

**ОДЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра загальної і клінічної  
фармакології та фармакогнозії**

**ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБІОТИКІВ.**

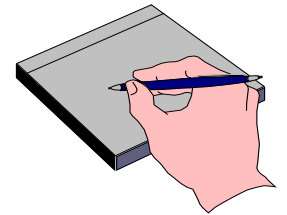
**СУЛЬФАНИЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ.**

**ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ**

**РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ**

# КЛАСИФІКАЦІЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

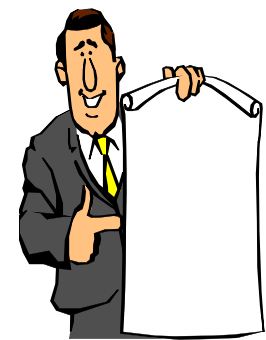
- **антибіотики**
- **сульфаніламід**
- **різної хімічної структури – похідні:**
  - **нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, ін.).  
**Фторхінолони** (ціпрофлоксацин, ін.)
  - **імідазола** (метронідазол, тинідазол)
  - **8-оксихіноліну** (хлорхінальдол, нітроксолін, ін.)
  - **нітрофурану**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

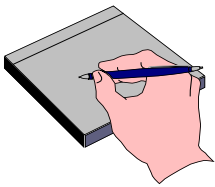




# ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ

- **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, вітамінпрепарати, імуномодулятори)



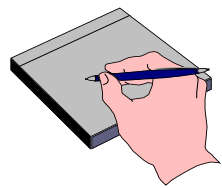


# АНТИБІОТИКИ –

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

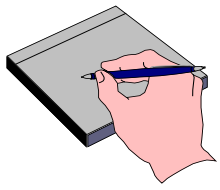
## ПО ПОХОДЖЕННЮ:

