

ОДЕСКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ та ФАРМАКОГНОЗІЇ

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБІОТИКІВ.

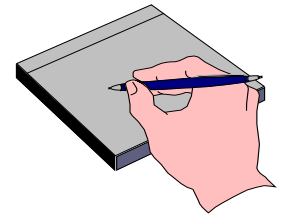
СУЛЬФАНИЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ.

ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ

РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

КЛАСИФІКАЦІЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

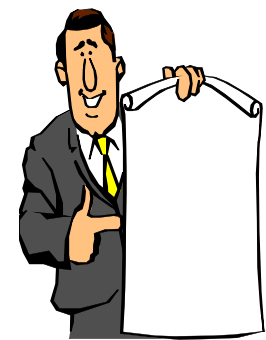
- **антибіотики**
- **сульфаніламід**
- **різної хімічної структури – похідні:**
 - **нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, ін.).
Фторхінолони (ціпрофлоксацин, ін.)
 - **імідазола** (метронідазол, тинідазол)
 - **8-оксихіноліну** (хлорхінальдол, нітроксолін, ін.)
 - **нітрофурану** (фуразолідон, фурадонін та ін.)
 - **хіноксаліну** (діоксидин, хіноксидин)
- **по спеціальним показаннями:**
 - **протитуберкульозні**
 - **протисифілітичні**
 - **протипротозойні**
 - **протимікозні**
 - **протигельмінтозні**
 - **противірусні**
 - **протипухлинні**

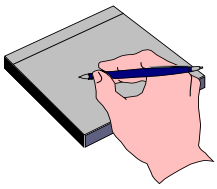




ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ

- **Раціональний вибір препарату** (в залежності від чутливості збудника захворювання, супутніх захворювань, анамнезу та ін.)
- **Ранній початок лікування**
- **Шляхи введення** (в залежності від локалізації патологічного процесу, супутніх захворювань)
- **Вибір дози** для створення терапевтичної концентрації (в залежності від ваги, віку, статі, супутньої патології та ін.)
- **Інтервал введення** (в залежності від фармакокінетичних властивостей препарату)
- **Тривалість лікування** (принцип шлейфу - продовження лікування до зникнення симптомів)
- **Комбіноване лікування**
- **Підвищення імунологічної реактивності організму** (пробіотики, вітамінопрепарати, імуномодулятори)



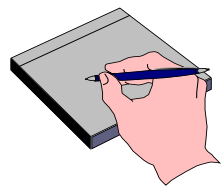


АНТИБІОТИКИ –

речовини переважно біологічного походження (біосинтетичні), їх напівсинтетичні та синтетичні аналоги, які надають шкідливу чи згубну дію на чутливі до них мікроорганізми

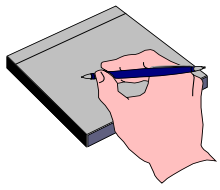
ПО ПОХОДЖЕННЮ:

- **Плісневі гриби** (*пеніциліни, цефалоспорини та ін.*)
- **Променисті гриби** (*стрептоміцин, левоміцетин, тетрациклін*)
- **Бактерії** (*граміцидин*)
- **Синтетичні аналоги та похідні природних антибіотиків**



КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ПО АНТИМІКРОБНОМУ СПЕКТРУ

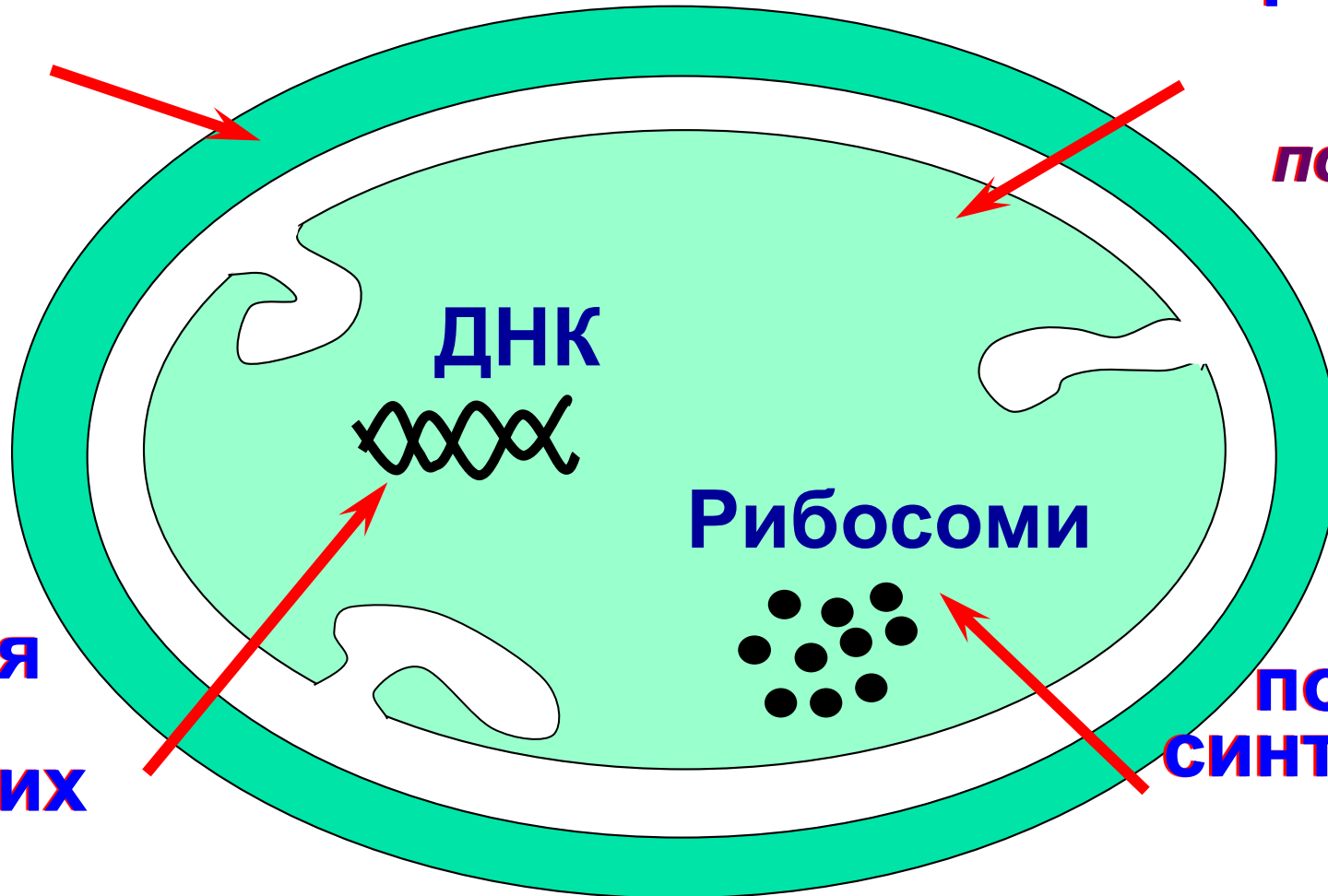
- **З переважною дією на G_r^+ мікрофлору:**
 - бета-лактамі антибіотики (*пеніциліни, цефалоспорини, бета-лактамоподібні*)
 - макроліди та азаліди
 - по спеціальним показникам
- **С переважною дією на G_r^- мікрофлору:**
 - аміноглікозиди
 - поліміксини
- **Що діють на G_r^+ и G_r^- мікрофлору:**
 - тетрацикліни
 - левоміцетин
- **Що діють на G_r^+ и G_r^- мікрофлору та застосовуються **ЗОВНІШНЬО****
- **Протигрибкові (полієни та ін.)**
- **Протипухлинні**



КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ПО МЕХАНІЗМУ ДІЇ

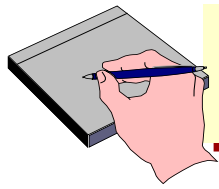
порушення синтезу білків клітинної стінки:
пеніциліни, цефалоспорины, ристоміцин та ін.

