

**Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»**

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Т.О. Дев'яткіна

« _____ » _____ 2018 р. Пр. № _____

**Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Елективний курс «Побічна дія ліків»
Тема заняття №6	Побічна дія антибіотиків. Методи попередження побічної дії цих препаратів
Курс	3-й
Факультет	Медичний

Полтава 2018

1. Актуальність теми:

Інфекційна патологія становить одну із найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини. Характерним для теперішнього часу є ріст інфекційно-запальних захворювань самої різноманітної етіології та локалізації. Інфекції проникли майже в усі області медицини. Статистика свідчить, що інфекційним процесам належить одне з перших місць серед причин смертності населення в світі. Загострення протистояння між людиною і мікроорганізмом зв'язано в першу чергу з формуванням в останніх множинної резистентності. Цьому явищу значно сприяє неконтрольоване використання протимікробних препаратів, більшість з яких швидко стає малоефективними.

Найбільш широкий спектр використання протимікробних засобів в хірургічній та терапевтичній клініці, а також в терапії гострих невідкладних станів мають антибіотики (синтетичні антибактеріальні препарати). Питома вага антибіотиків серед усіх ліків - понад 30%. Останнім часом з'являється багато протимікробних засобів нових поколінь. Від ефективності застосування даної групи засобів часто залежить життя хворого, але їх використання може ускладнюватися побічними ефектами. Лікар повинен володіти принципами застосування протимікробних засобів та методами контролю безпеки їх застосування.

2. Конкретні цілі:

1. Опанувати знаннями з фармакологічної характеристики антибіотиків та СА.
2. Опанувати знаннями про побічну дію антибіотиків та СА.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія Гістологія	Знати будову ШКТ, ЦНС, ССС, нирок.
Фізіологія	Знати функцію ШКТ, ЦНС, ССС, нирок.
Патофізіологія	Визначати етіологію та патогенез інфекційного процесу.
Хірургія	Знати інфекційні ускладнення оперативних втручань.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати симптоматику інфекційно-запальних захворювань.
Фармакологія	Визначати класифікацію, фармакодинаміку антибіотиків, СА.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Антибіотики	ЛЗ, які пригнічують життєдіяльність патогенних мікроорганізмів.
Резистентність	стійкість патогенних мікроорганізмів до дії антибактеріальних засобів.
Інгібітор захищені препарати	ЛП, в структуру яких, з метою підвищення їх ефективності, включають інгібітори β -лактамаз.
Комбіновані препарати	ЛП, в структуру яких, з метою підвищення їх ефективності, включають кілька препаратів.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Класифікація антибіотиків за механізмом дії, широтою спектру та хімічною структурою.

2. Загальна характеристика фармакологічних властивостей основних сучасних груп антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів та ін.).

3. Назвати побічні ефекти антибіотиків різних груп.

4. Принципи попередження побічної дії антибактеріальних засобів.

5. Методи контролю ефективності та безпечності терапії антибактеріальними засобами.

4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті:

1. Назвати побічні ефекти антибіотиків по групам (пеніциліни, цефалоспоринони, макроліди, аміноглікозиди).

2. Назвати побічні ефекти антибіотиків.
3. Оволодіти принципами корекції побічної дії антибіотиків.

Зміст теми

АНТИБІОТИКИ. ПЕНІЦИЛІНИ.

Є однієї з найбільш широко застосовуваних і ефективних груп антибіотиків. Перевагами пеніцилінів є низька токсичність, бактерицидний вид дії відносно клінічно значимих збудників.

Із природних пеніцилінів найбільше поширення в практиці одержав бензилпеніцилін. Препарати бензилпеніциліну ефективно впливають переважно на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії: стрептококи, пневмококи, стафілококи (не продукуючі β -лактамазу), збудники газової гангрені, ботулізму, правця, дифтерії, сибірської виразки, ін. Із грамнегативних бактерій до нього проявляють чутливість менінгокок, гонокок, актиноміцети й спірохети.

