

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПО ГРУПАХ

### 1.1. Пеніциліни (β-лактами)

#### 1.1.1. Бензилпеніцилін та феноксиметилпеніцилін

*Бензилпеніцилін в/м, в/в*

*Феноксиметилпеніцилін*

*Біцилін в/м*

Пеніцилін — традиційний препарат вибору для лікування пневмококових та стрептококових інфекцій; він також активний проти актиноміцетів та приблизно половини звичайних анаеробів ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів.

Безпечність пеніциліну висока; при парентеральному введенні у високих дозах переноситься добре. Оскільки пеніцилін виводиться нирками, при нирковій недостатності його рівень у крові може підвищитися, унаслідок високої концентрації пеніциліну в спинномозковій рідині можливий розвиток нейротоксичності. Пеніциліни добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр, принаймні при запаленні мозкових оболонок, забезпечуючи концентрацію, достатню для проведення лікування.

**Недоліки.** Пеніцилін руйнується шлунковим соком, тому пероральні форми слід приймати за півгодини до або через 2 години після прийому їжі.

Приблизно в 5% пацієнтів пеніцилін викликає реакцію гіперчутливості. Найчастіше бувають висипання (макулопапулярні, короподібні, не за типом кропивниці). Їх лікують за допомогою антигістамінних препаратів, але антибіотик зазвичай відмінюють. Після повторного введення пеніциліну висипання виникає тільки в половині випадків. При серйозних інфекціях, коли немає кращого вибору, пеніцилін можна безпечно вводити пацієнтам, у яких в анамнезі виникали алергічні реакції за типом висипання, не схожого на кропивницю. До серйозних реакцій на пеніцилін належать кропивниця, набряк Квінке, астма, анафілактичний шок. Частота таких реакцій досягає 0,05% усіх введень антибіотика, деякі з них призводять до смерті. Такий наслідок часто неможливо передбачити: він не обов'язково виникає в пацієнтів із ускладненим алергологічним анамнезом. Смертельні випадки набагато імовірніші після парентерального введення антибіотика, тому амбулаторним хворим краще призначати пероральні препарати.

## ! Між усіма пеніцилінами трапляється перехресна алергенність.

Пеніцилін інактивується  $\beta$ -лактамазами — ферментами, які діють на  $\beta$ -лактамне кільце молекули пеніцилінів та багатьох цефалоспоринів.  $\beta$ -лактамази синтезують *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, багато анаеробів, різні інші грам-негативні мікроорганізми, майже всі штами *Staphylococcus aureus* (які виділяють власну  $\beta$ -лактамазу — пеніциліназу). Зростання кількості випадків резистентності *Strep. pneumoniae* (більш як 30% штамів у США) зумовлене іншими факторами — мутацією пеніцилін-зв'язуючих білків, яка зменшує (але не запобігає) зв'язування пеніцилінів із відповідними білками.

### 1.1.2. Антистафілококові (резистентні до дії пеніциліназ) пеніциліни

*Метицилін*

*Оксацилін в/в, в/м*

*Клоксацилін перорально*

*Диклоксацилін перорально*

*Нафцилін в/в*

Метицилін — це перший пеніцилін, який був резистентний до гідролізу пеніциліназою, відповідно цей клас антибіотиків часто називають його назвою. Для перорального застосування згодом були синтезовані оксацилін, клоксацилін та диклоксацилін. Нафцилін застосовують тільки парентерально. Ці препарати ефективніші за метицилін проти стафілококів, проте жоден з них не має переваг над пеніциліном щодо стрептококів або пневмококів. Перорально ці антибіотики слід приймати натще, найвищий рівень у сироватці крові характерний для диклоксациліну. Тривале приймання (більше за 21 день) нафциліну може призвести до зворотньої нейтропенії. Ці антибіотики показані при інфекціях, зумовлених резистентними до пеніциліну стафілококами.

Усе частіше трапляється резистентний до метициліну *Staph. aureus* (MPSA), який стійкий до усіх антибіотиків цієї групи, а також до усіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків (усіх пеніцилінів та усіх поколінь цефалоспоринів та карбапенемів).

### 1.1.3. Амінопеніциліни

*Ампіцилін в/в, перорально*

*Амоксицилін перорально*

Амінопеніциліни діють (більшою мірою ніж пеніцилін) на стрептококи та пневмококи (за винятком високорезистентних штамів). Ці антибіотики також харак-

теризуються підвищеною активністю проти багатьох грам-негативних мікроорганізмів, особливо проти *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, багатьох штамів *E. coli*, але не діють на *Pseudomonas aeruginosa*. Шлунковий сік руйнує ампіцилін, а амоксицилін найкраще приймати під час їжі; у сироватці крові та рідині середнього вуха концентрація амоксициліну значно вища, ніж ампіциліну.