порушення проникності клітинної стінки:
поліміксини, полієни



порушення синтезу нуклеїнових кислот:
рифампіцин, гризеофульвін, протипухлинні та ін.

порушення синтезу білка клітини:
макроліди, аміноглікозиди, тетрацикліни, левоміцетин, лінкоміцин та ін.



КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

по виду дії:

- **Переважно бактерицидна** – пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди та **фунгіцидна** – полієни
- **Переважно бактериостатична дія** – тетрацикліни, левоміцетин, макроліди

Мінімальна переважна концентрація (МПК) – найменша концентрація антибіотику (в мг / л або мкг / мл), яка повністю пригнічує видимий ріст бактерій in vitro

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) – найменша концентрація антибіотику (в мг / л або мкг / мл), яка при дослідженні in vitro викликає загибель 99,9% мікроорганізмів від вихідного рівня протягом певного періоду часу

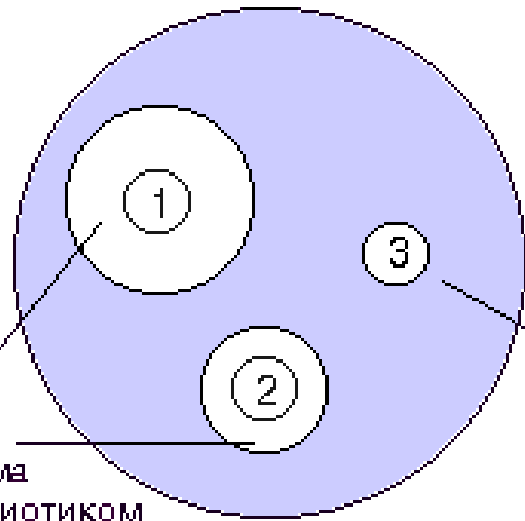


ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

● Рациональний вибір антибіотику

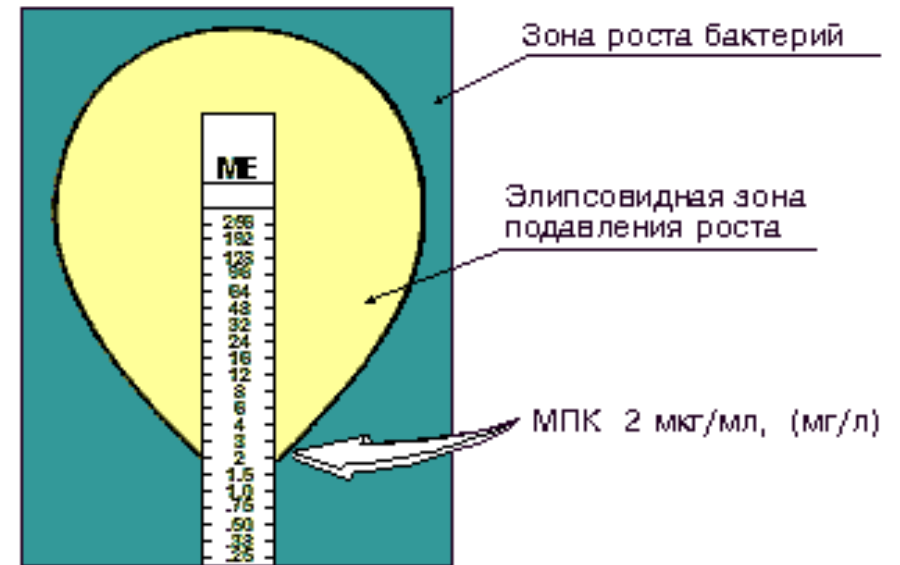
(в залежності від чутливості збудника захворювання, супутніх захворювань, анамнезу та ін.)

ДИСКОВО-ДИФУЗНИЙ МЕТОД



Зона подавлення
роста мікроорганізму
вокруг диска з антибіотиком
(мікроорганізм чутливий к антибіотику (1)
или мікроорганізм умеренно резистентен
к антибіотику (2))

Нет зоны подавления
роста микроорганизма
вокруг диска с антибиотиком
(микроорганизм устойчив к антибиотику (3))



Е-тест



ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

● **Раціональний вибір антибіотика**

<i>категорія чутливості</i>	<i>клінічна характеристика</i>
Чутливий	Терапія успішна у звичайних дозах
З проміжною резистентністю	Терапія успішна при максимальних дозах або локалізації інфекції в тканинах накопичення антибіотика
Резистентний	Немає ефективності при використанні більш високих доз

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (продовження)

- **Раній початок лікування**
- **Шляхи введення** (в залежності від локалізації та 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)



ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (продовження)



- **Тривалість лікування:**
по ВОЗ, 1 препарат не більше 5-7 днів;
принцип «шлейфу»
Постантибіотичний ефект (ПАЕ) – пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, що триває після припинення контакту з антибіотиком (хв, г)
- **Комбіноване лікування:**
 - ✓ виправдане при змішаній інфекції, загрозі життю;
 - ✓ частіше - бактерицидний з бактерицидною, бактериостатик зі статикою
- **Підвищення імунологічної реактивності організму** (пробіотики, вітамінопрепарати, імуномодулятори)

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

- **розвиток алергічних реакцій** (негайного - беталактамні та ін .; уповільненого типу)
- **розвиток полірезистентності у мікроорганізмів** (біологічна, видова, вторинна, персистуюча, перехресна)
- **прямі органотоксичні ефекти** (нейро-, гепато-, миело-, нефротоксичність, гастроінтестинальні порушення та ін.)
- **розвиток реакції загострення** (ендотоксичний)
- **розвиток суперінфекції** (кандидомікоз, стафілококкоз, гіповітаміноз)
- **мутагене, тератогенное, ембріо- та фетотоксична дія**





ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ТА КРИТЕРІЇ РІЗНИХ АНТИБІОТИКІВ