Показання до призначення:

- Стрептококові інфекції: «домашня» пневмонія (найбільш частий збудник - пневмокок); ангіна, бешиха, скарлатина (збудник – β -гемолітичний стрептокок групи А).
- Гонорея, сифіліс.
- Менінгіт у дорослих і дітей більше 2 років (збудники менінгокок, пневмокок).
- Анаеробні інфекції: клостридіальні (газова гангрена, правець); неклостридіальні, викликані неспороутворюючими анаеробами, при локалізації процесу вище діафрагми.
- Ранові інфекції шкіри, м'яких тканин і слизових оболонок.
- Актиномікоз.

Метицилін, оксацилін, клоксацилін, флуклоксацилін є представниками підгруп пеніцилінів, які не руйнуються пеніциліназою стафілококів. Препарати не мають широкого спектра активності й показані при інфекціях викликаних цими стафілококами. Препарати широкого спектра дії представлені ампіциліном, амоксициліном, карбеніциліном, тикарциліном. Їхня дія крім грампозитивної мікрофлори, поширюється на патогенну кишкову паличку, збудників черевного тифу, шигелу, частина штамів клебсіел і протей (мірабельного), гемофільну паличку інфлюєнзи. Однак препарати інактивуються β -лактамазами. Характерними властивостями карбеніциліну (у більших дозах) і тикарциліну, є активність у відношенні синьогнійної палички. До пеніцилінів V покоління (ацилурейдопеніцилінам) з підвищеною активністю дії й розширеним діапазоном ставляться піперацилін, мезлоцилін, перевагою яких є високий антипсевдомонадний ефект.

Інгібітор захищені пеніциліни. Ампіцилін, амоксицилін, тикарцилін можуть бути захищені від руйнуючої дії β -лактамаз призначенням інгібіторів цих ферментів (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам). Останні не мають істотної антибактеріальної активності, але мають властивості незворотно зв'язувати β -лактамази мікроорганізмів, підвищуючи чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів. Амоксиклав містить амоксицилін (у формі тригідрату) і клавуланову кислоту (у формі калієвої солі). Препарат має широкий спектр активності у відношенні мікроорганізмів, стійких до амоксициліну, у тому числі *S.aureus* і *S.epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок), *Streptococcus faecalis* (ентерокок) і інші види стрептококів, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *E.colli*, *Klebsiella* spp., *B. catarrhalis*, *B.fragilis*.

Побічні реакції пеніцилінів незначні, звичайно протікають легко й не вимагають лікування. При використанні пеніцилінів лікареві, особливу увагу, потрібно приділяти алергологічному анамнезу хворого й проведенню алергологічних проб тому, що всім пеніциліном властиві перехресна сенсibilізація й алергічна реакція. Зустрічальність алергічних реакцій на пеніциліни становить 10-15%. Всі препарати групи можуть робити небажану дію у відношенні ЦНС і значно підвищувати збудливість нейронів. При пероральному прийомі більші дози можуть привести до розладу ШКТ у вигляді нудоти, блювання й діареї (особливо пеніцилін, амоксицилін). Рідко можлива тромбоцитопенія. Метицилін володіє більш високою нефротоксичністю, у зв'язку з чим використовується рідко. У дітей при призначенні метициліну й нафциліну іноді розвивається гранулоцитопенія. Карбеніцилін здатний викликати гіпокаліємічний алкалоз, кровотечі (за рахунок порушення згортюваності крові й підвищення активності трансамінази в сироватці). Місцевий прояв токсичної дії пеніциліну виражається в больових реакціях, тромбофлебії або дегенерації випадково інфільтрованому при ін'єкції нерва. Пеніциліни не рекомендуються застосовувати місцево у зв'язку з більше швидким розвитком у цих умовах резистентності мікроорганізмів. и довготривалому призначенні можливе зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія, еозинофілія, оборотна лейкопенія.

ЦЕФАЛОСПОРИНИ.

Найбільш численна й важлива для клініки група АБП. Представлена високоефективними препаратами широкого спектра дії, здатними забезпечити лікування практично всіх нозологічних форм. Роблять бактерицидну дію. По будові й механізму дії подібні з пеніцилінами. Їхньою перевагою є підвищена стійкість до дії бактеріальних ферментів. Представники різних груп відрізняються по спектру дії. До всіх ЦС чутливі стрептококи, метицилінчутливий золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, гонокок, гемофільна паличка, кишкова паличка, група клебсієл, протей мірабельний. Серрація, протей ідолпозитивний, цитробактер стійкий навіть до цефалоспоринов III пок. До жодного ЦС не чутливих метицилінрезистентний золотистий стафілокок, *S. Jekeium*, *X. Maltophilia*, лістерія моноцитогенез, група легіонел.