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



# КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ПО АНТИМІКРОБНОМУ СПЕКТРУ

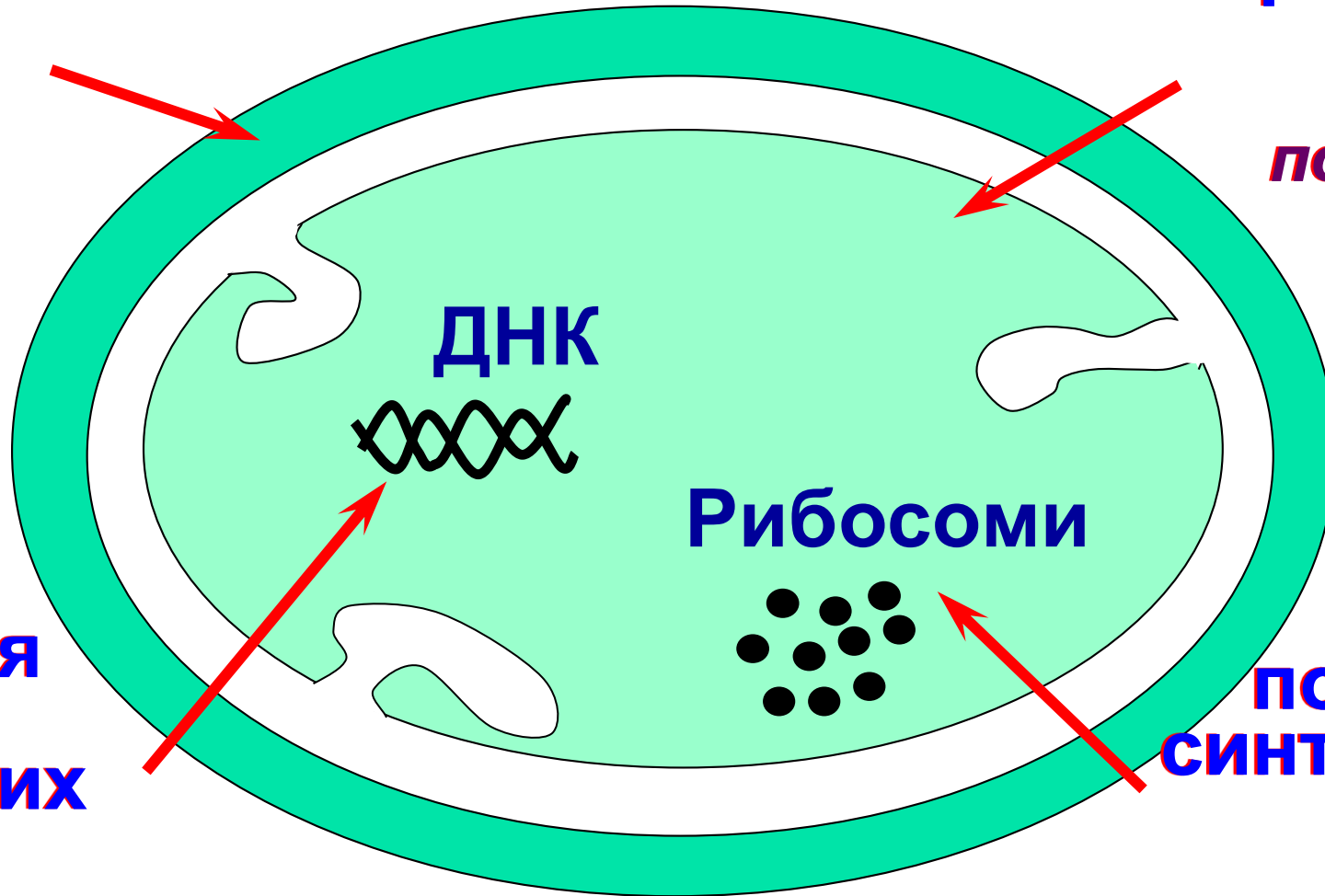
- **З переважною дією на  $G_r^+$  мікрофлору:**
  - бета-лактамі антибіотики (*пеніциліни, цефалоспорини, бета-лактамоподібні*)
  - макроліди та азаліди
  - по спеціальним показникам
- **С переважною дією на  $G_r^-$  мікрофлору:**
  - аміноглікозиди
  - поліміксини
- **Що діють на  $G_r^+$  и  $G_r^-$  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

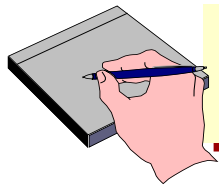
**порушення синтезу білків клітинної стінки:**  
пеніциліни, цефалоспорины, ристоміцин та ін.

**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:

- **Переважаю** **бактерицидна** – пеніциліни, цефалоспори́ни, аміноглікози́ди та **фунгіцидна** – полієни
- **Переважаю** **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