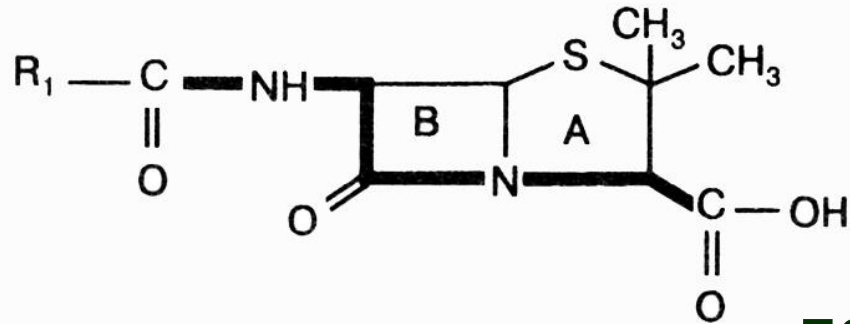
- **Стійкість до мікроорганізмів, мутованих в процесі застосування антибактеріальних засобів**
- **Широта спектру антибактеріальної дії**
- **Найменша токсичність для макроорганізму**
- **Пролонгована дія**
- **Кислотостійкість**
- **При необхідності проникнення через гематоенцефалічний бар'єр**



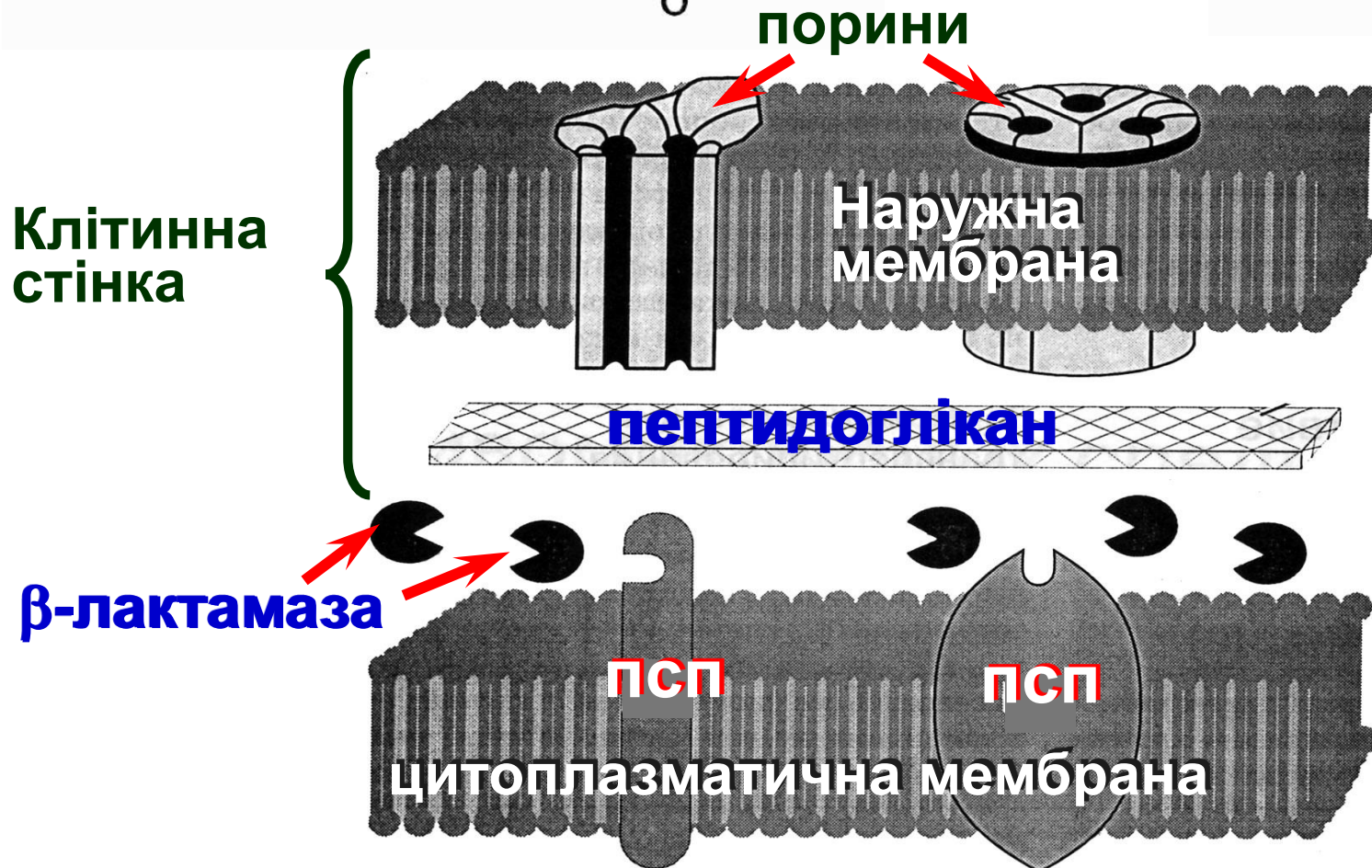
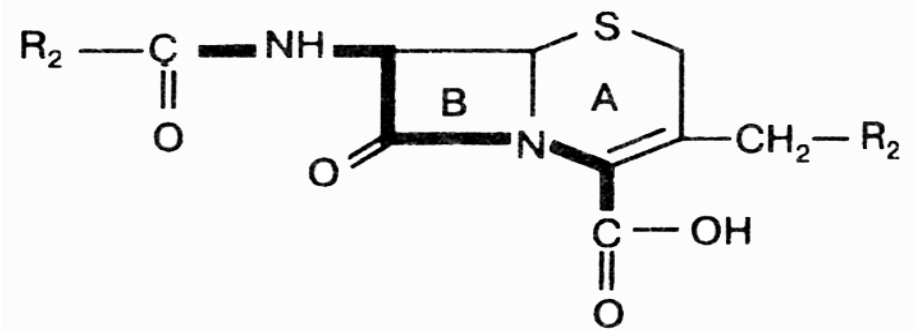


МЕХАНІЗМ ДІЇ БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ

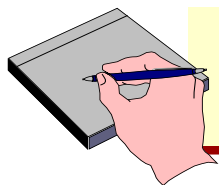
ПЕНІЦИЛІНИ



ЦЕФАЛОСПОРИНИ



Бактерицидне:
необоротне
інгібування
транспептидази
(Ферменту реакції
транспеп-
тидірованія)
внаслідок
подібності їх
структури з D-
аланіл-D-аланін-
пептидного
ланцюгом
пептидоглікана



КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕНІЦИЛІНІВ

- **Біосинтетичні:** *короткої дії* – бензилпеніциліну натрієва і калієва солі, феноксиметилпенициллин; *депо-препарати* – бензатин бензилпеніцилін (екстенцілін), біцилін-5
- **Полусинтетичі:**
 - *Антистафілококкові (ізоксазоліпеніциліни)* – оксацилін, клоксацилін, флуклоксацилін
 - *Широкого спектру (амінопеніциліни)* – ампіцилін, амоксицилін
 - *Антисінегнойні – карбоксипеніциліни* (карбеніцилін, тикарцилін) та *уреїдопеніциліни* (азлоцилін, пиперацилін)
 - *комбінування та інгібіторозахисні* – ампіокс, хелікоцид (амоксицилін+метронідазол), амоксиклав (амоксицилін+клавуланат), ампіцилін+сульбактам, тікарцилін+клавуланат, піперацилін+тазобактам та ін.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ПЕНІЦИЛІНІВ

