцилінами і цефалоспоринами, перехресної алергії з цими групами антибіотиків не зазначається.

СПЕКТР АКТИВНОСТІ

- **Грам(-) палички:** *E.coli*, сальмонели, шигели, ентеробактери, клебсієли, протеї, серації, цитробактери, провіденції *P.aeruginosa*, *H.influenzae*, ін. **Ацинетобактер** – стійкий. **Грам(-) коки:** гонокок, менінгокок. Не діє на грампозитивну флору (*стафілококи*, *пневмококи*) і анаероби

ФАРМАКОКІНЕТИКА

- Добре розподіляється в організмі, проникає до багатьох органів, тканин і середовищ. Через ГЕБ проникає при запаленні оболонок мозку. Виводиться нирками. $T_{1/2}$ складає 1,5-2 ч.



ПОКАЗАННЯ

Головне клінічне значення азтреонаму полягає у дії на аеробні грамнегативні бактерії, включаючи *P.aeruginosa*. У ряді випадків виступає як альтернатива аміноглікозидам

- Інфекції НДП (нозокоміальна пневмонія, включаючи муковісцидоз)
- Інфекції МВП
- Інтраабдомінальні і тазові інфекції (у поєднанні з антианаеробними препаратами)
- Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
- Сепсис

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

- Місцеві: флебіти і тромбофлебіти — при внутрішньовенному введенні, біль і набряклість — при внутрішньом'язовому введенні
- Диспептичні і диспепсичні розлади
- Гепатотоксичність (жовтяниця, гепатит)
- Нейротоксичність

КЛАСИФІКАЦІЯ МАКРОЛІДІВ



14-членні –

*Еритроміцин, олеандоміцин,
телитроміцин*

Рокситроміцин, кларитроміцин

- **15-членні (азаліди) –**
Азитроміцин

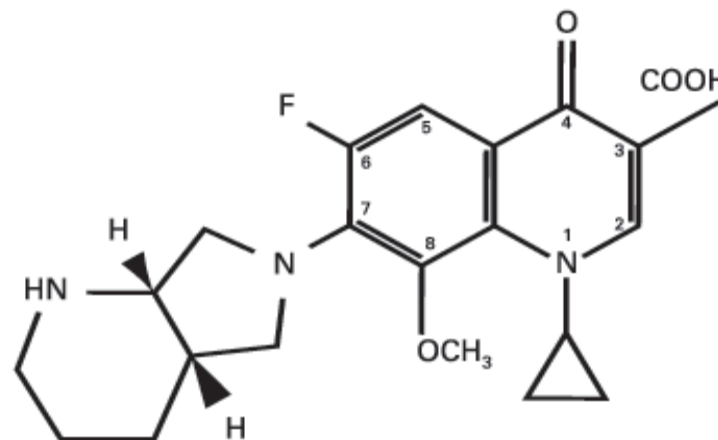
- **16-членні –**

*Спіраміцин, джозаміцин,
мідекаміцин*

Мідекаміцину ацетат

*Природні

*Напівсинтетичні



Загальні властивості



- *Переважно бактеріостатична дія*
- *Активність проти грампозитивних коків (стрептококи, стафілококи) та внутрішньоклітинних збудників (мікоплазми, хламідії, легіонели)*
- *Високі концентрації в тканинах (у 5-10-100 разів вище плазмових)*
- *Низька токсичність*
- *Відсутність перехресної алергії з b-лактамами*
- *У 14-членних макролідів взаємодія з теофіліном, карбамазепіном, циклоспорином, цизапридом і ін.*
- *Наявність додаткових фармакологічних ефектів (протизапального, імуномодулюючого)*

РОКСИТРОМІЦИН



- ***Рулід, Роксид, Реніцин, Роксилід, Брилід***

Напівсинтетичний 14-членний макролід. За спектром активності близький до еритроміцину

ВІДМІННОСТІ ВІД ЕРИТРОМІЦИНУ:

- ***стабільніша біодоступність (50%), практично не залежить від їжі***
- ***більш високі концентрації в крові і тканинах***
- ***більш тривалий T_{1/2} (10-12 год.)***
- ***краща переносимість***
- ***менш імовірні лікарські взаємодії***