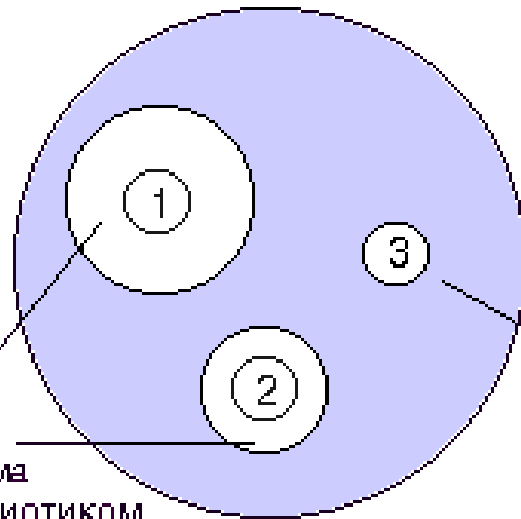


# ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

## ● Рациональний вибір антибіотику

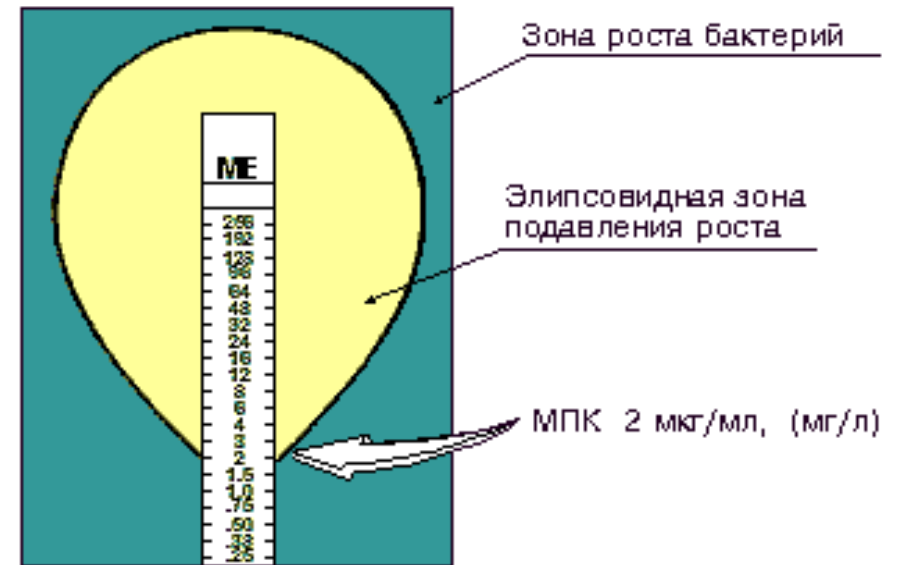
(в залежності від чутливості збудника захворювання, супутніх захворювань, анамнезу та ін.)

### ДИСКОВО-ДИФУЗНИЙ МЕТОД



Зона подавлення росту 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>
<b>Чутливий</b>	<b>Терапія успішна у звичайних дозах</b>
<b>З проміжною резистентністю</b>	Терапія успішна при максимальних дозах або локалізації інфекції в тканинах накопичення антибіотика
<b>Резистентний</b>	<b>Немає ефективності при використанні більш високих доз</b>

# 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)

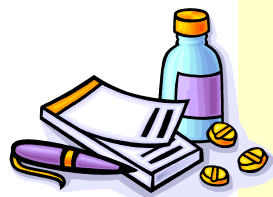


- **Тривалість лікування:**  
по ВОЗ, 1 препарат не більше 5-7 днів;  
принцип «шлейфу»  
**Постантибіотичний ефект (ПАЕ)** – пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, що триває після припинення контакту з антибіотиком (хв, г)
- **Комбіноване лікування:**
  - ✓ виправдане при змішаній інфекції, загрозі 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

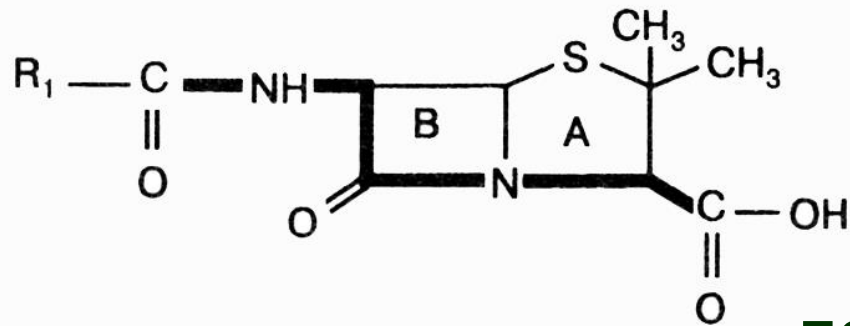
- **Стійкість до мікроорганізмів, мутованих в процесі застосування антибактеріальних засобів**
- **Широта спектру антибактеріальної дії**
- **Найменша токсичність для макроорганізму**
- **Пролонгована дія**
- **Кислотостійкість**
- **При необхідності проникнення через гематоенцефалічний бар'єр**