- ◆ **Всмоктування:** парентерально і перорально (натщесерце або через 1 год після їжі!); біодоступність 30-50%
- ◆ **Зв'язок з білками:** різний (біосинтетичні – до 80 %, оксацилін - 90 %, ампіцилін – 20 %)
- ◆ **Розподіл:** Висока концентрація у печінці, легенях, нирках, добре проникають в слизові оболонки, репродуктивних органах, більш низька в тканинах ока, передміхурової залоз, ЦНС, погано в кісткову тканину.
- ◆ **Час терапевтичної концентрації** різноманітне: бензипеніциліну – 3-4 г, депо препаратів – до 2-4 тижнів, полусинтетичних – 6-8 г.
- ◆ **Біотрансформація:** У печінці практично не метаболізуються, крім оксациліну та ін.
- ◆ **Виведення:** виводиться, в основному, нирками, а також печінкою, слиною, грудним молоком

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ПЕНІЦИЛІНІВ



Відмінності по:

- Фармакокінетичним параметрам (кислотостійкість, $T_{1/2}$ та ін.)
- Стійкість до бета-лактамази (пеніцилінази)
- Широті антибактеріального спектру

■ Природні: кокки, не продукують пеніциліназу (стрептококки, пневмококки, стафілококки, гонококки, менінгококки), анаероби (пептострептококки, клостридії), спірохети, актиноміцети.

Усі кислото**нестійкі**, окрім феноксиметилпеніциліну!

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ПЕНІЦИЛІНІВ

- **Амінопеніциліни:** більш широкий спектр (+ешерихії, шигелли, сальмонелли, протеї, *Helicobacter*), але не стійкі до бета-лактамаз. Усі кислотостійкі!
- **Оксацилін, клоксацилін:** той же спектр, що й у природних, але стійкість до бета-лактамаз (антистафілококкові). Усі кислотостійкі! Резистентність!
- **Карбокси- та уреїдопеніциліни:** більшість ентеробактерій та синьогнійна паличка, але менш активні у отношенні Гр⁺ флори. Але стійкі до бета-лактамаз. Усі кислотонестійкі!
- **Комбіновані :** розширення спектру (+клебсіела, протеї, бактероїди) за рахунок комбінації з інгібіторами пеніциллінази – клавуланова кислота, сульбактам

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИЙ СПЕКТР ПЕНІЦИЛЛІНІВ

При захворюваннях, викликаних чутливими до пеніцилінів збудниками:

- Гнійні інфекції
- Пневмонія
- Ревматизм
- Менінгіт бактеріальний
- Гонорея
- Спірохетози
- Актиномікози
- Сібірська виразка
- Діфтерія
- Газова гангрена
- Синьогнійна інфекція, тощо.



НЕБАЖАНА ДІЯ ПЕНІЦИЛІНІВ

- Алергічні реакції (**негайного!** и сповільненого типу). *Перекрестна алергічна реакція з цефалоспоринами!*
- Ендотоксична реакція (**реакція загострення**) – бензилпеніцилін при сифілісі
- Суперінфекція
- Нейротоксичність (високі дози)
- Місцевоподразнююча дія (флебіти, інфільтрати, диспепсія)

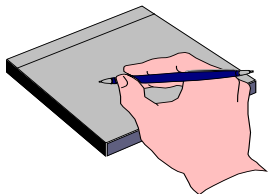


КЛАСИФІКАЦІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- **1-е покоління:** цефалоридин, цефазолін (кефзол), цефалотин; *кислотостійкі* – цефалексин, цефрадин;
- **2-е покоління:** цефокситин, цефамандол, цефпрозил; *кислотостійкі* – цефуроксим, цефаклор;
- **3-е покоління:** цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим и др.; *кислотостійкі* – цефиксим, цефтибутен;
- **4-е покоління:** цефипин, цефпиром

Відмінності

по:



- Фармакокінетичним параметрам (кислотостійкість, $T_{1/2}$ та ін.)
- Стійкості до цефалоспориноз
- Широті спектра антибактеріальної дії
- Проникненню через ГЕБ

ФАРМАКОКІНЕТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

Введення: парентерально и перорально (від виду)

Біодоступність: 50-90%, не залежить від прийому їжі

Зв'язок з білками: 20-90 % (залежить від поколінь)

ТК в крові: для 1 покоління – 3-4 г, 2 покоління – 6-8 г, 3 и 4 покоління - 8-12 г

Розподіл : у багатьох тканинах, органах (крім передміхурової залози) і секрети (в тому числі внутрішньоочна рідина). 3 і 4 покоління краще проникають в тканини (особливо в ЦНС, кісткову)

Біотрансформація: в основному, не метаболізуються, крім цефалотину та цефотаксиму (дезацетилюється в печінці, нирках)

Виведення: нирки та печінка



ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- **1 покоління** – Гр⁺ кокки (крім ентерококків), деякі Гр⁻ бактерії. **Не стійкі до бета-лактамазам і не проникають через ГЕБ**
- **2 покоління** – як і у попередньому поколенні, але активність до Гр⁻ флорі більш виражена (+еширехії, гемофільна паличка). **Стійкі до цефалоспориноз Гр⁻ мікроорганізмів. Через ГЕБ проникає тільки цефуросим**
- **3 покоління** – більш активні до Гр⁻ мікрофлори, ніж Гр⁺ (+ентеробактерій), також синьогнійна паличка (цефоперазон, цефтазидим). **Стійкість до бета-лактамаза Гр⁻ бактерій та проникають у ЦНС**
- **4 покоління** – широкого спектру (Гр⁺ и Гр⁻ мікрофлора, анаероби та ін.) **Стійкі до бета-лактамазам та проникають у ЦНС**

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- Інфекції, викликані **Гр⁺** мікрофлорою (1 покоління) і **Гр⁻** мікрофлорою (2-4 покоління), кістково-суглобової системи, м'яких тканин, уrogenітальних шляхів, пневмонії, отити та ін.
- Септицемія (3-4 покоління)
- Менінгіт (3-4 покоління)
- Синьогнійна інфекція та ін.