Амінопеніциліни частіше викликають висипки (приблизно в 7% випадків), ніж інші пеніциліни; це особливо стосується призначення ампіциліну пацієнтам із інфекційним мононуклеозом (65-90%). Оскільки ексудативний тонзиліт часто буває першим симптомом інфекційного мононуклеозу навіть у дітей молодшого віку, у випадку гострого тонзиліту з наявністю ексудату краще віддавати перевагу іншим антибіотикам, ніж амінопеніцилінам.

Поширеність резистентних до ампіциліну штамів *Haemophilus influenzae* досягає 40% у США та 20% в усьому світі. Більш того, у США поширеність резистентних до ампіциліну штамів *M. catarrhalis* наближається до 90%. Резистентність *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis* та багатьох інших аеробів і анаеробів зумовлена синтезом  $\beta$ -лактамази, а стафілококів — пеніцилінази.

#### 1.1.4. Амінопеніциліни з розширеним спектром дії

Амоксицилін з клавуланатом калію перорально

Ампіцилін + сульбактам в/в

Для боротьби з резистентними бактеріями розроблено сполуки, які інгібують  $\beta$ -лактамазу: клавуланову кислоту, сульбактам та тазобактам. Антибактеріальна активність цих сполук невисока, проте вони незворотно зв'язуються з  $\beta$ -лактамазою, яка забезпечує деяким бактеріям резистентність до  $\beta$ -лактамних антибіотиків (пеніцилінів та цефалоспоринів). При комбінованому застосуванні клавуланова кислота відновлює антибактеріальну активність амоксициліну проти *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staph. aureus* (за винятком MPSA), *B. fragilis* та інших анаеробів, які були б резистентні до монотерапії амоксициліном. Тому комбіновані препарати дуже ефективні для лікування гострого середнього отиту та синуситу, навіть якщо збудники резистентні до монотерапії амоксициліном. На жаль, ці сполуки не впливають на резистентність пневмококів до пеніцилінів, оскільки вона зумовлена не  $\beta$ -лактамазою. Але амоксицилін у вищих дозах, який входить до складу комбінованого препарату амоксицилін/клавуланова кислота, часто активний проти пневмококів зі зниженою чутливістю до пеніцилінів.

При пероральному застосуванні можливі побічні прояви зі сторони шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея), для їх мінімізації препарати слід приймати під час їжі, а після їжі — йогурт або препарати, які містять лактобактерії.

Ампіцилін/сульбактам — аналог амоксициліну/клавуланової кислоти для парентерального застосування. Комбінації цих антибіотиків дуже ефективні для лікування широкого спектру інфекцій голови та шиї, оскільки вони діють на бактерії, подані нижче.

Грам-позитивні бактерії		Грам-негативні бактерії	
Аероби	Анаероби	Аероби	Анаероби
<i>S. aureus</i> (за винятком MPSA), <i>S. epidermidis</i> Більшість штамів <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. viridans</i> Ентерококи	Клостридії Пептострепто- коки Пептококи	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>E. coli</i> Клебсієли Ентеробактер Протей <i>N. gonorrhoeae</i>	Бактерої- ди, вклю- чаючи <i>B. fragilis</i>

Зверніть увагу, що в цей перелік не включено *Pseudomonas aeruginosa*. У комбінації тикарциліну з клавулановою кислотою або ще активніших піперациліну з тазобактамом антибактеріальний спектр, поданий вище, доповнений синьогнійною паличкою, ці антибіотики особливо ефективні тоді, коли запідозрено комбіновану інфекцію синьогнійної палички зі *Staph. aureus* (за винятком MPSA), *Bacteroides fragilis* або іншими анаеробами.

### 1.1.5. Антипсевдомонадні пеніциліни

Тикарцилін в/м, в/в

Тикарцилін + клавуланат калію в/в

Піперацилін в/м, в/в

Піперацилін + тазобактам в/в

Ці антибіотики діють на більшість штамів *Pseudomonas aeruginosa*, а також на протей, *E. coli*, клебсієли, ентеробактер, серратії, *B. fragilis*. Порівняно з амінопеніцилінами вони менш активні проти звичайних грам-позитивних патогенів верхніх дихальних шляхів. Ці антибіотики інактивуються β-лактамазами, включаючи пеніциліназу, яку виділяє *Staph. aureus*, тому їх комбінують з інгібіторами β-лактамази. Спектр дії комбінованих препаратів значно розширений і включає *Staph. aureus* (за винятком MPSA), анаероби та ін. У випадку інфекцій голови та шиї ці антибіотики вводять тільки парентерально. Тикарцилін може подовжувати час кровотечі, антибіотики цієї групи іноді можуть викликати анемію/нейтропенію. З представників цієї групи найактивнішим проти синьогнійної палички є піперацилін із тазобактамом, резистентними бувають лише деякі штами.

Ці антибіотики доцільно застосовувати для лікування «злюкисного» або некротизуючого зовнішнього отиту та інших інвазивних псевдомонадних ін-