ПОКАЗАННЯ

- *Інфекції ВДП при алергії на пеніциліни (стрептококовий тонзилофарингіт, гострий синусит)*
- *Інфекції НДП (загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія)*
- *Ородентальні інфекції*
- *Інфекції шкіри і м'яких тканин*
- *Хламідійна інфекція*
- *Мікоплазмозна інфекція*

КЛАРИТРОМІЦИН



- **Клацид, Фромилид**

Напівсинтетичний 14-членний макролід. За спектром активності близький до еритроміцину

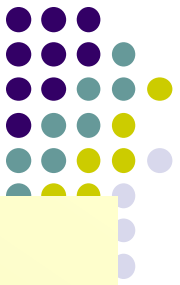
ВІДМІННОСТІ ВІД ЕРИТРОМІЦИНУ:

- *має активний метаболіт – 14-гідроксикларитроміцин, за рахунок якого підвищена активність проти *H. influenzae**
- *найактивніший з усіх макролідів щодо *H. pylori**
- *діє на атипові мікобактерії (*M. avium*, ін.), що викликають опортуністичні інфекції при СНІДі*
- *велика кислотостійкість і біодоступність (50-55%), яка не залежить від їжі*
- *більш високі концентрації в тканинах*
- *більш тривалий T₁ / 2 (3-7 год.)*
- *краща переносимість*
- *не призначається дітям до 6 міс, вагітним і годуючим*

ПОКАЗАННЯ

- *Інфекції ВДП при алергії на пеніциліни (стрептококовий тонзилофарингіт, гострий синусит)*
- *Інфекції НДП (загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія).*
- *Ородентальні інфекції*
- *Ерадикація *H. pylori* (в поєднанні з іншими антибіотиками і антисекреторними препаратами)*
- *Інфекції шкіри і м'яких тканин*
- *Хламідійна інфекція*
- *Микоплазменная інфекція*
- *Атипові мікобактеріози при СНІДі (лікування і профілактика)*

АЗИТРОМІЦИН



● **Сумамед**

Напівсинтетичний 15-членний макролід, що входить в підклас азалідів

ВІДМІННОСТІ ВІД ЕРИТРОМІЦИНУ:

- більш активний щодо *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* і *H.pylori*
- біодоступність (близько 40%) менше залежить від їжі
- більш високі концентрації в тканинах (найвищі серед макролідів)
- має значно триваліший T1 / 2 (до 55 год.), що дає можливість призначати препарат 1 раз у день, використовувати короткі курси (1-3-5 днів) при збереженні лікувального ефекту протягом 5-7 днів після відміни
- краща переносимість
- менш імовірні лікарські взаємодії

ПОКАЗАННЯ:

- *Інфекції ВДП при алергії на пеніциліни (стрептококовий тонзилофарингіт, гострий синусит)*
- *Інфекції НДП (загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія)*
- *Ородентальні інфекції*
- *Інфекції шкіри і м'яких тканин*
- *Хламідійна інфекція*
- *Микоплазменная інфекція*
- *Профілактика атипових мікобактериозів при СНІДі*

СПІРАМІЦИН



● Роваміцин

Природний 16-членний макролід

ВІДМІННОСТІ ВІД ЕРИТРОМІЦИНУ:

- *Активний проти деяких пневмококів і БГСА, резистентних до 14- і 15-членних макролідів*
- *Діє на токсоплазми і криптоспоридії*
- *Біодоступність (30-40%) не залежить від їжі*
- *Більш високі концентрації в тканинах*
- *Краще переноситься*
- *Клінічно значущі лікарські взаємодії не встановлені*
- *Як і еритроміцин може застосовуватися у вагітних*

ПОКАЗАННЯ:

- *Інфекції ВДП при алергії на пеніциліни (стрептококовий тонзилофарингіт)*
- *Інфекції НДП (загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія)*
- *Ородентальні інфекції*
- *Інфекції шкіри і м'яких тканин*
- *Хламідійна інфекція*
- *Мікоплазмена інфекція*
- *Токсоплазмоз*
- *Криптоспоридіоз*