Цефалоспорины I покоління (цефазолін, цефалексин, цефрадин, цефадроксил) проявляють високу активність у відношенні грампозитивних коків, включаючи пневмо-, стрепто- і стафілококи. Серед грамнегативних бактерій часто чутливими є кишкова паличка, клебсієла й протей мірабельний. Звичайно чутливі анаеробні коки але не бактероїди. Внутрішньовенні ЦС I покоління можуть бути препаратами вибору для профілактики хірургічної інфекції, а також у пацієнтів з слабкою пеніциліновою гіперчутливістю. Для лікування менінгіту не показані, тому що слабо проникають у ЦНС.

Цефалоспорины II покоління (цефаклор, цефотетан, цефуроксим, цефподоксим). У цілому ЦС цього покоління активні у відношенні тих же організмів, що й ЦС I покоління, але діють на більше число грамнегативних бактерій (ентеробактерії, клебсієла, ідолпозитивний протей. Всі препарати менше діють на грампозитивні бактерії, ніж ЦС I покоління, не один препарат не активний у відношенні ентерококів або синьогнійної палички.

Цефалоспорины III покоління (цефоперазон, цефотаксим, цефтріаксон, цефодзім). Головними відмінними рисами препаратів цього покоління є розширений спектр дії у відношенні грамнегативної флори й здатність проникати в ЦНС. Ці ЦС досить активні у відношенні *Enterobacter*, *Citobacter*, *S. marcescens*, *Providencia*, а також продукуючих β-лактамазу видів *Haemophilus* і *Neisseria*. Цефтазім і цефоперазон досить проявляють активність у відношенні *P. aeruginosa*. Тільки цефтізоксим і моксалактам активно діють на *B. fragilis*.

Цефалоспорины IV покоління (цефепім, цефпіром). Препарати мають розширений спектр активності відносно численних мікроорганізмів. Так, цефпіром має потужну дію у відношенні грампозитивних мікроорганізмів, особливо оксацилінчутливого й деяких, оксацилінстійких стафілококів, також – коагулазонегативного стафілокока. Запобігає вторинним ентероковим інфекціям й появі вторинної стійкості до полімікробної флори. Ефективно діє на основні грамнегативні бактерії, що зустрічаються в лікарняних умовах: *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Має підвищену активність у порівнянні з розповсюдженими ЦС у відношенні ентеробактерій (надвиробників цефалоспориноаз). Подібним із цефпіромом спектром антибактеріальної активності володіє цефепім (зареєстрований на Україні). Недоліком останнього є відсутність ефекту у відношенні оксацилінстійких стафілококів. Препарати можуть бути рекомендовані для лікування важких інфекцій, резистентних до інших ЦС.

Побічні ефекти препаратів незначні. Однак, з огляду на широке застосування ЦС у клініці, загальна кількість надаваних ними побічних реакцій вище, ніж у пеніцилінів або аміноглікозидів. Алергічні реакції зустрічаються в 2% хворих. Ушкодженню функції нирок ЦС сприяє зневоднювання, гіпокаліємія, наявні захворювання нирок. Під час лікування цефалоспоринами можлива помилковопозитивна реакція на цукор і позитивна реакція Кумбса. Найбільшу нефротоксичність проявляють цефалорідин, цефаклор і цефалотин. ЦС властиві дисульфірамподібні реакції. По здатності індукувати синдром ацетальдегіду препарати розташовуються в наступному порядку цефамандол, цефоперазон, цефотетан, моксалактам, цефрадин, цефтізоксим, цефотаксим, цеф-лексин, цефазолін. Зрідка ЦС роблять пряму токсичну дію на печінку й сприяють гіперферментемії (особливо при призначенні більше 2-х тижнів). Цефтріаксон викликає згущення й застій жовчі, гострий холецистит. Цефамандол, цефметазол, цефотетан, цефоперазон, моксалактам здатні викликати геморагічні діатези. При лікуванні ЦС можливі біологічні ускладнення – дисбактеріоз кишечника, кандидоз і псевдомембранозний коліт. Дуже обережно варто використовувати ЦС при вагітності. За інших рівних умов необхідно уникати призначення цефазоліну, цефалексину, цефалорідину, цефалотину, цефпірину, цефоніциду, цефоперазону, цефотетану в I-м триместрі вагітності. Парентеральні ЦС можуть викликати гематоми, кровотечі, флебіти.

