



# Огляд антибактеріальних препаратів

За [Brian J. Werth](#), PharmD, University of Washington School of Pharmacy

Медичний огляд Тра 2022

Антибактеріальні препарати отримують із бактерій або цвілевих грибів чи синтезують de novo. Технічно термін «антибіотик» стосується лише протимікробних препаратів, отриманих із бактерій або цвілевих грибів, але часто (в тому числі в цьому КЕРІВНИЦТВІ) його використовують як синонім «антибактеріального препарату».

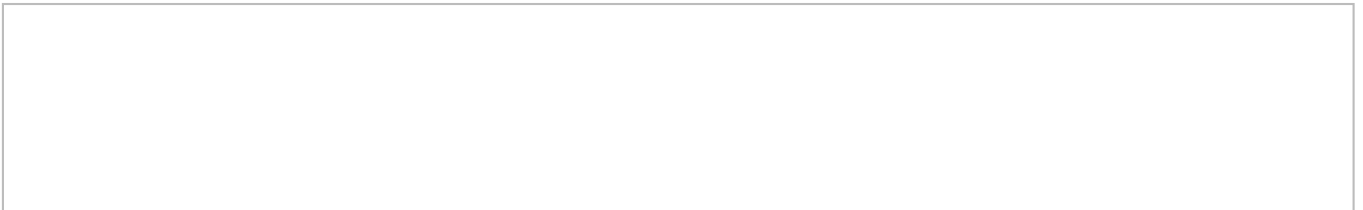
(Див. також [Застосування антибіотиків у новонароджених](#)).

Антибіотики мають багато механізмів дії, зокрема такі:

- Інгібування синтезу клітинної стінки
- Збільшення проникності клітинної мембрани
- Вплив на синтез білка, метаболізм нуклеїнових кислот та інші метаболічні процеси (наприклад, синтез фолієвої кислоти)

Інколи антибіотики взаємодіють з іншими препаратами, підвищуючи або знижуючи їх рівень у сироватці крові внаслідок збільшення або зменшення метаболізму цих препаратів або за допомогою інших механізмів (див. таблицю [Деякі часті ефекти антибіотиків на інші лікарські засоби](#)). Найбільш клінічно важливі взаємодії відбуваються з препаратами з низьким терапевтичним індексом (тобто токсичні рівні яких близькі до терапевтичних рівнів). Крім того, інші препарати можуть підвищувати або знижувати рівні антибіотиків.

Багато антибіотиків подібні за хімічною структурою й поділяються на класи. Хоча препарати в межах кожного класу є структурно та функціонально подібними, вони часто мають різні фармакологічні властивості та спектри дії.



## Вибір і застосування антибіотиків

Антибіотики слід застосовувати тільки тоді, коли клінічні або лабораторні дані свідчать про бактеріальну інфекцію. Застосування їх при вірусному захворюванні або недиференційованій гарячці здебільшого є неприйнятним — це збільшує ризик медикаментозних ускладнень у пацієнтів без будь-якої користі та сприяє розвитку бактеріальної резистентності.

Деякі бактеріальні інфекції (наприклад, абсцеси, інфекції в разі сторонніх тіл) потребують хірургічного втручання й не відповідають на лікування лише антибіотиками.

Загалом лікарі повинні намагатися застосовувати антибіотики з найвужчим спектром дії та протягом найкоротшого періоду.

### Спектр дії

Посів і тест на чутливість до антибіотиків важливі для вибору лікарського засобу для лікування серйозних інфекцій. Однак лікування часто слід починати до того, як отримають результати посіву, що потребує вибору препаратів відповідно до найімовірніших

патогенних мікроорганізмів (емпіричний вибір антибіотиків).

Незалежно від того, проводиться вибір на підставі результатів посіву чи ні, слід застосовувати лікарські засоби, які можуть контролювати інфекцію, з найвужчим спектром дії. Для емпіричного лікування серйозних інфекцій, збудником яких може бути будь-який із декількох патогенних мікроорганізмів (наприклад, гарячка в пацієнтів із нейтропенією) або які можуть спричинитися численними патогенними мікроорганізмами (наприклад, полімікробна анаеробна інфекція), бажано застосовувати препарати із широким спектром дії. Найімовірніші патогенні мікроорганізми та їхня чутливість до антибіотиків різняться залежно від географічного розташування (в межах міст або навіть у межах лікарні) й можуть змінюватися навіть залежно від місяця. Дані про чутливість слід використовувати для складання антибіограм та застосовувати під час підбирання емпіричного лікування, коли це можливо. Антибіограми узагальнюють характер чутливості найпоширеніших патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, що часто застосовуються, для відповідного регіонального закладу (або певного розташування).