Кетоліди



- *Новий підклас 14-членних макролідів*

Єдиний представник – препарат **ТЕЛІТРОМІЦИН** (табл. 800 мг)

- **Особливості** – відмінність в ділянках зв'язування з 50S субодиницею рибосом у кетолідів, макролідів і лінкозамідів обумовлює відсутність перехресної резистентності до даних ліків
- **Спектр дії** – **широкий: стрептококи**. У т.ч. множинно-стійкі штами, **возб.!!!** коклюш та дифтерії, хламідії, мікоплазми, легіонели
- Добре всмоктується, висока біодоступність, що не залежить від прийому їжі, високі тканинні концентрації. Проникає в молоко
- **Основні показання** – **інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів**
- **Побічні ефекти** – диспепсичні явища, зміна смаку, запаморочення, порушення сну. Алергічні реакції – рідко
- **Протипоказання** – вагітність, діти до 12 років, міастенія, ПН, гепатит

ТЕТРАЦИКЛІНИ



- До групи тетрацикліну належать природний тетрациклін і напівсинтетичні препарати доксициклін та міноциклін

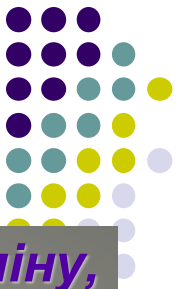
ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ:

- Бактеріостатична дія
- Дуже широкий спектр активності, але високий рівень вторинної резистентності багатьох бактерій
- Перехресна стійкість мікроорганізмів до всіх препаратів групи
- Висока частота небажаних реакцій

СПЕКТР АКТИВНОСТІ:

- **Грам(+)** коки: стафілококи, стрептококи, проте в даний час відзначається висока стійкість пневмококів, БГСА і більшості стафілококів
- Ентерококи стійкі. **Грам(+)** палички: лістерії, збудники сибірської язви. **Грам(-)** коки: *M. catarrhalis*
- Гонококи найчастіше устійчиві. **Грам(-)** палички: иерсинии, кампілобактери, бруцели, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, холерний вібріон, збудники чуми, туляремії
- Багато штамів *E. coli*, сальмонел і шигел стійкі. **Анаероби**: клостридії (крім *C. difficile*), фузобактерії
- Більшість штамів *B. fragilis* стійкі
- Спірохети
- Рикетсії
- Хламідії
- Мікоплазми
- Актиноміцети
- Найпростіші: *P. falciparum*

Побічні реакції



- Загальна катаболічна дія, пригнічення білкового обміну, гіперазотемія
- Диспептичні явища, езофагіт
- Пригнічення нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту і піхви, суперінфекції, включаючи кандидоз шлунково-кишкового тракту і піхви
- У дітей порушення утворення кісткової і зубної тканини: зміна забарвлення зубів, дефекти емалі, уповільнення подовжнього росту кісток
- Фотосенсибілізація (частіше доксициклін)
- Гепатотоксичність, аж до некрозу тканин печінки - особливо при патології печінки та швидкому внутрішньовенному введенні
- Синдром псевдопухлини мозку: підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому прийомі
- Нефротоксичність: розвиток тубулярного некрозу при використанні прострочених препаратів

ПОКАЗАННЯ:

- **Інфекції ВДП** – гострий синусит (доксициклін)
- **Інфекції НДП** – загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія (доксициклін)
- **Інфекції ЖВП**
- **Ородентальні інфекції** – періодонтит і ін. (доксициклін)
- **Ієрсиніоз** (доксициклін)
- **Ерадикація *H. pylori*** (тетрациклін у поєднанні з іншими антибіотиками і антисекреторними препаратами)
- **Вугрі** (при неефективності місцевої терапії)
- **Рожеві вугрі**
- **Сифіліс** (при алергії до пеніциліну)
- **Негонококовий уретрит**, викликаний хламідіями, мікоплазмами (доксициклін)
- **Тазові інфекції** (у поєднанні з b-лактамами, антианаеробними препаратами)
- **Рикетсіози**
- **Особливо небезпечні інфекції:** чума (у поєднанні зі стрептоміцином), холера (доксициклін)
- **Зоонозні інфекції:** лептоспіроз, бруцельоз, туляремія (у поєднанні зі стрептоміцином), сибірська виразка (доксициклін)

