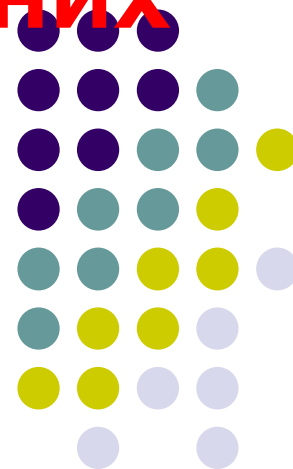


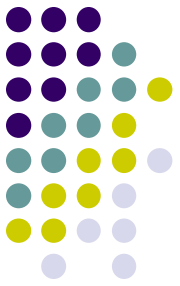
Полтавський державний медичний університет
Кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармації

Фармакологія бета-лактамних антибіотиків

Лектор завідувач кафедри фармакології,
клінічної фармакології та фармації
д.мед.н., доц. **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

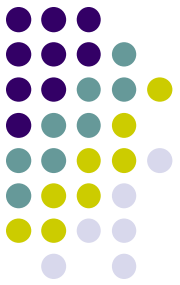
- Засоби, що застосовуються для лікування і профілактики малярії
- Засоби, що застосовуються для лікування амебіазу
- Засоби, що застосовуються для лікування лямбліозу
- Засоби, що застосовуються для лікування трихомонадозу
- Засоби, що застосовуються для лікування токсоплазмозу
- Засоби, що застосовуються 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, актиноміцетами і бактеріями та мають здатністю вибірково пригнічувати ріст і розмноження мікроорганізмів, найпростіших, грибів, деяких вірусів 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**



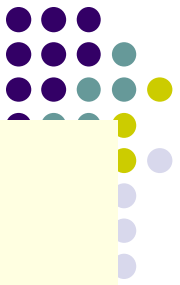
III. Інгібітори рибосомальних субчастинок 30-S

- ❑ **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, oleandomіцин, 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**

КЛАССИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ



Класифікація 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).

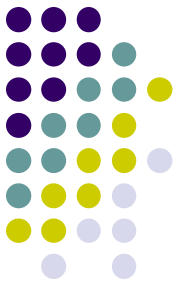
По ефективності:

1. Основні (І ряду) — препарати вибору при данному захворюванні

2. Альтернативні (ІІ ряду) — назначають, коли препарати першого ряду нефективні або штамп возбудителя найбільш чутливий до них

3. Резервні - використовуються в особих випадках, при неефективності препаратів 1-2 ряду, вкликають багато ускладнень

Класифікації 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*).

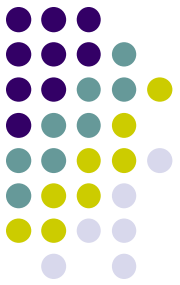
1.2. Антибіотики переважною дією на грамнегативні м/о (*монобактами, циклічні поліпептиди*).

1.3. Антибіотики широкого спектру дії (*полусинтетичні пеніциліни цефалоспорины 2-3 покоління, карбапенеми, аміноглікозиди, левоміцетин, 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 макроорганізмів



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

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

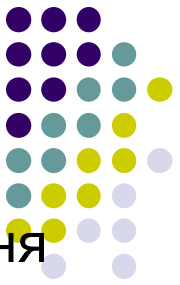
2. Антибіотики обмеженого дозування (цефалоспорини, карбопенени, монобактами, макроліди).