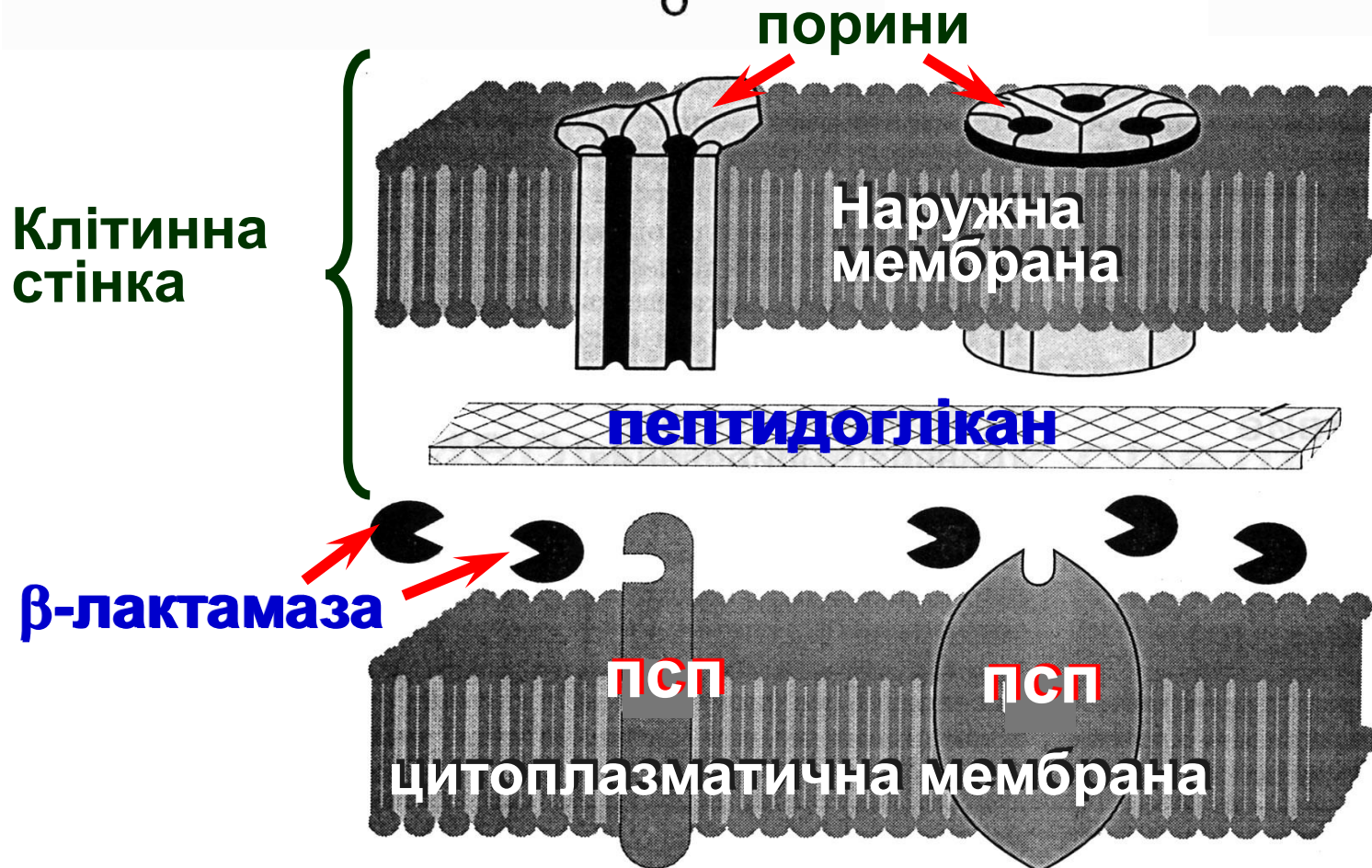
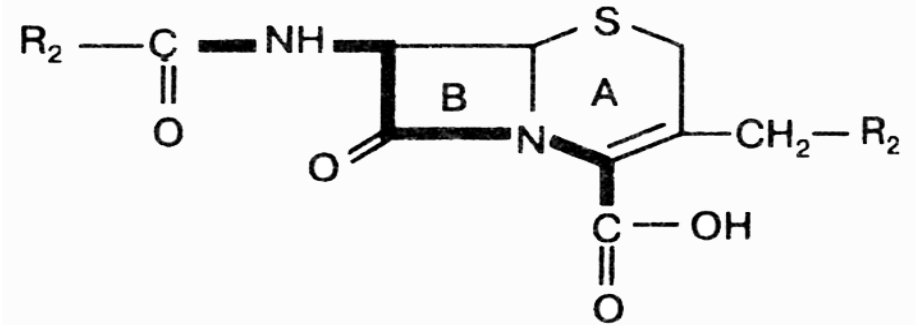