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

- Вік до 8 років (*доксициклін дозволений у дітей до 8 років для профілактики сибірської виразки*)
- Вагітність
- Годування груддю
- Важка патологія печінки
- Ниркова недостатність (*тетрациклін*)



АМІНОГЛІКОЗИДИ



Основне клінічне значення аміноглікозидів полягає в їх активності щодо грамнегативних бактерій. Аміноглікозиди мають більш швидку, ніж б-лактами, бактерицидну дію, дуже рідко викликають алергічні реакції, але в порівнянні з б-лактамами, **значно більш токсичні**

Класифікація		
<i>I</i> покоління	<i>II</i> покоління	<i>III</i> покоління
Стрептоміцин	Гентаміцин	Амікацин
Неоміцин	Тобраміцин	
Канаміцин	Нетилміцин	

ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ



СПЕКТР АКТИВНОСТІ

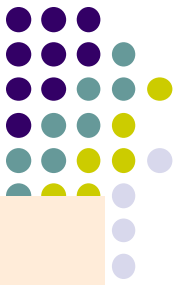
- **Грам(+)** коки: стафілококи, включаючи PRSA і деякі MRSA (аміноглікозиди II-III поколінь); стрептококи і ентерококи помірно чутливі до стрептоміцину і гентаміцину
- **Грам(-)** коки: гонококи, менінгококи - помірно чутливі
- **Грам(-)** палички: E. coli, протеї (аміноглікозиди I-III поколінь), клебсієли, ентеробактерії, серрація (аміноглікозиди II-III поколінь); P. aeruginosa (аміноглікозиди II-III поколінь)
- **Мікобактерії**: M. tuberculosis (стрептоміцин, канаміцин і амікацин). Анаероби стійкі

ПОПЕРЕДЖЕННЯ



- Пневмококи стійкі до аміноглікозидів, тому помилкою є їх застосування при пневмонії
- Стрептококи, включаючи групу зеленячих стрептококів, у цілому малочутливі до аміноглікозидів. Але при застосуванні з пеніциліном відзначається виражений синергізм. Тому при лікуванні, наприклад, бактеріального ендокардиту, використовують поєднання бензилпеніциліну (або ампіциліну) з гентаміцином (або стрептоміцином)
- Незважаючи на те, що сальмонели і шигели *in vitro* чутливі до аміноглікозидів, для лікування шигельозу та сальмонельозу ці антибіотики не можна застосовувати в зв'язку з низькою ефективністю. Це обумовлено поганим проникненням аміноглікозидів усередину клітин людини, де локалізуються шигели та сальмонели. Щоб уникнути непотрібних досліджень і не вводити клініцистів в оману при інтерпретації результатів визначення чутливості, не рекомендується визначати чутливість до аміноглікозидів шигел і сальмонел

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ



- ❖ *Ототоксичність (вестібулотоксичність, кохлеатоксичність)*
- ❖ *Нефротоксичність*
- ❖ *Нервово-м'язова блокада*
- ❖ *Фактори ризику розвитку небажаних реакцій*
- ❖ *Похилий вік*
- ❖ *Високі дози*
- ❖ *Тривале застосування (понад 7-10 днів)*
- ❖ *Гіпокаліємія*
- ❖ *Дегідратація*
- ❖ *Ураження вестибулярного і слухового апарату*
- ❖ *Ниркова недостатність*
- ❖ *Одночасний прийом інших нефротоксичних і ототоксичних препаратів (амфотерицин В, поліміксин В, фуросемід та ін.)*
- ❖ *Одночасне введення з міорелаксантами*
- ❖ *Міастенія*
- ❖ *Швидке внутрішньовенне введення аміноглікозидів або їх великих доз в черевну і плевральну порожнину*