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

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

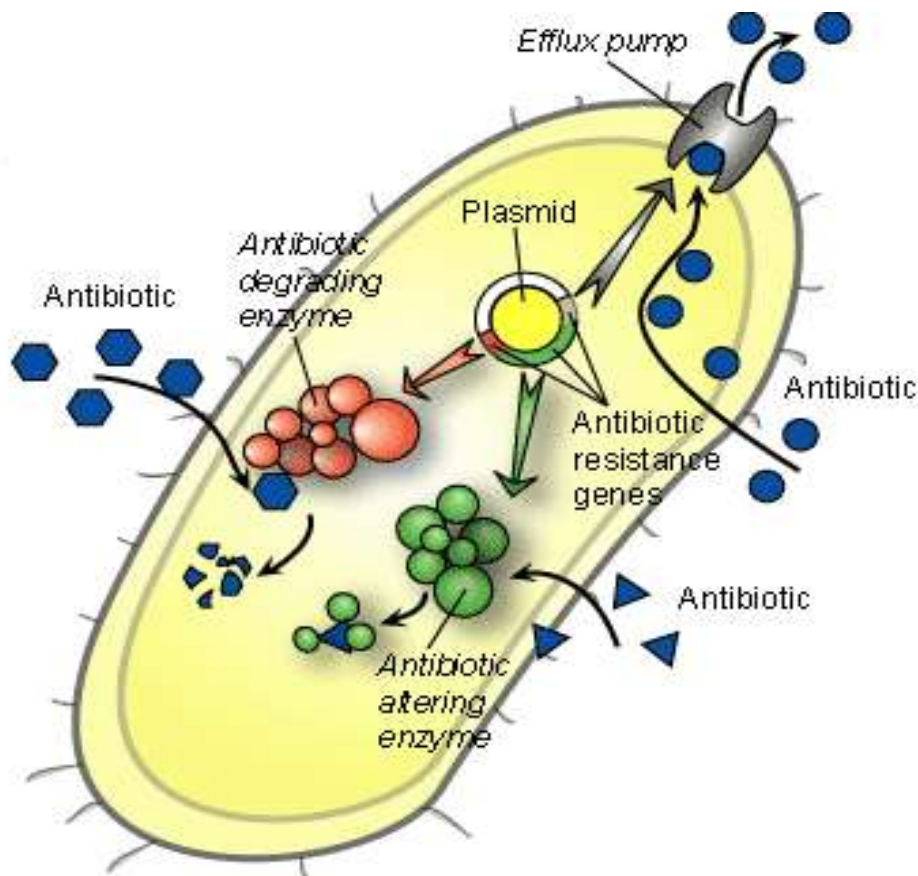
При необхідності їх СТК може бути збільшена максимально в 1,5 раз.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

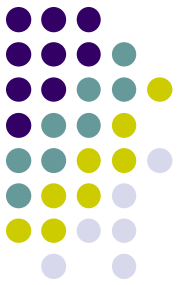


- **модифікація мішені дії препаратів** (наприклад, утворення атипових пеніцилінозв'язуючих білків у стафілококів веде до появи штамів MRSA)
- **конформація на рівні M2-каналів** вірусної частки – до появи вірусу грипу типу А, стійкого до ремантадину);
- **ферментативна інактивація** (гідроліз b-лактамних 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).