Для лікування серйозних інфекцій часто необхідно комбінувати антибіотики, оскільки збудниками може бути багато видів бактерій, або тому, що комбінації препаратів синергічно діють на один вид бактерій. *Синергізм* зазвичай визначається як швидша та комплексніша бактерицидна дія комбінації антибіотиків порівняно із застосуванням тільки одного з антибіотиків. Часто, наприклад, застосовують антибіотик, що діє на клітинну стінку (наприклад, [бета-лактамний антибіотик](#), [ванкоміцин](#)) плюс [аміноглікозид](#).

## Ефективність

На ефективність антибіотиків *in vivo* впливає багато факторів, у тому числі

- [Фармакокінетика](#): Зміни з часом рівнів антибіотиків, на які впливають такі фактори, як [всмоктування](#), [розподіл](#) (концентрація в рідинах і тканинах, зв'язування з білками), [швидкість метаболізму](#) та [виведення](#)
- [Фармакодинаміка](#): Протимікробна дія місцевих концентрацій антибіотика на цільові патогенні мікроорганізми та реакція патогенного мікроорганізму, у тому числі резистентність
- Наявність сторонніх речовин
- Контроль джерела інфекції
- [Взаємодія між лікарськими засобами](#) або інгібуючі речовини
- [Захисні механізми організму-хазяїна](#)

*Бактерицидні* препарати знищують бактерії. *Бактеріостатичні* препарати сповільнюють або припиняють ріст бактерій *in vitro*. Ці визначення не є абсолютними; бактериостатичні препарати можуть знищувати деякі чутливі види бактерій, а бактерицидні препарати можуть лише пригнічувати ріст певних чутливих видів бактерій. Точніші кількісні методи визначають мінімальну концентрацію *in vitro*, за якої антибіотик може пригнічувати ріст бактерій (мінімальна інгібуюча концентрація [MIK]) або знищувати їх (мінімальна бактерицидна концентрація [МБК]). Антибіотик із бактерицидною дією може сприяти знищенню бактерій, коли захисні сили організму-хазяїна ослаблені в місці інфекції (наприклад, у разі менінгіту або ендокардиту) або системно (наприклад, у пацієнтів із нейтропенією або з іншими порушеннями імунітету). Однак отримано обмежену кількість

клінічних даних, які свідчать про те, що слід віддавати перевагу бактерицидному препарату перед бактериостатичним, лише послуговуючись цією класифікацією. Вибір лікарського засобу для досягнення оптимальної ефективності повинен ґрунтуватися на тому, як концентрація такого засобу змінюється з часом відносно МІК, а не на тому, чинить лікарський засіб бактерицидну чи бактериостатичну дію.

Антибіотики можна згрупувати в 3 загальні категорії (1) на основі фармакокінетики, що оптимізує протимікробну дію (фармакодинаміка):

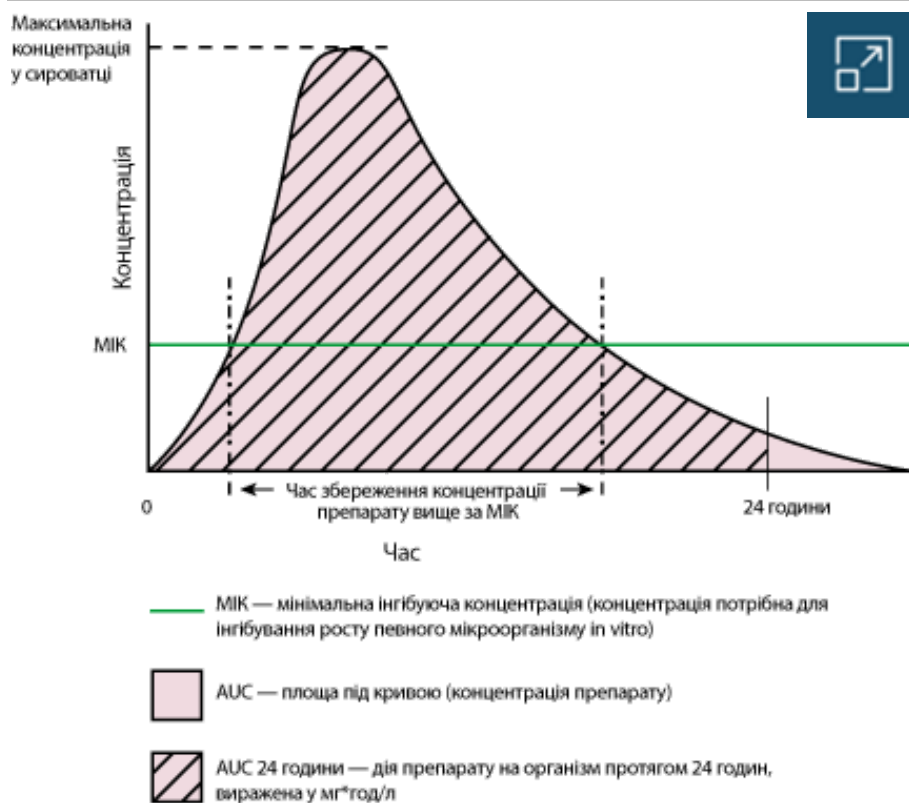
- Залежить від концентрації: *Величина*, на яку пікова концентрація перевищує МІК (зазвичай подається у вигляді співвідношення «пікова концентрація/МІК»), найкраще корелює з протимікробною дією
- Залежить від часу: *Тривалість* періоду дозування, під час якого концентрація антибіотика перевищує МІК (зазвичай подається у відсотках періоду часу, коли концентрація перевищує МІК), найкраще корелює з протимікробною дією
- Залежить від експозиції: *Кількість лікарського засобу*, що вводиться, відносно МІК (кількість лікарського засобу — це площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» за 24 години [AUC<sub>24</sub>]; співвідношення «AUC<sub>24</sub>/МІК» найкраще корелює з протимікробною дією)