КАРБАПЕНЕМИ.

Є новим класом препаратів, що структурно нагадують β -лактами. До цих антибіотиків ставляться імipенем/циластатин, меропенем. Імipенем/циластатин (тісам) володіє ультрашироким серед відомих протиінфекційних препаратів спектром активності у відношенні до грампозитивних аеробів і анаеробів. Препарат складається із двох компонентів: антибіотику імipенему й специфічного ферменту-інгібітору - циластатину, що гальмує руйнування імipенему дигідропептидазами в нирках. Спектр його антибактеріальної дії здатний охопити перелік мікроорганізмів, для впливу на які раніше застосовувалися 4 хімотерапевтика (цефалоспорин III покоління, аміноглікозид, метро-нідазол і ампіцилін). Природна резистентність до карбапенемів характерна для хламідій, мікоплазми, корінебактерії, мікобактерій туберкульозу й лепри, флавобактерії, грибів. Деякі стійкі до метициліну стафілококи й деякі стрептококи групи D також не чутливі до імipенему. *Xanthomonas maltophilia*, деякі штами *Ps. серасія* звичайно не придушуються імipенемом. Вторинна резистентність мікроорганізмів до карбапенемів розвивається рідко й повільно. Тісам має унікальні анти-актеріальні властивості у зв'язку з особливим механізмом дії. Зокрема, препарат не ушкоджується звичайними β -лактамазами плазмідного й хромосомного походження. Перехресна стійкість для карбапенемів не характерна.

Висока ефективність тісаму відзначена при стійкості мікрофлори до цефалоспоринів. У такий же спосіб багато інфекцій, викликані мікроорганізмами, стійкими до аміноглікозидів і/або до пеніцилінів реагують на лікування тісамом. Показано, що під впливом імipенему, (а також хінолонів) виділяється менше ендотоксинів, ніж при застосуванні цефтазидиму й азтреонаму. Причому монотерапія цим антибіотиком приносить відмінні результати навіть у хворих на тлі хронічних захворювань (цукровий діабет, коронарна недостатність, цироз печінки, ін.).

Тісам показаний для лікування змішаних інфекцій, викликаних чутливими штамами аеробних і анаеробних бактерій.

Показання до призначення:

- Важкі внутрішньолікарняні інфекції різної локалізації: внутрішньочеревні; нижніх дихальних шляхів; гінекологічні; післяопераційні; кісток і м'яких тканин.

- Ускладнена пневмонія.
- Септицемія й сепсис.
- Ендокардит.
- Інфекції кісток і суглобів.
- Інфекції на тлі нейтропенії й у пацієнтів на ІВЛ.

**Тісам не показаний для лікування менінгіту.*

Карбапенеми є малотоксичними препаратами з великою широтою терапевтичної дії. Побічні ефекти тісама проявляються нечасто, є помірними й минуцими. До них відносять місцеві алергійні й запальні реакції, диспепсії, лейкопенії, тромбоцитопенії, порушення функції печінки. Порушення функції нирок частіше зустрічається при використанні імipенему, ніж меропенему. Як і в інших беталактамідах можуть виникати нейротоксичні реакції. При призначенні в/в вливань можуть відзначатися міоклонії, психічні порушення, парестезія, галюцинації, сплутаність свідомості, епілептичні припадки. При в/м введенні відзначається біль у місці ін'єкції, при в/в - ущільнення вен, тромбофлебіт.

МАКРОЛІДИ.

Є однією з найбільш безпечних і досить ефективних груп АБП. Антибіотики групи макролідів залучають фахівців своєю високою терапевтичною активністю, широким антимікробним спектром дії, низькою токсичністю й незначною кількістю побічних ефектів.