# МЕХАНІЗМ ДІЇ БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ

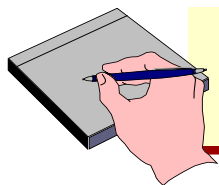
## ПЕНІЦИЛІНИ



## 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, клоксацілін, флуклоксацілін
  - *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**не**стійкі, 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<sup>+</sup> флори. Але стійкі до бета-лактамаз. Усі кислотонестійкі!
- **Комбіновані :** розширення спектру (+клебсіела, протей, 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)

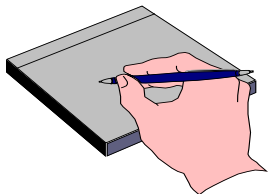


# КЛАСИФІКАЦІЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- **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

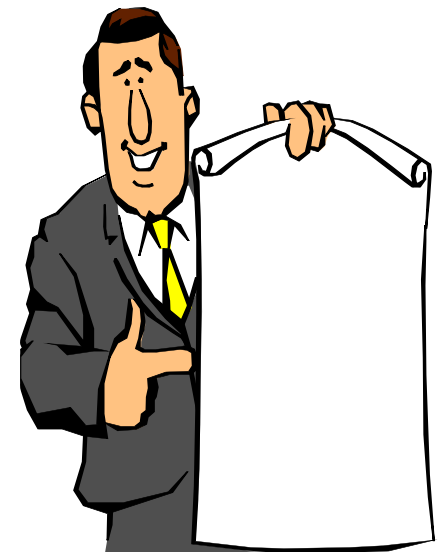


# ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

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

# ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНІВ

- Інфекції, викликані **Гр<sup>+</sup>** мікрофлорою (1 покоління) і **Гр<sup>-</sup>** 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<sup>+</sup> 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<sup>-</sup> мікрофлора
- **Застосовуються** як **антибіотиків резерву** при інфекціях, викликаних Гр<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> мікрофлора

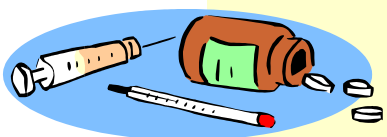
(стафіло-, пневмо-, стрептококи), збудники коклюшу та дифтерії, лістерії, спірохети, деякі мікобактерії, легіонелли, хламідії, мікоплазми, уреоплазми, амеби, анаероби і великі віруси



# 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**

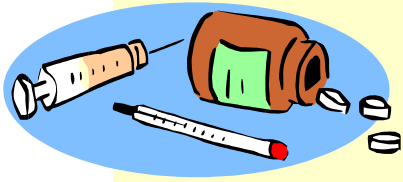
**бактеріальної клітини - зв'язування з 30S-субодиницею рибосом призводить до порушення вбудовування амінокислот в білки і утворення нефункціонального білка**