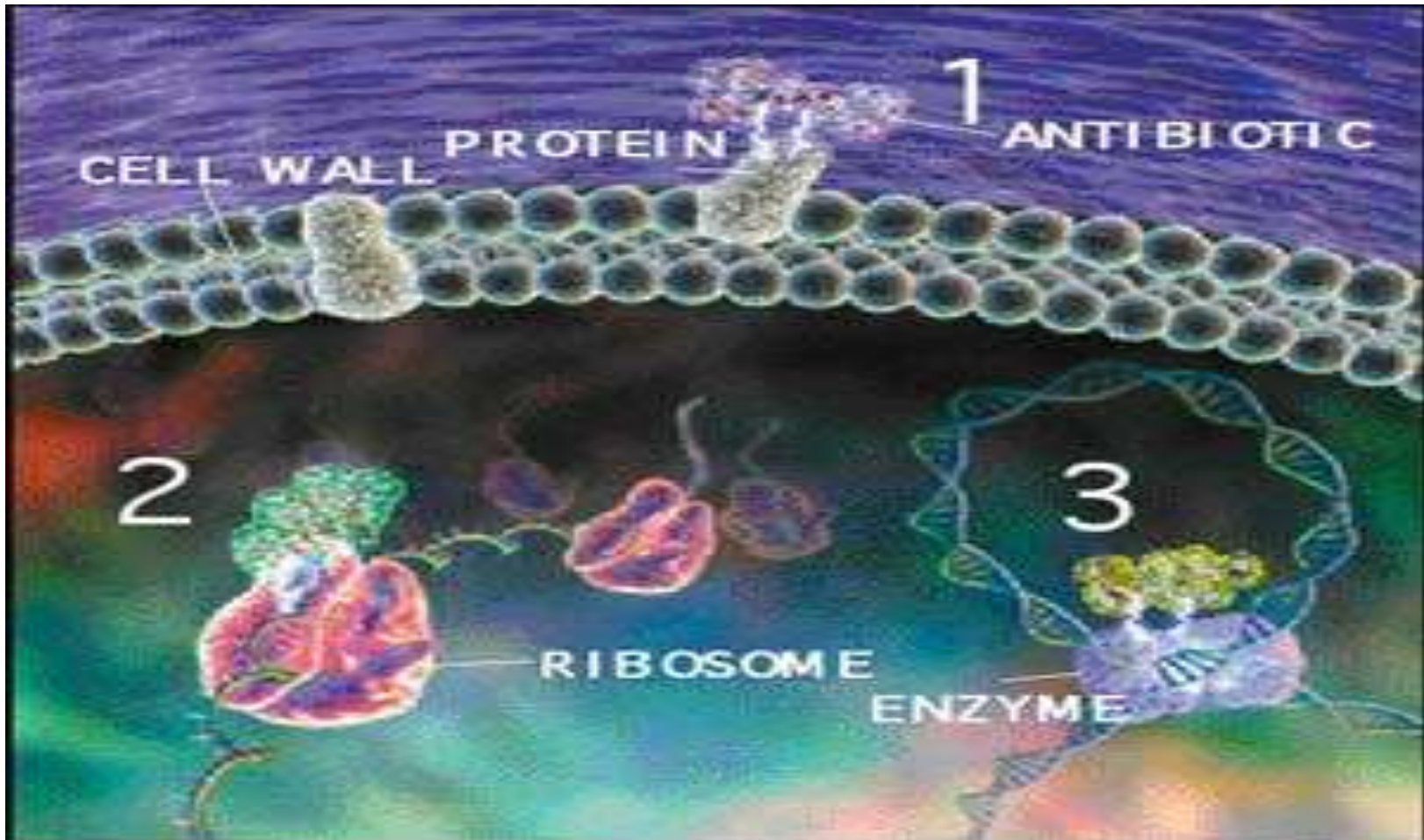
Механізми розвитку антибіотикорезистентності