**Аміноглікозиди, фторхінолони та даптоміцин** демонструють бактерицидну дію, що залежить від концентрації. Збільшення їхньої концентрації від рівнів, що дещо перевищують МІК, до рівнів, що значно перевищують МІК, збільшує швидкість і ступінь бактерицидної дії. Крім того, якщо концентрація перевищує МІК навіть короткочасно, аміноглікозиди та фторхінолони мають постантибіотичний ефект (ПАЕ) на бактерії, що залишилися; тривалість ПАЕ також залежить від концентрації. Якщо ПАЕ триває довго, рівні лікарського засобу можуть бути нижчими, ніж МІК протягом тривалих періодів без втрати ефективності, що дає змогу рідше застосовувати препарат. Отже, аміноглікозиди та фторхінолони зазвичай найефективніші у разі періодичного застосування болюсних доз, які дають змогу досягти пікових рівнів вільного препарату в сироватці крові (тобто, фракція антибіотика, не зв'язана з білками сироватки крові), що в  $\geq 10$  разів перевищують МІК для бактерій; зазвичай мінімальні рівні не є важливими.

**Бета-лактамі антибіотики, кларитроміцин і еритроміцин** демонструють бактерицидну дію, що залежить від часу. Збільшення рівнів вільного препарату в сироватці крові вище МІК не посилює бактерицидну дію, а знищення бактерій *in vivo* зазвичай відбувається повільно. Крім того, оскільки залишкове пригнічення росту бактерій після зниження концентрацій нижче МІК відсутнє або є дуже короткочасним (тобто мінімальний постантибіотичний ефект), бета-лактамі антибіотики найчастіше ефективні тоді, коли рівні вільного препарату в сироватці (тобто препарату, який не зв'язаний із білками сироватки крові) перевищують МІК протягом  $\geq 50$  % часу. Оскільки цефтріаксон має тривалий період напіввиведення (близько 8 годин), рівні вільного препарату в сироватці крові перевищують МІК для дуже чутливих патогенних мікроорганізмів протягом усього 24-годинного періоду дозування. Однак бета-лактамі антибіотики, в яких період напіввиведення із сироватки крові становить  $\leq 2$  годин, необхідно вводити часто або проводити їх безперервну інфузію, щоб оптимізувати час, коли їхня концентрація перевищує МІК.

Антибактеріальна дія більшості протимікробних препаратів залежить від експозиції, і її найкраще характеризує співвідношенням «AUC/МІК». До таких лікарських засобів належать, наприклад ванкоміцин, **тетрацикліни та кліндаміцин**

## Залежність концентрації від часу після застосування одноразової дози теоретичного антибіотика



Виділяють 3 параметри фармакокінетики/фармакодинаміки, пов'язані з ефективністю протимікробних препаратів:

- Співвідношення пікової концентрації в сироватці крові та МІК
- Відсоток часу, коли концентрація перевищує МІК
- Співвідношення AUC за 24 години та МІК

## Довідковий матеріал щодо ефективності

1. [A PK/PD Approach to Antibiotic Therapy](#). RxKinetics. Доступ здійснено 04.05.2022 р.

## Спосіб застосування

Пероральне застосування багатьох антибіотиків дає змогу досягти терапевтичних рівнів у крові майже так само швидко, як у разі їх в/в введення. Однак в/в введенню лікарських засобів, які випускаються також у пероральній формі, слід віддавати перевагу за таких обставин:

- Непереносимість пероральних антибіотиків (наприклад, унаслідок блювання).
- Погане всмоктування пероральних антибіотиків (наприклад, унаслідок порушення всмоктування після хірургічних втручань на кишечнику, порушення моторики кишечника [наприклад, через застосування опіоїдів]).