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



# АМІНОГЛІКОЗИДИ

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



# НЕБАЖАНА ДІЯ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

- **Ототоксичність** (особливо 1 покоління)
- **Нефротоксичність**
- **Міорелаксантні дія**
- **Алергічні реакції** сповільненого типу
- **Суперінфекція**
- **місцевопідразнювальна 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** – Гр<sup>-</sup> 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**

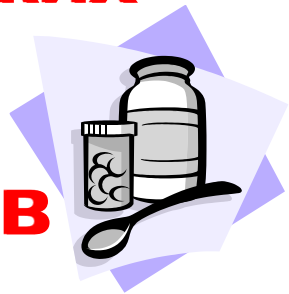


# ЛЕВОМІЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНІКОЛ)

**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<sup>+</sup> та Гр<sup>-</sup> 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<sub>1/2</sub> - 6-8 г; біотрансформація - кон'югація і відновлення; виведення нирками



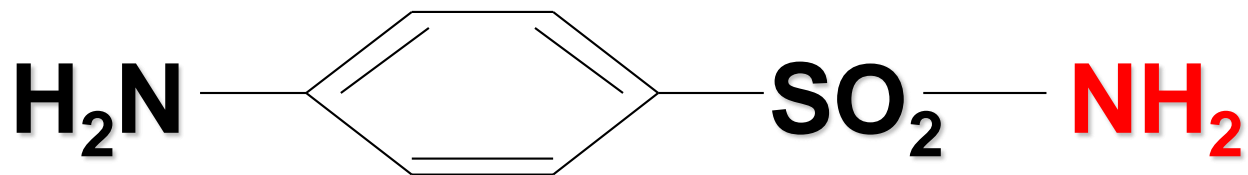
# НЕБАЖАНА ДІЯ ЛЕВОМІЦЕТИНУ

- **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)

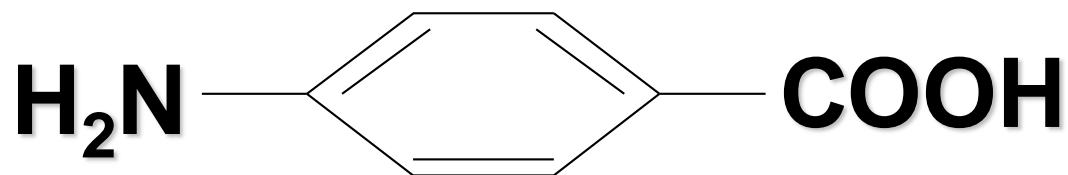


# ХІМІЧНА БУДОВА СУЛЬФАНІЛАМІДІВ

**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!**

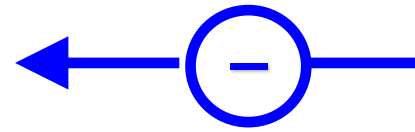
# МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