НЕБАЖАНА ДІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- **Алергічні реакції негайного та сповільненого типу, у том числі перехресні з пеніцилінами!**
- **Суперінфекція**
- **Гепато- та нефротоксичність**
- **Гематологічні реакції (лейкопенія, гіпотромбопенія та ін.), особливо 3 покоління.**
- **Місцевопідразнювальну дію (флебіти, інфільтрати, диспепсія)**





ІНШІ БЕТА-ЛАКТАМИ

КАРБАПЕНЕМИ – іміпінем, меропінем

- **Спектр дії** - Гр⁺ коки, менинго- і гонококи, шигелла, сальмонела, кишкова і синьогнійна палички, клостридії, протей, ентеробактерії, гемофільна паличка, серрація.
- **Застосовуються** у якості **антибіотиків резерву** при важких інфекціях, викликаних штамми, при змішаних інфекціях;
- **Побічна дія** – алергічні реакції, нейро- і гепатотоксичність, псевдомембранозний коліт, місцевоподразнювальну дію

МОНОБАКТАМИ - азтреонам

- **Спектр дії** – аеробна Гр⁻ мікрофлора
- **Застосовуються** як **антибіотиків резерву** при інфекціях, викликаних Гр⁻ штамми, стійкими до цефалоспоринов, аміноглікозидів;
- **Побічна дія** – шкірні алергічні реакції, диспепсія, діарея, дисбактеріоз, еозинофілія та ін.



МАКРОЛІДИ ТА АЗАЛІДИ

- **1** покоління : еритроміцин, олеандоміцин;
- **2 и 3** покоління : роксітроміцин, спіраміцин, кларитроміцин, джозаміцин;
азаліди – азитроміцин

Механізм дії – бактеріостатичний

(у великих концентраціях бактерицидний);
порушення синтезу білку бактеріальної клітини за допомогою зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення процесу транслокації

Антимікробний спектр – Гр⁺ мікрофлора

(стафіло-, пневмо-, стрептококи), збудники коклюшу та дифтерії, лістерії, спірохети, деякі мікобактерії, легіонелли, хламідії, мікоплазми, уреоплазми, амеби, анаероби і великі віруси



МАКРОЛІДИ И АЗАЛІДИ

Показ-ки	1 покоління	2 и 3 покоління
Анти- мікроб- ний спектр	поява резистентних штамів (стафілококи і ін.)	Ширше, більш виражено до ентеробактеріями, псевдомонадам, анаеробів, Helicobacter
Фармако- кінетика	Погана кислотостійкість (в оболонках); не проходять ГЕБ, але проникають через плаценту; $T_{1/2}$ – 2-5 г	Більш кислотостійких; вище біодоступність, $T_{1/2}$ – 2-4 дні
Небажані ефекти	алергічні реакції, гепатотоксичність, суперінфекція, диспепсичні прояви, фотодерматит, ембріотоксичність	
Резистентність	Перехресна в межах групи	

Мають протівірусну, імуномодулюючу та протизапальну активність



АМІНОГЛІКОЗИДИ

- **1 покоління** – стрептоміцин, мономіцин, канаміцин, неоміцин;
- **2 і 3 покоління** – гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, амікацин, фраміцетин та ін.

Механізм дії – бактерицидний;

необоротне пригнічення синтезу білка

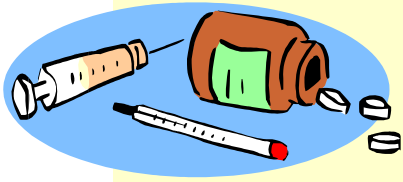
бактеріальної клітини - зв'язування з 30S-субодиницею рибосом призводить до порушення вбудовування амінокислот в білки і утворення нефункціонального білка

Антимікробний спектр – переважно **Гр⁻** мікрофлора: ешірехії, клебсієли, кишкова паличка, збудники дизентерії, бруцельозу, туляремії, туберкульозу, чуми, лепри. Мають **антибіотический ефект.**



АМІНОГЛІКОЗИДИ

Показ-ки	1 покоління	2 і 3 покоління
Анти- мікроб- ний спектр	поява резистентних штамів (мікобактерії та ін.)	Ширше (+ стафіло- і стрептококи, протеї, сальмонели, шигели, синьогнійна паличка)
Хіміоте- рапевти- чний спектр	Туберкульоз, туляремія, бруцельоз, чума, лепра, ендокардит, перитоніт	Кишкові і сечових шляхів інфекції, перитоніт, менінгіт, сепсис, пневмонія, плеврит, емпієма
Фармако- кінетика	Не всмоктуються в ШКТ (тільки парентерально); не проникають в ЦНС і тканини ока; $T_{1/2}$ – 6-8 год і більше; виведення в основному нирками	



НЕБАЖАНА ДІЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

- **Ототоксичність** (особливо 1 покоління)
- **Нефротоксичність**
- **Міорелаксантні дія**
- **Алергічні реакції** сповільненого типу
- **Суперінфекція**
- **місцевоподразнювальна дія**
- **Ембріотоксичність**
- **Швидкий розвиток резистентності**, аж до появи залежних штамів (стрептоміцин-залежні)

ПОЛІМІКСИНИ В та Е

Механізм дії– бактерицидний;
порушення проникності клітинної стінки і
транспортних механізмів, зв'язуючись з
мембраною клітини бактерій

Антимікробний спектр – Г⁺р⁻ мікрофлора

Фармакокінетика – не всмоктуються в ШКТ, при
парентеральному введенні погано проникають в
тканини, не проникають в живі клітини;
виведення нирками

Небажані ефекти – висока нефро- і
нейротоксичність (парестезії, запаморочення,
порушення координації рухів), дихальний
параліч т ін.

Застосовується– місцево (шкіра, слизові, в
плевральну, суглобову порожнини та ін.)



ТЕТРАЦИКЛІНИ

- ❖ **біосинтетичні** – тетрациклін, окситетрациклін;
- ❖ **полусинтетичні** – метациклін, доксициклін (вібраміцин);
- ❖ **комбіновані** – олететрін, ерициклін



Механізм дії – бактериостатичний;
порушення синтезу білку бактеріальної клітини - зв'язування з 30S-субодиницею рибосом призводить до порушення пептидного ланцюга; утворення хелатних сполук з металами призводить до пригнічення ферментних систем

Антимікробний спектр – широкий: G^+ та G^- мікрофлора, збудники чуми, холери, дизентерії, бруцельозу, туляремії, малярії, рикетсії, спірохети, актиноміцети, деякі найпростіші та ін.



ТЕТРАЦИКЛІНИ

Хіміотерапевтичний спектр

- вибору при інфекціях, викликаних мікоплазмами, хладіями, риккетсіями, деякі спірохетами;
- ефективні при дизентерії, бруцельозі, туляремії, чумі, холері, менінгіті, малярії, кишкових інфекціях і жовчних шляхів

Фармакокінетика

Всмоктування в тонкому кишечнику - від 30 до 100 %; зв'язок з білками – 40-80 %; добре проникають (крім цереброспинальної рідини), можуть відкладатися в кістковій і зубних тканинах, легко проникають через плаценту; $T_{1/2}$ - 6-12 г та більше, виведення нирками, кишечником, молоком, слиною. Для напівсинтетичних властивий ентеропечінковий цикл метаболізму.