Заходи профілактики небажаних реакцій



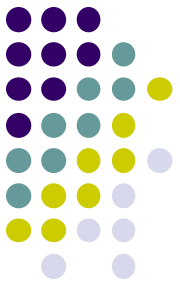
- ❖ Не перевищувати максимальні добові дози, якщо немає можливості визначати концентрацію аміноглікозидів у крові
- ❖ Контролювати функцію нирок до призначення аміноглікозидів і потім **кожні 2-3 дні** шляхом визначення креатиніну сироватки крові з розрахунком кліренс креатиніну
- ❖ Дотримуватися максимальної тривалості терапії – **7-10 днів**, виняток становлять бактеріальний ендокардит – **до 14 днів**, туберкульоз – **до 2 місяців**
- ❖ Не можна призначати одночасно два аміноглікозида або замінювати один препарат іншим. Якщо один аміноглікозид застосовувався протягом **7-10 днів**, то повторний курс можна проводити не раніше ніж через **4-6 тижнів**
- ❖ Контролювати слух і вестибулярний апарат (**опитування пацієнтів, при необхідності аудіометрія**)

Показання



- ❖ Інфекції різної локалізації, спричинені грамнегативними бактеріями з сімейства *Enterobacteriaceae* (кишкова паличка, клебсієли, ентеробактерій, ін.) та неферментуючими бактеріями (ацинетобактер, *S. maltophilia*, ін.) – аміноглікозиди II-III поколінь
- ❖ Синьогнійна інфекція – аміноглікозиди II-III поколінь
- ❖ Ентерококові інфекції – гентаміцин або стрептоміцин обов'язково у поєднанні з пеніциліном або ампіциліном
- ❖ Туберкульоз: стрептоміцин, канаміцин, амікацин – обов'язково у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами
- ❖ Зоонозні інфекції: чума, бруцельоз (стрептоміцин); туляремія (стрептоміцин, гентаміцин)

Принципи дозування аміноглікозидів



З огляду на те, що при застосуванні аміноглікозидів можуть розвиватися важкі небажані реакції, а також з огляду на особливості їх фармакокінетики (виведення через нирки в незміненому вигляді), **особливу увагу слід приділяти правильному розрахунку доз аміноглікозидів**

При цьому слід враховувати два ключові положення:

- доза аміноглікозидів (не тільки у дітей, але й у дорослих!) повинна розраховуватися, виходячи з маси тіла
- доза повинна бути скоригована виходячи з індивідуальних особливостей пацієнта: вік, функція нирок, локалізація інфекції

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ:

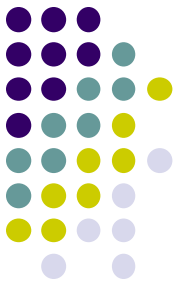
- створюють високі концентрації в крові і тканинах при прийомі всередину, причому біодоступність не залежить від часу прийому їжі
- добре проникають в різні органи і тканини: легені, нирки, простату
- мають тривалий $T_{1/2}$, призначаються 1-2 рази на день



ПЕРЕНОСИМІСТЬ:

- небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту і центральної нервової системи зустрічаються рідше
- можуть бути використані при нирковій недостатності

ГЛІКОПЕПТИДИ



- ❖ До цієї групи антибіотиків входять **ванкоміцин** і **тейкопланін**, що володіють переважно бактеріостатичною дією та вузьким спектром активності (раніше застосовувався препарат **ристоміцин**). У даний час не використовується в зв'язку з **високою токсичністю!**
- ❖ Головне клінічне значення глікопептидів полягає в їх активності проти MRSA і ентерококів. За кордоном (США, Франція) зустрічаються ванкоміцинорезистентні ***E.faecium* (VRE)**. В останні роки в ряді країн світу з'явилися ***S.aureus*** зі зниженою чутливістю до глікопептидів (**VISA, GISA**)