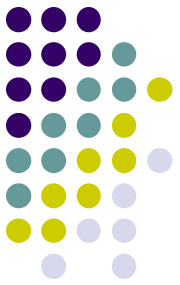
Механізм дії антибіотиків



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

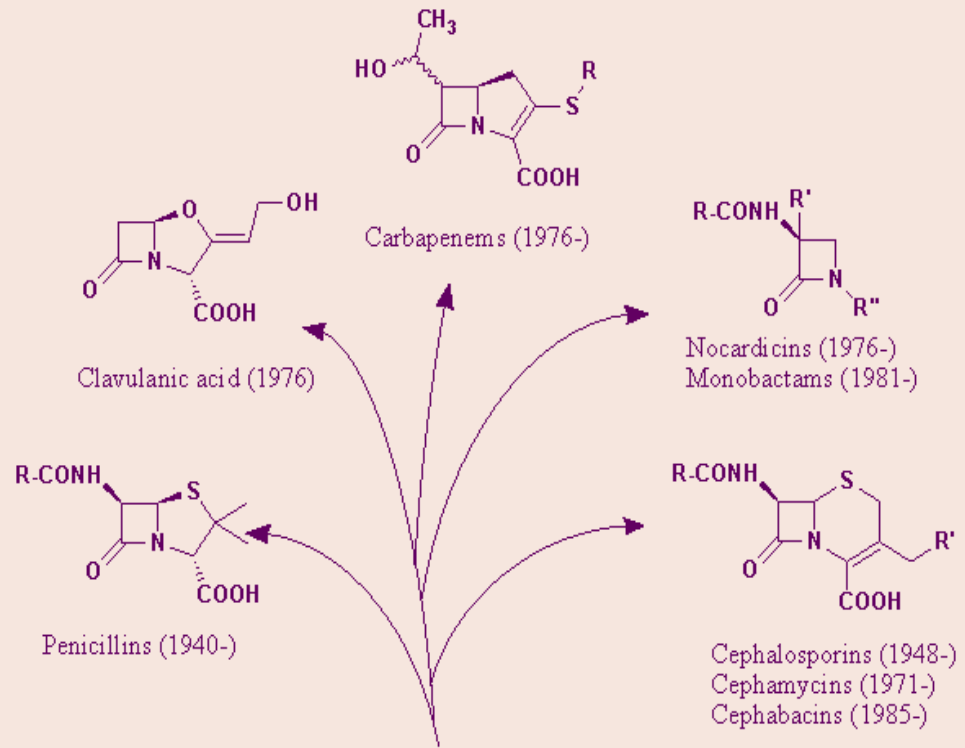


Бета-лактамі антибіотики



Пеніциліни
Цефалоспорины
Карбапенеми
Карбацефеми
Монобактами

The family tree of β -lactam antibiotics

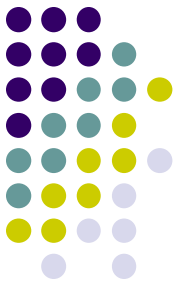


Бета-лактамні антибіотики

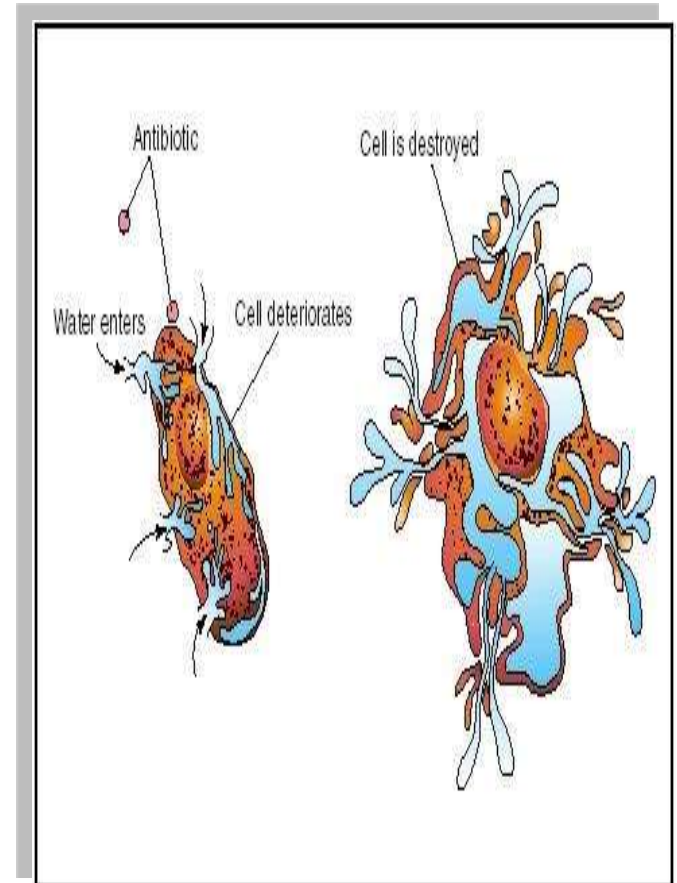


- Подібність хімічної структури зумовлює однаковий механізм дії всіх β -лактамів (*порушення синтезу клітинної стінки бактерій*) – бактерицидний тип дії, а також перехресну алергію до них у деяких пацієнтів.
- Пеніциліни, цефалоспорины і монобактами чутливі до гідролізу дії особливих ферментів – β -лактамаз, 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