НЕБАЖАНА ДІЯ ТЕТРАЦИКЛІНІВ

- **Суперінфекція**
- **гастроінтестинальні розлади (глосит, стоматит, діарея, проктит тощо.)**
- **Гепато- та нефротоксичність**
- **Гематологічні відхилення (тромбоцито-, нейтропенія, еозинофілія)**
- **Катаболична дія на MAO**
- **Алергічні реакції сповільненого типу**
- **Порушення утворення кісткової тканини і тканин зуба (хелатні з'єднання).**
Протипоказані до 12 років!
- **Тератогенність**
- **Фотосенсибілізація**
- **Перехрестна резистентність**



ЛЕВОМІЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНІКОЛ)

Механізм дії – бактеріостатичний;
порушення синтезу білка бактеріальної клітини - зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і блокада пептиділтрансферази призводить до порушення пептидного ланцюга

Антимікробний спектр – широкий: Гр⁺ та Гр⁻ мікрофлора, рикетсії, спірохети, великі віруси, бактероїди та ін. Резистентність рідко

Застосовується – при загрозі життю та важких станах в зв'язку з сальмонеллезними інфекціями (тиф), менінгіт, сепсис, при стійкості мікрофлори до інших антибіотиків



Фармакокінетика – добре всмоктується, зв'язок з білками - 30%, добре проникає в усі тканини, T_{1/2} - 6-8 г; біотрансформація - кон'югація і відновлення; виведення нирками



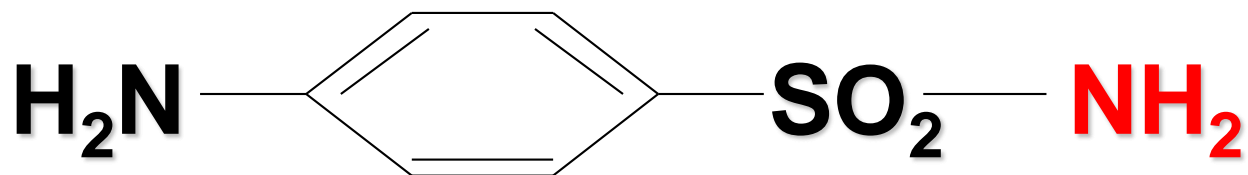
НЕБАЖАНА ДІЯ ЛЕВОМІЦЕТИНУ

- **Мієлотоксичність** (лейкопенія, агранулоцитоз, ретикулоцитопенія, апластична анемія аж до летального результату!). **Контроль крові кожні 2 дні!**
- **«Сірий синдром новонароджених»**
- **Суперінфекція**
- **Гастроінтестинальні розлади** (глоссит, стоматит, діарея, ін.)
- **Гепато- та нефротоксичність**
- **Реакція загострення** (при черевний тиф)
- **Алергічні реакції** сповільненого у
- **Нейротоксичність** (неврит очного нерві)

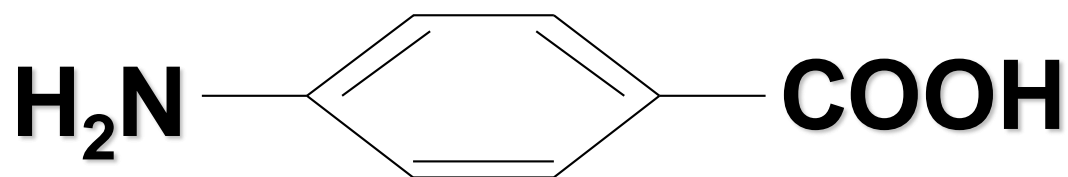


ХІМІЧНА БУДОВА СУЛЬФАНІЛАМІДІВ

Похідні сульфонілової кислоти (Як правило, білі, не мають запаху, гіркі, кристалічні слабкі кислоти, погано розчинні у воді)



*сульфаніламід
(стрептоцид)*



*пара-амінобензойна
кислота (ПАБК)*

Модифікація через **аміногрупу** призводить до зміни фізичних, хімічних, фармакологічних властивостей;

більшість випускається у вигляді натрієвих солей

КЛАСИФІКАЦІЯ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ (СА)

- **Добре всмоктуються** в шлунково-кишковому тракті і володіють резорбтивною дією:
 - **коротким** – стрептоцид, етазол, норсульфазол, сульфадімезин;
 - **тривалим** – сульфапіридазин, сульфадіметоксин
 - **надтривалим** – сульфален
- **Погано всмоктуються** в шлунково-кишковому тракті : фталазол
- **Комбінування:**
 - **з саліциловою кислотою** – салазопіридазин та ін.
 - **які містять триметоприм** – ко-тримоксазол (бактрим, бісептол), сульфатон, лідаприм та ін.
- **Для місцевого застосування** – стрептоцид, сульфацил-натрій та ін. натрієві солі

ФАРМАКОКІНЕТИКА СА

Всмоктування (препарати які добре всмоктуються):
в основнім, у тонкому кишечнику.

Зв'язок з білками: 20-90 %.

Розподіл : найбільша концентрація – в печінці, нирках, легенях, шкірі; менше – в жировій тканині. Добре проникають у рідкі середовища організму, в том числі через ГЕБ, плаценту.

Біотрансформація: Ацетилюється, окислюються, утворюють неактивні глюкуроніди або не змінюються.
Ацетильовані форми (особливо в кислій середі!) преципітирують в сечі, приводячи до кристалоурії.

Виведення: нирками, в основному, шляхом клубочкової фільтрації. Препарати довготривалої дії піддаються реабсорбції.

У дітей і людей похилого віку змінюється!

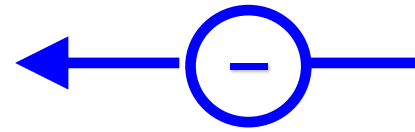
МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

Конкурентний антагонізм з ПАБК

Параамінобензойна кислота

Дігідроптероатсинтетаза

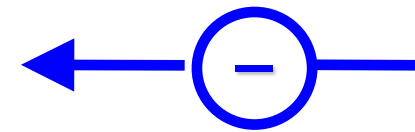
СУЛЬФАНІЛАМІДИ



Дігідрофоліева кислота

Дігідрофолатредуктаза

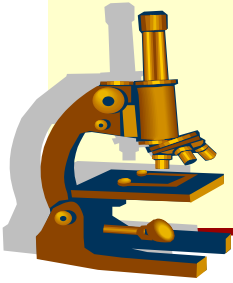
ТРИМЕТОПРИМ



Тетрагідрофоліева кислота

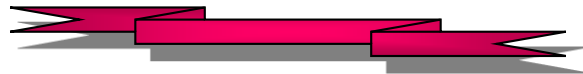
Пурини

ДНК та РНК

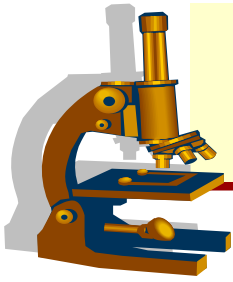


УМОВИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ПРОТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

Концентрація сульфаніламідів повинна в середньому в 100-1000 разів перевищувати концентрацію ПАБК в субстраті



Антибактеріальна активність знижується при наявності гною, крові, продуктів розпаду тканин організму, де міститься більша кількість ПАБК



АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР

Дія бактеріостатичне

- **Високочутливі збудники :** кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечні (кишечна паличка, сальмонелли, холерний вібріон), великі віруси (трахоми, пахового лімфогранулема-тоза), простійші (малярії, токсоплазмоза), хламідії, збудники газові гангрени, діфтерії та ін.
- **Помірно чутливі:** стафілококки, ентерококки, клебсієли, збудники лепри, туляремії, мікобактерії, лейшманіоза, актиноміцети

У комбінації з триметопримом - бактерицидна, антибактеріальний спектр ширше



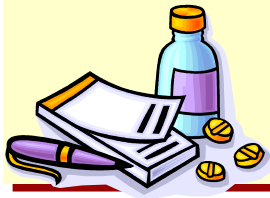
ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ СА

- **Гострі коккові інфекції** (*пневмонії, ангіни, бронхіти, синусити, отити, холецистити, менінгіти та ін.*) – **резорбтивної тривалої й сверждлительного дії** (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримоксазол;
- **Гострі інфекції сечовивідних і статевих шляхів** (*цистити, простатити та ін.*) – **резорбтивного короткого дії** (уросульфан), ко-тримоксазол;
- **Гострі кишкові інфекції** (*дизентерія, ентероколіти, коліти та ін.*) – **погано всмоктуються** (фталазол); **неспецифічного виразкового коліту** – салазосульфаніламіді;
- **Очні інфекції** (*кон'юнктивіти, блефарити т ін.*) – сульфацил-натрій;
- Для лікування трахоми, малярії, хламідіозу, токсоплазмозу, актиномикоза, лепри та ін.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ СА

- **Порушення сечовиведення:** кристалурія, гематурія, затримка сечі ⇒ **рясне лужне пиття, контроль діурезу!**
- **Порушення кровоутворення:** лейкопенія, агранулоцитоз, сульметгемоглобінемія, анемії ⇒ **контроль крові !**
- **Гепатотоксичність:** гепатити, у дітей - жовтяниця (недостатність глюкуронілтрансферази)
- **Алергічні реакції:** дерматити, синдром Стівенса-Джонсона та ін.
- **Нейротоксичність** (запаморочення, головний біль, депресивні стани)
- **Імуносупрессія** (ко-тримоксазол)





ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ СУЛЬФАНІЛАМІДОТЕРАПІЇ

- **Раціональний вибір сульфаніламіду з урахуванням анамнезу хворого!** (чи приймав раніше, переносимість СА, хвороби)
- **Ранній початок лікування**
- **Принцип ударної дози !**
- **Інтервал введення**
- **Тривалість лікування – 6-8 днів** (при гострих інфекціях і особливо у дітей і літніх)
- **Комбіноване лікування** (сульфаніламіди разом **не комбінують!**), обережними застосування з іншими препаратами (новокаїн, дифенін, НПЗЗ, синтетичні гіпоглікемічні засоби, діуретики, антикоагулянти і ін.)
- **Підвищення імунологічної реактивності та зниження ускладнень терапії** (вітамінопрепарати, імуномодулятори)



ПРОТИМІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ РАІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

- ✚ **Похідні нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, оксолінієва та ін.).
- ✚ **Фторхинолони** (ципрофлоксацин, офлоксацин та ін.)
- ✚ **Похідні імідазолу:** метронідазол, тінідазол
- ✚ **Похідні 8-оксихіноліну:** хлорхінальдол, нітроксолин, кислота оксолінова та ін.
- ✚ **Похідні нітрофурану:** фуразолідон, фурадонін, фурагін та ін.
- ✚ **Похідні хіноксаліну:** діоксидин, хіноксидин



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

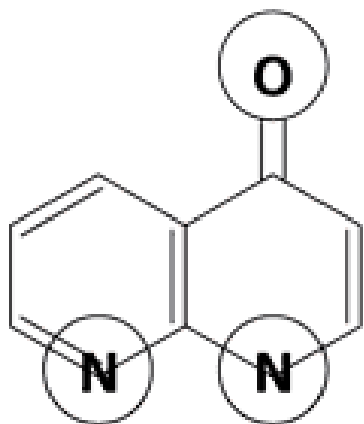
за хімічною структурою:

1 покоління – нефторировані хінолони: кислоти налидиксовая (невиграмон, неграм), оксолініевої, піпемідієва (палін)

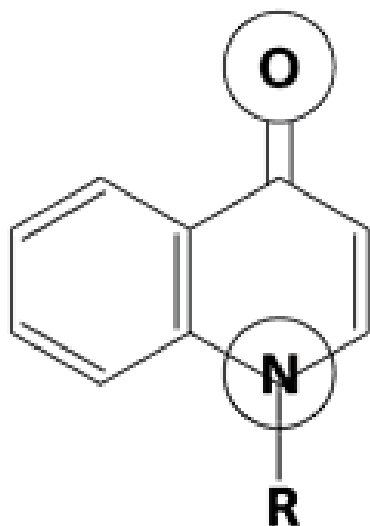
2 покоління – монофторхінолони: норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин

3 покоління – дифторхінолони: ломефлоксацин, спарфлоксацин

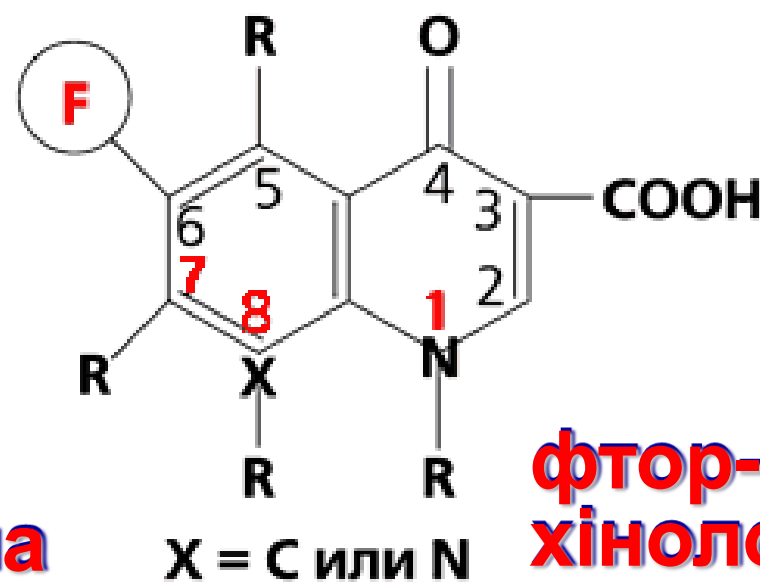
4 покоління – трифторхінолони: флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин



ядро хінолона



ядро нафтиридона



фтор-
хінолон

X = C или N



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

механізм дії:

- **інгібують ДНК-гиразу (бактерицидна)**
- **також впливають на РНК бактерій та синтез бактеріальних білків, на стабільність мембран і на інші життєві процеси бактеріальних клітин.**
- **мають постантибіотичний ефект (~2 г)**

антибактеріальний спектр:

- ✓ **високо активні у відношенні аеробних Гр⁻ бактерій (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica, Legionella, Brucella, Listeria monocytigenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. aeruginosa и др.), ряду Гр⁺: більшість стафілококів (стрептококи більш стійкі), хламідії, мікоплазми, уреоплазми, а також мікобактерії туберкулезу, риккетсії, лейшманії, плазмодії та ін.**
- ✓ **активні по відношенню до бактерій, стійким до інших протимікробних препаратів!**
- ✓ **резистентність практично не розвивається**



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Покоління	Препарати	Спектр активності
I – нефторировані хінолони	Налідиксова кислота	В основному Гр (-) мікрофлора (сімейство Enterobacteriaceae)
II – "грамнегативні" фторхінолони	<u>Ципрофлоксацин</u> <u>Пефлоксацин</u> <u>Офлоксацин</u> Ломефлоксацин	Гр (-) мікрофлора, S.aureus, низка активність проти Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Chlamydothila
III – "респіраторні" фторхінолони	<u>Левовфлоксацин</u> <u>Спарфлоксацин</u>	Гр (-) мікрофлора, S.aureus, + висока активність Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydothila pneumoniae
IV – "респіраторні" + "антианаеробні" фторхінолони	<u>Моксифлоксацин</u>	-»- + анаероби, атипічні збудники



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

фармакокінетика:

Всмоктування: фторхінолони добре всмоктуються при прийомі всередину ($T_{max} = 1-3$ год); їжа, антациди уповільнюють всмоктування.

Зв'язок з білками: не більше 30 %.

Розподіл : фторхінолони (на відміну от хінолонів!) створюють високі концентрації в органах і тканинах (вище, ніж в крові!), проникають всередину клітин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин проникають через ГЕБ, плаценту, в грудне молоко

Біотрансформація: хінолони швидко метаболізуються, фторхінолони з різним ступенем, деякі метаболіти активні

Виведення: нирками, а також із жовчю.

$T_{1/2}$ норфлоксацину – 3-4 г, пефлоксацину – 13 г



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Показання до застосування:

Хінолони I покоління та норфлоксацин: хронічні інфекції сечовивідної системи і кишкові інфекції

Фторхінолони:

- **ЛОР-інфекції:** злоякісні отити і синусити, викликані полірезистентними штамми.
- **Інфекції нижніх дихальних шляхів:** хронічний бронхіт, нозокоміальна пневмонія, легіонельоз
- **Кишкові інфекції:** шигельоз, черевний тиф, генералізований сальмонельоз, ієрсиніоз, холера
- **Сибірська виразка**
- **Інтраабдомінальні інфекції**
- **Інфекції органів малого таза, сечовивідної системи, простатит, гонорея**



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Показання до призначення:

Фторхінолони:

- ➔ Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
- ➔ Інфекції очей
- ➔ **Менінгіт**, викликаний грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин)
- ➔ **Сепсис**
- ➔ Інфекції у хворих на муковісцидоз та нейтропенією (лікування та профілактика).
- ➔ **Туберкульоз** (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин як препарати II ряду)



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Небажані ефекти:

Загальні для усіх хінолонів:

- ✓ **ШКТ:** печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея
- ✓ **ЦНС:** ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми
- ✓ **Алергічні реакції:** висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація

Характерні для хінолонів I покоління:

- ✓ **Гематологічні реакції:** тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія
- ✓ **Печінка:** холестатична жовтяниця, гепатит



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Небажані ефекти:

Характерні для фторхінолонів:

- ✓ **Опорно-руховий апарат:** артропатії, артралгії, міалгії, тендиніти, тендовагініти, розриви сухожиль (Заборонені до 18 років і вагітним!)
- ✓ **Нирки:** кристалоурія, транзиторний нефрит
- ✓ **Серце:** подовження інтервалу QT на ЕКГ
- ✓ **Інші:** найбільш часто - кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз



ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

Метронідазол (метрогіл, трихопол), тинідазол

Механізм дії: Бактерицидний – відновлена нітрогрупа препарату порушує реплікацію і транскрипцію ДНК мікробної клітини.

Антимікробний спектр:

- Анаеробні бактерії
- Трихомонади
- Лямблії
- Амеби
- Балантидії
- Хелікобактер

Неефективні щодо
грибів і аеробів

Небажаний ефект:

- ✓ Анорексія, діарея
- ✓ Сухість, металевий присмак у рті
- ✓ Алергія
- ✓ Лейкопенія
- ✓ Кандидомікоз
- ✓ Дисульфірамоподібний ефект

ПОХІДНІ 8-ОКСИХІНОЛІНУ

Нітроксолін (5-НОК), хлорхінальдол, інтетрикс, кислота оксолінова

Механізм дії: **Бактерицидний** – порушують синтез білка, утворюють хелати, які посилюють окисні процеси в протоплазмі.

Антибактеріальний спектр: **Широкий.** Гр⁺ та Гр⁻ бактерії (стафілококи, ентеробактерії та ін.), простіші (амеби, лямблії, балантидії), патогені гриби.

Показання: **Ефективні при стойкості мікрофлори до інших антибактеріальних препаратів.**

- **кишечна** інфекція та дисбактеріоз (хлорхінальдол, інтетрикс);
- інфекції **сечовивідної** системи (нітроксолін).

Небажані ефекти: периферичні невро- та мієлопатії, ураження зорового нерва, алергічні реакції, біль у животі, нудота.

ПОХІДНІ НІТРОФУРАНУ

Фурадонін, фуразолідон, ніфуроксазид, фурагін; місцево– фурацилін та ін.

Механізм дії: Бактеріостатичний та бактерицидний (від концентрації). Що міститься в структурі нітрогрупа відновлюється в аміногрупу, що порушує функцію **ДНК, клітинне дихання, цикл Кребса**. **pH < 5,5 посилює дія!**

Антибактеріальний спектр: Гр⁺ та Гр⁻ бактерії, найпростіші (амеби, лямблії, трихомонади), великі віруси, гриби.

Показання: Ефективні при стійкості мікрофлори до антибіотиків та сульфаніламідів.

- кишкові інфекції (фуразолідон, ніфуроксазид);
- інфекції сечовивідної системи (фурадонін, фурагін).

Небажані ефекти: алергічні реакції, неврити, кровотечі, метгемоглобінемію, нефротоксичність, диспепсичні розлади, ембріотоксичність.



ХІНОКСАЛІНИ

Діоксидин, хіноксидин, діоксиколь

Механізм дії: Бактерицидний – блокують синтез ДНК бактерій

Антибактеріальний спектр: Гр⁺ та Гр⁻ бактерії, вульгарний протей, синьогнійна паличка, патогенні анаероби та ін. **Активні по відношенню до бактерій, стійким до інших хіміотерапевтичних засобів**

Показання: артрити, важкі гнійно-вісцеральні процеси, сепсис і ін.

Небажані ефекти: мутагенну, тератогенну, ембріотоксичну, судоми, алергічні реакції, гіпертермія

Назначаються тільки дорослим і строго під наглядом лікарів!