ГЛІКОПЕПТИДИ



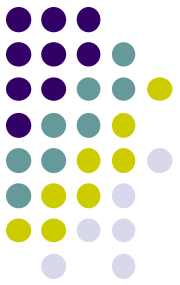
Ванкоміцин, Ванкоцин, Едіцін

- Препарат вибору для лікування стафілококових інфекцій, викликаних *MRSA* і *S.epidermidis*, а також ентерококами (*E.faecalis*, *E.faecium*), стійкими до ампіциліну та аміноглікозидів

СПЕКТР АКТИВНОСТІ:

- *Грам (+) коки*: стафілококи, в тому числі *PRSA*, *MRSA* і *S.epidermidis*; *стрептококи*, включаючи пневмококи, резистентні до пеніциліну та інших антибіотиків; *ентерококи*

ГЛІКОПЕПТИДИ



ФАРМАКОКІНЕТИКА:

- Практично не всмоктується при прийомі всередину. Внутрішньом'язове введення не рекомендується в зв'язку з крайньою хворобливістю і ризиком розвитку некрозу тканин. **Основний шлях введення** - внутрішньовенний. Добре розподіляється в організмі, проникаючи в органи і тканини. Через гематоенцефалічний бар'єр здатний проходити тільки при запаленні оболонок мозку. В організмі не метаболізується, виділяється в незміненому вигляді через нирки. $T_{1/2}$ - 6-8 год. при нормальній функції нирок

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

- **:Флебіти** (найбільш часто)
- При швидкому внутрішньовенному введенні відбувається вивільнення гістаміну з опасистих клітин з розвитком нудоти, гіпотензії, гіперемії грудей і шиї (синдром "червоної шиї", "червоної людини")
- **Ототоксичність:** шум у вухах, порушення слуху (як правило, в осіб похилого віку та при порушенні функції нирок)
- **Нефротоксичність:** зниження клубочкової фільтрації, інтерстиціальний нефрит (особливо при поєднанні з аміноглікозидами і у пацієнтів з вихідними порушеннями функції нирок)
- **Нейтропенія**

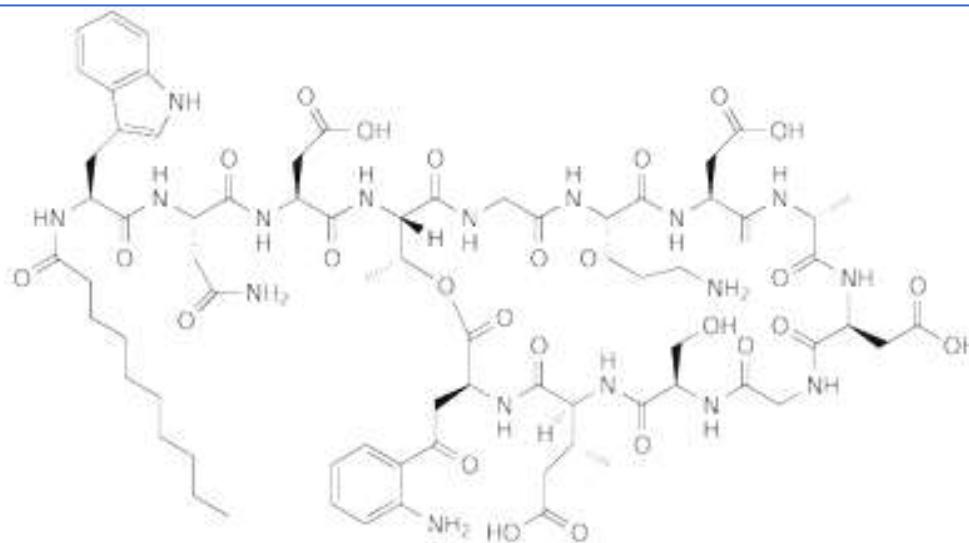
ПОКАЗАННЯ:

- Важкі системні інфекції, викликані MRSA, *S. epidermidis*, ентерококами, пеніцилінорезистентними пневмококами

Ліпопептиди



- **Даптоміцин** — перший антибіотик нового класу циклічних ліпопептидів. Відкрито фахівцями компанії *Eli Lilly* на початку 80-х у процесі стандартного дослідження антибактеріальної активності екстрактів бактеріальної ферментації. Ліцензія на даптоміцин була отримана компанією *Cubist Pharmaceuticals* в 1997 р.