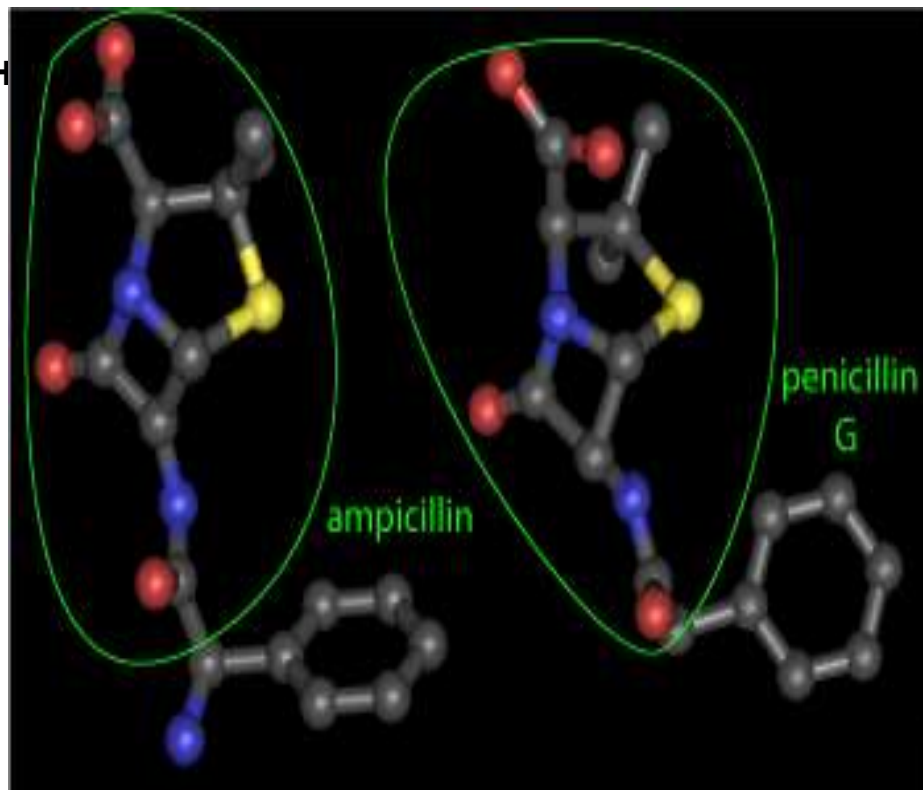
ампицилін/сульбактам

тикарцилін/клавуланат

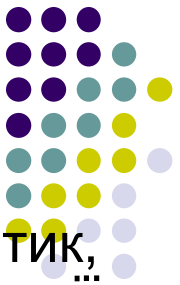
піперацилін/тазобактам

- **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



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

Карбеніцилін 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.

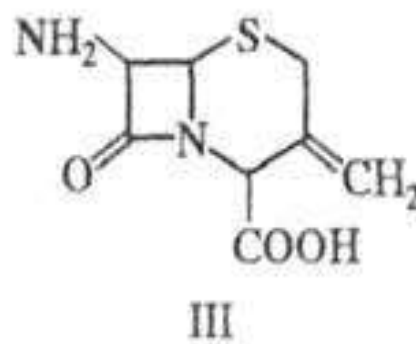
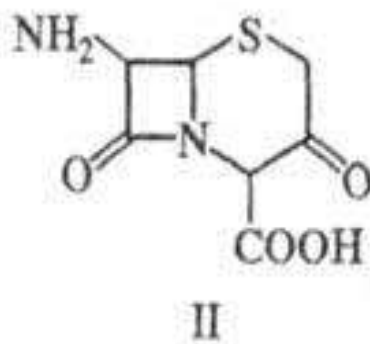
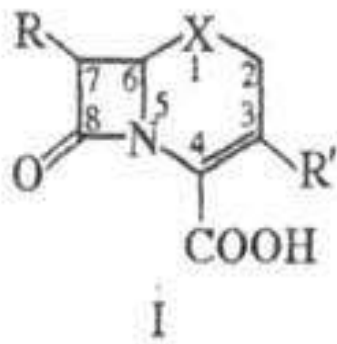
ЦЕФАЛОСПОРИНИ



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**

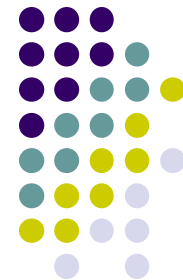


КЛАСИФІКАЦІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ



I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
ПАРЕНТЕРАЛЬНІ			
Цефалотин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепім
Цефазолин	Цефамандол	Цефтріаксон	цефпіром
Цефапірін	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