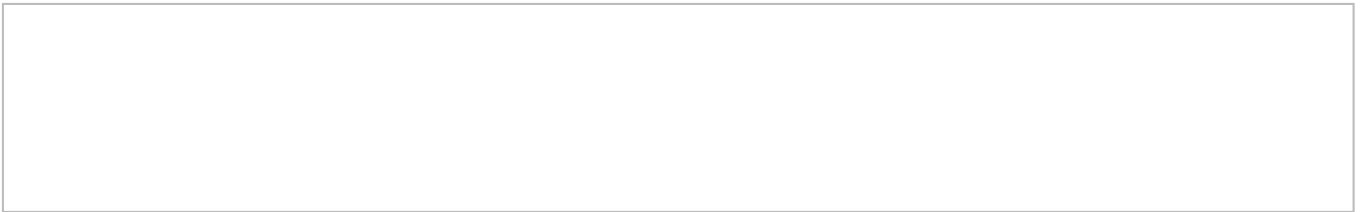
- Критичний стан пацієнта, коли можливе порушення перфузії шлунково-кишкового тракту, або коли навіть короточасна затримка в разі перорального застосування препарату може мати негативні наслідки.

## Особливі групи пацієнтів

Дози та графік застосування антибіотиків можуть потребувати корекції в таких пацієнтів:

- [Немовлята](#)
- [Люди літнього віку](#)
- Пацієнти з нирковою недостатністю (див. таблицю [Звичайні дози антибіотиків, що часто призначаються](#))
- Пацієнти з печінковою недостатністю (найчастіше для цефоперазону, хлорамфеніколу, метронідазолу, рифабутину та рифампіну)
- Пацієнти з ожирінням
- Пацієнти з муковісцидозом

**Вагітність і грудне вигодовування** впливають на вибір антибіотика. Пеніциліни, цефалоспорини й еритроміцин є одними з найбезпечніших антибіотиків під час вагітності; тетрацикліни протипоказані. Більшість антибіотиків досягають достатньої концентрації в грудному молоці, щоб вплинути на дитину на грудному вигодовуванні. Це деколи є протипоказанням до їх застосування в жінок, які годують грудьми.



## Тривалість

Застосування антибіотиків слід продовжувати до відсутності об'єктивних ознак системної інфекції (наприклад, гарячки, симптомів, відхилення лабораторних показників від норми) протягом декількох днів. Для лікування деяких інфекцій (наприклад, [ендокардиту](#), [туберкульозу](#), [остеомиєліту](#), [лепри](#)) антибіотики застосовують протягом кількох тижнів або місяців для запобігання рецидиву.

## Ускладнення

До ускладнень терапії антибіотиками належать суперінфекція, зумовлена нечутливими бактеріями або грибами, а також шкірні, ниркові, гематологічні, неврологічні та шлунково-кишкові побічні ефекти.

Побічні ефекти часто потребують припинення застосування лікарського засобу, що їх спричинив, та заміни його на інший антибіотик, до якого чутливі відповідні бактерії; іноді така альтернатива відсутня.

## Важливість до

## РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ

Огляд механізмів  
резистентності до  
протимікробних...

Резистентність до антибіотика може бути властивою окремому виду бактерій або може бути набута внаслідок мутацій або отримання генів резистентності до антибіотиків від іншого мікроорганізму. Такі гени кодують різні механізми резистентності (див. таблицю [Загальні механізми резистентності до антибіотиків](#)). Гени резистентності можуть передаватися між 2 бактеріальними клітинами за допомогою таких механізмів:

ВІДЕО

- Трансформація (захоплення «оголеної» ДНК від іншого мікроорганізму)
- Трансдукція (інфікування бактеріофагом)
- Кон'югація (обмін генетичним матеріалом у вигляді плазмід, які є шматочками позахромосомної ДНК, що здатна до незалежної реплікації, або транспозонів, які є рухомими частинами хромосомної ДНК)

Плазміди та транспозони можуть швидко поширювати гени резистентності.

Застосування антибіотиків усуває переважно нерезистентні бактерії, збільшуючи частку резистентних бактерій, що залишаються. Застосування антибіотиків впливає не тільки на патогенні бактерії, але й на нормальну мікробіоту. Резистентна нормальна мікробіота може стати резервуаром генів резистентності, що можуть поширюватися на патогенні мікроорганізми.



Копірайт © 2023 Компанія Merck & Co., Inc., Равей, Нью-Джерсі, США, та її філії. Всі права збережено.