Спектр дії макролідів у цілому подібний з пеніцилінами, характерними рисами є: бактеріостатичний ефект, переважна активність проти Г «+» коків (стрептококів, стафілококів), активність проти небактеріальних збудників (мікоплазм, хламідій, спірохет); дуже низька токсичність, відсутність перехресної алергії з β -лактамами. Перевагою є певна активність у відношенні бактероїдів і ентеробактерій. Вважаються «резервними» препаратами, тому що до них проявляють чутливість мікроорганізми, стійкі до пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину, стрептоміцину й ін.

По впливу на мікрофлору виділяють 2 покоління макролідів:

I покоління: еритроміцин, олеандоміцин;

II покоління: спіраміцин, рокситроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, диритроміцин.

Окремі препарати розрізняються по спектру дії. Так, олеандоміцин уступає еритроміцину

по впливові на грампозитивні мікроорганізми. Більше широким спектром дії володіють «нові» макроліди (II покоління) кларитроміцин, рокситроміцин. Препарати II й III поколінь ефективні у відношенні грамнегативних бактерій: кампілобактера, лістерій, гарднерел і деяких мікобактерій. При цьому, по впливі на грамнегативні бактерії азитроміцин і рокситроміцин перевершує еритроміцин і інші макроліди, а також доксициклін, амоксицилін, цефаклор. Рокситроміцин (рулід) активно поглинається фагоцитами, більше, ніж пеніциліни, еритроміцин, тетрациклін. Роваміцин ефективно використовують при токсоплазмозі (у тому числі й вагітних).

Показання до призначення:

- Інфекції ВДП та НДП, бронхіт, пневмонія, тонзилофарингіт, отит, синусит.
- Хламідійна інфекція: уретрит, цервіцит, пневмонія.
- Інфекції шкіри й м'яких тканин.
- Гонорея.
- Скарлатина.
- Виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки (з метою ерадикації *Helicobacter pylori*).

ЛІНКОЗАМІДИ.

Відносяться до високоякісних антибіотиків поряд з пеніциліном, ампіциліном, тетрацикліном і цефалоспоринами. Лінкоміцин є високоефективним препаратом відносно стафілококів (включаючи PRSA, має активність у відношенні MRSA), стрептококів (крім ентерококів), неспоруутворюючих анаеробів. Більшість штамів *Bacteroides*, *Fusobacterium* і анаеробних коків чутливі до лінкоміцину. Високу чутливість до лінкоміцину проявляють і деякі штами *Actinomyces*, *Veillonella* і *Bifidobacterium*. Лінкоміцин не має перехресну резистентність із пеніциліном, тетрацикліном, еритроміцином, спірамицином, хлорамфеніколом, неоміцином. Не має також перехресних алергійних реакцій з пеніцилінами. У високих концентраціях лінкоміцин накопичується в кістковій тканині. Клінічні дані свідчать про високу ефективність і низьку токсичність препарату в лікуванні уражень шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів. Недоліком лінкоміцину є відсутність активності у відношенні грамнегативних аеробних. В основному лінкоміцин вважається бактеріостатичним препаратом.

Показання до призначення:

- Інфекції кісток і суглобів, особливо, остеомієліт.
- Інфекції ВДП і НДП (пневмонія, абсцес, емпієма) - у комбінації із цефалоспоринами.
- Гнійно-запальні інфекції шкіри, м'яких тканин.
- Інтраабдомінальні й тазові інфекції - у комбінації із цефалоспоринами або аміноглікозидами.
- Сепсис - у комбінації із цефалоспоринами або аміноглікозидами.
- Гінекологічні інфекції малого таза - у комбінації із цефалоспоринами II-IV пок.
- Великі травматологічні операції, особливо пов'язані із протезуванням.

Найбільш важким інфекційним захворюванням, що є показанням до призначення лінкоміцину є гострий і хронічний остеомієліт. Розвиток гострого остеомієліту найбільше часто пов'язане із золотистим стафілококом або стрептококом, що поширюються гематогенним шляхом. Збудником хронічного остеомієліту в 80% випадків є золотистий стафілокок, але також часто виявляються змішані інфекції. З анаеробів найбільше часто присутні бактерії. Лікування гострого гематогенного остеомієліту, особливо його септичної форми з одночасною ураженням декількох кісток, лінкоміцином продемонструвало його високу ефективність, що збереглося й дотепер.