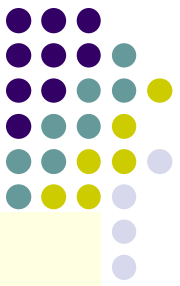
- Бактерицидна дія
- Широкий терапевтичний діапазон
- Перехресна алергія у 5-10% пацієнтів з алергією на пеніцилін
- Не діють на ентерококи, лістерії, MRSA
- Руйнуються β -лактамазами розширеного спектру
- Синергізм с аміноглікозидами

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 пеніциліни 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 пеніциліни, 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

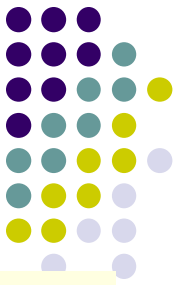
- **ЦЕФАЗОЛІН** Цефамезин, Кефзол, Рефлін, Нацеф, Тотацеф
- Найбільш відомий цефалоспорин I покоління
- **ЦЕФАЛЕКСИН** Кефлекс, Оспексин, Лексин, Спорідекс
- Цефадроксил, Дурацеф, Цефангін

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 інгібітор захищеним 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 *β*-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

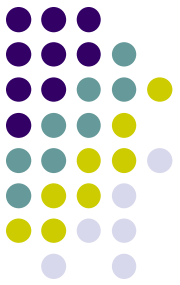
- При внутрішньовенному введенні добре розподіляється в організмі, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Екскретується переважно в незміненому вигляді нирками. T1/2 становить близько 2 год.

ПОКАЗАННЯ

Важкі, в основному нозокоміальні інфекції, викликані полірезистентною мікрофлорою:

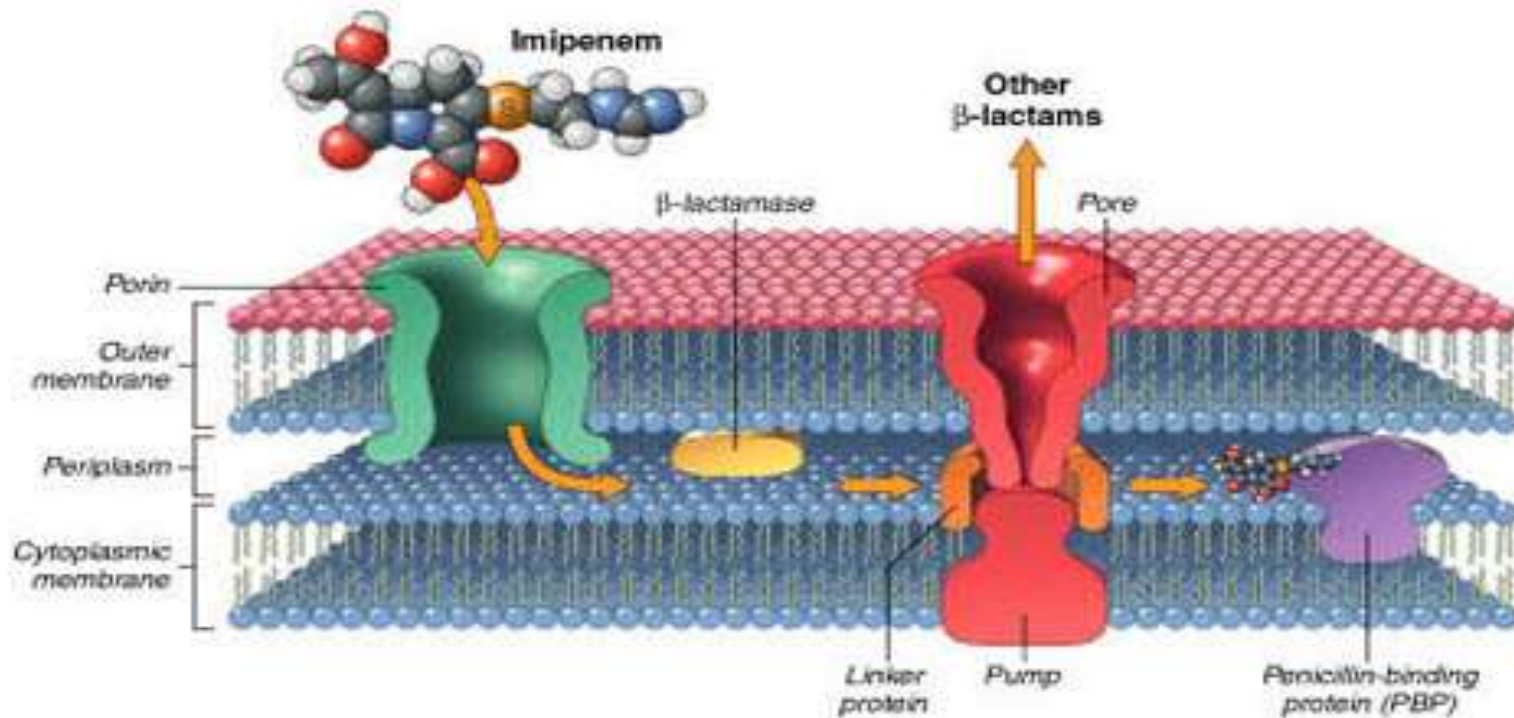
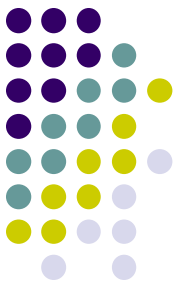
- нозокоміальна пневмонія
- ускладнені інфекції МВП
- інтраабдомінальні і тазові інфекції (у поєднанні з метронідазолом)
- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів
- сепсис
- **Нейтропенічна лихоманка**