Даптоміцин

N-decanoyl-L-tryptophyl-L-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine ϵ_1 -lactone; $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$
 $M_r = 1,620.67$

Особливості даптоміцину



- **Унікальний механізм дії**, що дозволяє уникнути перехресної резистентності, яка стала серйозною проблемою для інших антибіотиків
- **In vitro** проявляє здатність швидко знищувати найбільш значущі з клінічної точки зору грампозитивні бактерії, в тому числі **MRSA**, резистентний до ванкоміцину **Staphylococcus aureus (VRSA)** і **VREF**. Така бактерицидна активність є суттєвою перевагою для важко хворих пацієнтів і повинна сповільнити появу стійких до даптоміцину штамів
- **Зручний режим дозування**: на відміну від традиційних антибіотиків, які необхідно приймати як мінімум два рази на день, даптоміцин розрахований на один прийом на добу
- **Хороший профіль побічних ефектів**: його можуть застосовувати пацієнти, які погано переносять інші антибіотики



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- **Даптоміцин** призначений для лікування ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, викликаних чутливими штамми наступних грампозитивних організмів: *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін *штами*), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, підвид *equisimilis* і *Enterococcus faecalis* (*тільки штамми, чутливі до ванкоміцину*)
- При наявності грамнегативних або анаеробних організмів серед встановлених або передбачуваних патогенів може бути показана комбінована терапія

ОКСАЗОЛІДІНОНИ



- **ЛІНЕЗОЛІД**
Зивокс

Перший представник оксазолідінонів нового класу синтетичних антибактеріальних препаратів. Володіє переважно бактеріостатичною дією та вузьким спектром активності

- Головне клінічне значення лінезоліду полягає в дії на грампозитивні коки, стійкі до багатьох інших антибіотиків, в тому числі на MRSA, пеніцилінорезистентні пневмококи і ванкоміцинорезистентні ентерококи.
- Наявність внутрішньовенної та пероральної лікарських форм дозволяє використовувати лінезолід для ступінчастої терапії.

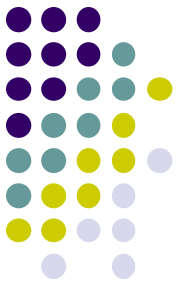
СПЕКТР АКТИВНОСТІ

- **Грам (+) коки:** стафілококи - *S.aureus* (включаючи MRSA), коагулазонегативні стафілококи; стрептококи, в тому числі *S.pyogenes* і *S.pneumoniae* (включаючи пеніцилінорезистентні штами); ентерококи - *E.faecalis*, *E.faecium* (включаючи ванкоміцинорезистентні штами). Анаероби: спороутворюючі - клостридії (крім *C.difficile*); неспороутворюючі - пептострептококки, превотелли, деякі штами *B.fragilis*. Грамнегативна флора стійка.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

- Добре всмоктується в ШКТ, біодоступність (близько 100%) не залежить від їжі. Швидко розподіляється в тканинах, які мають добре кровопостачання. Метаболізується в печінці. Виводиться з сечею, переважно в неактивному стані. T1/2 - 4,5-5,5 год, причому істотно не змінюється при порушенні функції печінки або нирок

Особливості лінезоліду



НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ

У цілому Лінезолід добре переноситься. У окремих пацієнтів можуть відзначатися: *диспепсичні і диспепсичні явища; порушення смаку; головні болі; помірна гематотоксичність (оборотна анемія, тромбоцитопенія); транзиторне підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази.*

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

- Лінезолід є слабким інгібітором моноамінооксидази, тому може посилювати пресорний ефект деяких симпатоміметиків (допаміну, псевдоефедрину та ін.).

ПОКАЗАННЯ

Стафілококові і пневмококові інфекції при стійкості до інших антибіотиків:

- інфекції НДП - позалікарняна і нозокоміальна пневмонія
- інфекції шкіри і м'яких тканин
- Ентерококові інфекції, викликані ванкоміцинорезистентними штамми *E. faecalis* або *E. faecium*