Лінкоміцин у цілому є низькотоксичним препаратом. Найбільш важким ускладненням (особливо при тривалому лікуванні) є випадки псевдомембранозного коліту, відносно рідко спостерігається лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, ін. Для лікування важких випадків псевдомембранозного коліту використовують метронідазол.

Приблизно в 8 разів активніше лінкоміцину по впливові на золотистий стафілокок і стрептокок кліндаміцин. Відносно золотистого стафілококу препарат проявляє більшу активність, ніж еритроміцин. Впливає на резистентні до пеніциліну, еритроміцину, метициліну штами мікроорганізмів. Проявляє високу активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних анаеробів, активно впливає на плазмодії й токсоплазм. Клінічно значима активність відзначається у відношенні *S.Trachomatis*. Однак, цей препарат більш токсичний ніж лінкоміцин по ряду позицій, а можливість виникнення псевдомембранозного коліту при його застосуванні становить

0,3-21% випадків, що обмежує широке застосування кліндаміцину в клініці.

Показання для застосування кліндаміцину аналогічні таким у лінкоміцину. Вважається препаратом вибору при лікуванні остеомієліту й септичного артрити. У кістковій тканині концентрація кліндаміцину становить близько 50% (від концентрації в сироватці крові). Застосування кліндаміцину особливо обґрунтоване у випадках остеомієліту анаеробного походження (рідко!). Слід зазначити, що кліндаміцин не рекомендується вводити в/в болісним способом без розведення.

АМІНОГЛІКОЗИДИ.

Антибіотики цієї групи займають одне з найбільш важливих місць у лікуванні інфекційних захворювань, незважаючи на появу нових препаратів різної хімічної структури. Представлені препаратами широкого спектра дії, активними у відношенні багатьох грампозитивних і грам негативних бактерій. Особливо важлива активність аміноглікозидів у відношенні грамнегативних мікроорганізмів. Слабкіше діють на стрептококи, пневмококи, ентерококи. Не проявляють до них чутливість анаеробні мікроорганізми. Аміноглікозиди проявляють бактеріостатичний і бактерицидний механізм дії (залежно від концентрації в крові). До I-го покоління аміноглікозидів відносяться стрептоміцин, канаміцин, мономіцин і неоміцин. Представником II-го покоління є гентаміцин, що перевершує по ефективності препарати I покоління й впливає на синьогнійну паличку. До III-го покоління ставляться тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин. У свою чергу ці препарати характеризуються більше вираженим ефектом у відношенні синьогнійної палички й деяких інших видів мікроорганізмів.

Для аміноглікозидних антибіотиків характерна перехресна стійкість. При резистентності мікроорганізмів до гентаміцину й тобраміцину можуть бути ефективні амікацин або нетилміцин. Штами, стійкі до амікацину, проявляють резистентність до всіх аміноглікозидів. Виразність антимікробного ефекту в різних препаратів неоднакова. По ступені убування антибактеріальної активності аміноглікозиди розташовуються в такий спосіб: *амікацин - нетилміцин-сизоміцин - гентаміцин - тобраміцин - неоміцин - канаміцин - мономіцин*. Винятково безпечним і клінічно ефективним препаратом є нетилміцин.

Показання до призначення:

Загрозливі життю інфекції (септицемія, септичні опіки, перитоніт, ранова й неонатальна інфекція) і інфекції м'яких тканин, кісток, нирок, дихальних шляхів, ШКТ, МВП, профілактика хірургічних інфекцій, ін., у тому числі викликаних:

- а) Г «-» - аеробними бактеріями кишкової групи;
- б) синьогнійною паличкою (АГ II-III);
- в) стафілококом (у сполученні з β - лактамами);
- г) ентерококом (у сполученні з пеніциліном або ампіциліном);
- д) туберкульоз (стрептоміцин або канаміцин);
- е) збудниками чуми, туляремії, бруцельозу (стрептоміцин).

Високу ефективність у лікуванні важких стафілококових інфекцій продемонстрував нетилміцин. Його можна використати у випадках, коли застосування пеніцилінів або інших препаратів протипоказано, а результати визначення чутливості бактерій і клінічних даних промовляють на користь такого застосування.