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.cereus* 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.

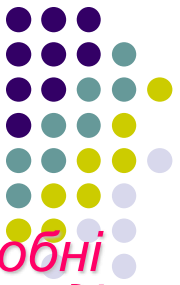
Незважаючи на структурну подібність монобактами з пеніцилінами і цефалоспоринами, перехресної алергії з цими групами антибіотиків не зазначається.

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.



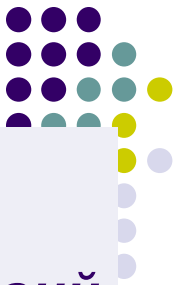
ПОКАЗАННЯ

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



ТЕСТИ Крок 1

Дитина 10-ти років страждає на стафілококовий дерматит. Лікування бензилпеніциліном не дало результатів. Призначення комбінованого препарату пеніциліну з клавулановою кислотою дало швидке одужання. Яка причина позитивної дії цього препарату?

- Інактивація β -лактамази
- Блокада транслокази
- Гальмування аденозиндезамінази
- Гальмування транспептидази
- Активація фосфодіестерази

ТЕСТИ Крок 1

Хворій 43-х років для лікування бронхопневмонії призначена бензилпеніциліну натрієва сіль. Який з вказаних побічних ефектів найбільш характерний для даного засобу?

- Алергічні реакції
- Анемія
- Агранулоцитоз
- Ураження печінки
- Неврит слухового нерва

Хворому 42-х років для лікування бактеріальної пневмонії призначено амоксицилін. Вкажіть, який механізм бактерицидної дії даного препарату?

- Пригнічення синтезу клітинної стінки мікроорганізмів
- Пригнічення внутрішньоклітинного синтезу білка
- Порушення проникливості цитоплазматичної мембрани
- Пригнічення SH-груп ферментів мікроорганізмів
- Антагонізм із параамінобензойною кислотою

ТЕСТИ Крок 1

Хворому після апендектомії з метою профілактики інфекції призначено антибіотик групи цефалоспоринів. Порушення якого процесу лежить в основі протимікробної активності антибіотиків цієї групи?

- Утворення мікробної стінки
- Синтез нуклеїнових кислот
- Рибосомальний синтез білку
- Енергетичний обмін
- Блокада холінестерази

У дитини 5-ти років гостра правобічна нижньодольова пневмонія. При посіві харкотиння виявлено, що збудник захворювання стійкий до пеніциліну, але чутливий до макролідів. Який препарат найбільш доцільно використати у даному випадку?

- Азитроміцин
- Тетрациклін
- Гентаміцин
- Стрептоміцин
- Ампіцилін