## Конкурентний антагонізм з ПАБК

Параамінобензойна кислота

Дігідроптероатсинтетаза

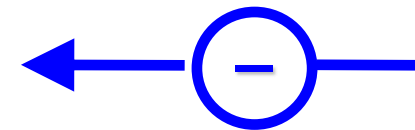
СУЛЬФАНІЛАМІДИ



Дігідрофоліева кислота

Дігідрофолатредуктаза

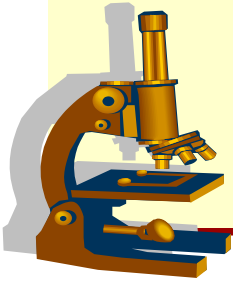
ТРИМЕТОПРИМ



Тетрагідрофоліева кислота

Пурини

ДНК та РНК

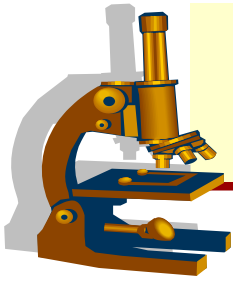


# УМОВИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ПРОТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

**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

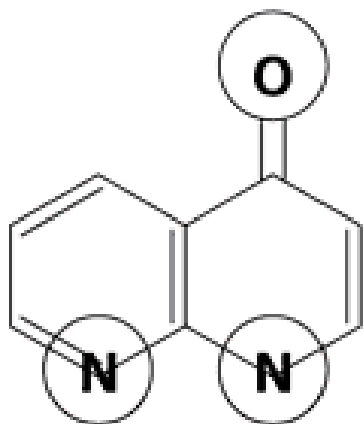
- ✚ **Похідні нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, оксолініева та ін.).
- ✚ **Фторхинолони** (ципрофлоксацин, офлоксацин та ін.)
- ✚ **Похідні імідазолу:** метронідазол, тінідазол
- ✚ **Похідні 8-оксихіноліну:** хлорхінальдол, нітроксолин, кислота оксолінова та ін.
- ✚ **Похідні нітрофурану:**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



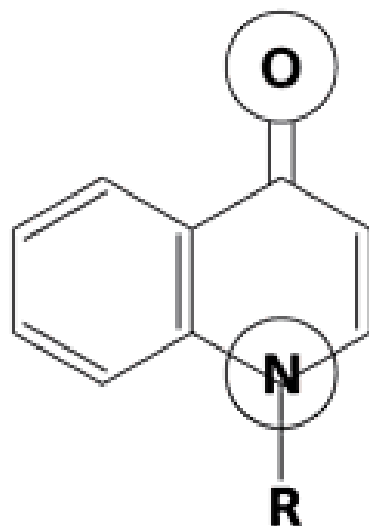
# ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

за хімічною структурою:

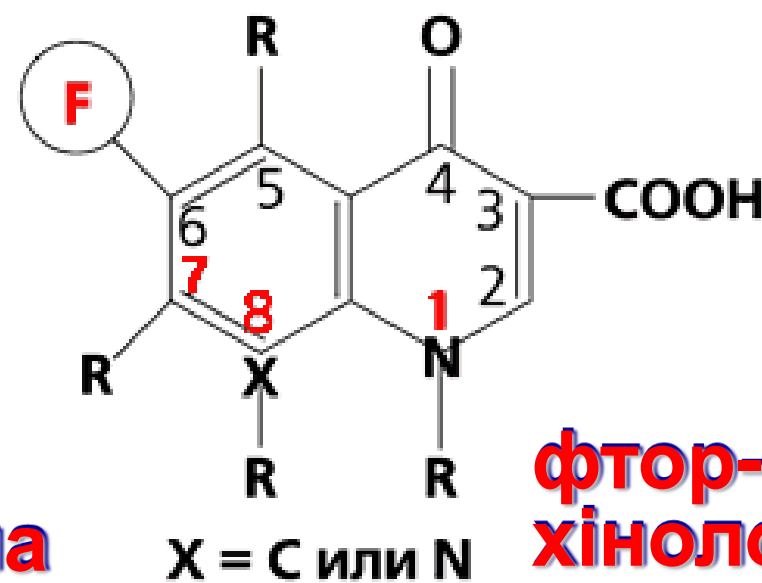
- 1 покоління** – нефторировані хінолони: кислоти налидиксовая (невиграмон, неграм), оксолініевої, піпемідієва (палін)
- 2 покоління** – монофторхінолони: норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин
- 3 покоління** – дифторхінолони: ломефлоксацин, спарфлоксацин
- 4 покоління** – трифторхінолони: флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин



ядро хінолона



ядро нафтиридона



X = C или N

фтор-хінолон



# 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<sup>-</sup> бактерій (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica, Legionella, Brucella, Listeria monocytigenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. aeruginosa и др.), ряду Гр<sup>+</sup>: більшість стафілококів (стрептококи більш стійкі), хламідії, мікоплазми, уреаплазми, 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> Спарфлоксацин	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<sup>+</sup> та Гр<sup>-</sup> бактерії (стафілококки, 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<sup>+</sup> та Гр<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> та Гр<sup>-</sup> 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!**