Аміноглікозиди є токсичними антибіотиками (роблять нефро-, ото-, гепатотоксичну дію). По убуванню токсичного ефекту аміноглікозиди можна розташувати в такий спосіб: *неоміцин - мономіцин - канаміцин - дигідрострептоміцин - гентаміцин - стрептоміцин - тобраміцин - амікацин - нетилміцин*. Препарати у зв'язку з низьким терапевтичним індексом призначають не більше 5-7 днів. Дітям до 1 року призначати не бажано. При перевищенні СТК у сироватці небезпека токсичних ефектів препаратів зростає. Визначення функції нирок варто проводити перед початком лікування й кожні 2-3 дня в період лікування. Визначення максимальних і мінімальних концентрацій у плазмі необхідно для індивідуального підбору доз, і інтервалів між введеннями. При наявності у хворих ниркової недостатності необхідно зменшити разову дозу або інтервал між введеннями ліків.

Розрахунок дози:

$$D = \frac{\text{Ідеальна маса тіла (кг)} \times \text{Дсеред. (1-2 мг/кг)}}{\text{Концентрація креатиніну (мг/100 мол)}}$$

Зміну підтримуючої дози також можна проводити по кліренсу ендogenous креатиніну: при величині кліренсу 100 мл/хв - 100% дози; 45-55 мл/хв - 55%; 35-40 мл/хв - 40%; <10 мл/хв -

10%. Кліренс ендogenous креатиніну розраховують по його концентрації в плазмі по формулі:
(140 - вік) x маса тіла (кг)

$$Cl \text{ (мол/хв)} = \frac{\text{72 x концентрація креатиніну (мг/100мл) x ДО1,2}}{\text{1}}$$

ДО1 (для чоловіків) = 1; ДО2 (для жінок) = 0,85.

Матеріали для самоконтролю

А. Тести для самоконтролю:

1. Перелікувати антибіотики групи пеніцилінів:

- а) еритроміцин;
- б) бензілпеніцилін;
- в) оксацилін;
- г) цефазолін.

2. Назвати антибіотики широкого спектру дії:

- а) цефалоспорини,
- б) аміноглікозиди,
- в) бензілпеніцилін,
- г) оксацилін,
- д) амоксиклав.

3. Охарактеризувати поняття “емпірична терапія”:

- А) вибір для лікування будь-якого антибіотика;
- Б) вибір для лікування антибіотика, до якого високочутливий потенціальний збудник захворювання.

4. Назвати антибіотики, які мають високу ступінь проникливості в кістку:

- а) пеніциліни;
- б) тетрацикліни;
- в) лінкозаміди;
- г) цефалоспорини.

5. При застосуванні яких антибіотиків найбільш характерні алергічні реакції

- а) макроліди;
- б) пеніциліни;
- в) аміноглікозиди.

6. Назвати препарати вузького спектру дії:

- а) цефтріаксон;
- б) бензілпеніцилін;
- в) еритроміцин;
- г) ципрофлоксацин;
- д) кларитроміцин.

7. Вибрати на яку мікрофлору діє бензілпеніцилін:

- а) стафілокок, що не виділяє пеніциліназу;
- б) стафілокок, що виділяє пеніциліназу.

8. Вибрати препарати, які діють на стафілокок, що виділяє пеніциліназу (чутливий до метіциліну):

- а) оксацилін;
- б) бензілпеніцилін;
- в) амоксиклав;
- г) лінкоміцин.

9. Які препарати протипоказані вагітним?

- а) левоміцетин;
- б) тетрациклін;
- в) бензілпеніцилін;
- г) оксацилін.

10. У яких препаратів найбільш широкий спектр дії?

- а) еритроміцин;
- б) імipенем-циластатин;
- в) лінкоміцин;

г) цефазолін.

11. Назвіть представників групи макролідів

- а) оксацилін;
- б) амоксиклав;
- в) еритроміцин;
- г) кларитроміцин.

12. Стоматологічні захворювання, викликані пеницилі-ноутворюючими мікробами повинні лікуватися

- а) ампіциліном;
- б) оксациліном;
- в) еритроміцином;
- г) будь-яким із перелікованих АБ.

13. Назвіть представників групи цефалоспоринів

- а) ампіцилін;
- б) цефазолін;
- в) тетрациклін;
- г) цефтріаксон.

14. Які препарати мають потенціальну гепатотоксичну дію?

- а) стрептоміцин;
- б) пенициліни;
- в) тетрациклін;
- г) цефалоспорини.

15. Які препарати мають бактеріцидну дію?

- а) пенициліни;
- б) тетрацикліни;
- в) цефалоспорини.

16. Які властивості характерні для цефалоспоринів?

- а) схожість структури з пеницилінами;
- б) широкий спектр дії;
- в) ефективність відносно пенициліноутворюючих мікробів;
- г) бактеріостатична дія.

17. Які препарати мають бактеріостатичну дію

- а) тетрацикліни;
- б) аміноглікозиди;
- в) цефалоспорини;
- г) макроліди.

В. Задачі для самоконтролю

1. У хворобливого на ревматоїдний артрит, який раніше лікувався біциліном, після ін'єкцій бензілпенициліна з'явилася серцебиття, липкий холодний піт, охолодження кінцівок, різке зниження АТ, непритомність. **Причина ускладнень? Міри допомоги?**

2. У хворого, який в ургентному порядку був прооперований з приводу розлитого перитоніту апендикулярного походження. В реанімаційному відділенні був призначений антибіотик по 1 г через 8 годин в/в. На п'ятий день хворий звернув увагу лікаря на погіршення слуху. **Чому це трапилось? Як допомогти хворому? Який антибіотик був призначений?**

3. Після самостійного використання олететрину у хворого з'явилися скарги: пронос та інші диспептичні явища. При огляді слизова оболонка порожнини рота гіперемована, місцями вкрита білим нальотом. **Яке ускладнення хіміотерапії у хворого? Тактика лікаря?**

4. Хворий звернувся до лікаря і йому був поставлений діагноз: гостре запалення легенів зліва. Лікар призначив бензілпенициліна натрієву сіль. Медсестра зробила ін'єкцію, хворий вкрився червоними плямами, сказав, що нема чим дихати та втратив свідомість. Пульс 130-140, АТ 60/0 мм рт. ст. Цианоз. **Діагноз? Тактика лікаря?**

Література:

Основна:

1. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших уч. заведений. – СПб.:

Фолиант, 1998. – 496 с.

2. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 784 с.

3. Бобирьов В.М., Петрова Т.А., Островська Г.Ю. Внутрішні хвороби (Фармакотерапія больового синдрому). – Полтава: Верстка, 2003. – 240 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. пер. и доп. В 2-х томах. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 120 с.

5. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 480 с.

6. Побочное действие лекарств. Справочник / Под ред. Дроговоз С.М. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.

Додаткова:

1. Балткайс Я.Я., В.А. Фатеев Взаимодействие лекарственных веществ – М.: Медицина, 1991. – 302 с.

2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-изд. испр. и доп. – М.: Универсум паблшинг, 2000. – 539 с.

3. Вікторов О.П., Деяк С.І., Бази́ка О.Є., Кашуба О.В., Матвеєва О.В. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / Український медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 90-93.

4. Латогуз И.К., Малая Л.Т., Цыганенко А.Я. Клиническая фармакология: в 2-х томах. - Харьков "Основа", 1995. - 500 с.

5. Бертам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2008. – Т.1. – 612 с.

6. Вікторов О.П., Дзяк С.І., Бази́ка О.Є. та др. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків: погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90-93.

7. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер века XXI в лечении болевого синдрома // Український медичний часопис. – 2010. – №3(77). – С. 55-58.

8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: формулярная система / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.

9. Щокіна К.Г. Порівняння антиальтернативної дії сучасних і перспективних препаратів із протизапальною дією // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9, №4. – С. 48-51.

Інформаційні ресурси

1. Український Кардіологічний Журнал. – Режим доступу: <http://ukrcardio.org/>

2. Український Медичний Каталог (Ukrainian Medical Directory). – Режим доступу: <http://ukrmed.org.ua/>

3. Сайт ОАО Видавництва «Медицина». – Режим доступу: <http://www.medlit.ru/>

4. Вісник доказової медицини: - Режим доступу: <http://www.evidence-update.ru>

5. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: - Режим доступу: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичну розробку склала

доц. Петрова Т.А.