

# КЛІНІЧНА фармакологія

За редакцією О. М. Біловола



Вінниця  
НОВА КНИГА  
2021

*Затверджено вченою радою Харківського національного медичного університету  
як підручник (протокол №5 від 18.06.2020 року)*

**Автори:**

Біловол О. М., Базалєєва І. В., Барало Р. П., Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г., Власова О. В., Восвідка О. С., Жамба А. О., Жиліюк В. І., Златкіна В. В., Ільченко І. А., Князькова І. І., Кірієнко О. М., Коваленко О. Ю., Корнійчук В. І., Крайдашенко О. В., Кремзер О. О., Кресюн В. Й., Луценко Р. В., Макар Р. Д., Мамчур В. Й., Мерещький В. М., Немцова В. Д., Островська Г. Ю., Потаскалова В. С., Рішко В. Д., Рошупкін А. О., Сафонова О. В., Свинтозельський О. О., Стречень С. Б., Тверетінов О. Б., Урбанович А. М., Фадєєнко Г. Д., Хайтович М. В., Хухліна О. С., Чендей Т. В., Шманько В. В., Шманько О. В., Яковлева О. О.

**Рецензенти:**

*Коваленко В. М.* – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН України. Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України.

*Безруков В. В.* – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ “Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”, Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії імені М. Д. Стражеска НАН України.

*Зупанець І. А.* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, Заслужений діяч науки і техніки України.

*За редакцією О. М. Біловола* – академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора, керівника Північно-Східного наукового центру МОЗ та НАМН України, професора кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України, Заслуженого лікаря України.

**Клінічна фармакологія** : підручник / за ред. О. М. Біловола. –  
К49 Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с.  
ISBN 978–966–382–873–2

Підручник складено відповідно до навчальної програми з клінічної фармакології для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. У книзі доступно та наочно подана інформація з дисципліни “клінічна фармакологія”. Викладений матеріал базується на принципах доказовості та науковості. В тексті книг подана актуальна інформація про всі аспекти клінічної фармакології. Підручник детально та доступно описує всі механізми взаємодії лікарських засобів із мікро- та макроорганізмами. У підручнику описані групи лікарських засобів, які використовуються у клінічній практиці лікаря, та доповнені прикладами препаратів, актуальних на сьогодні в Україні. Висвітлені особливості певних груп лікарських засобів та їх взаємодія. Для зручності читачу окремо винесено таблиці з торговими назвами препаратів та їх аналогами. Книга стане в нагоді студентам вищих медичних навчальних закладів освіти, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям.

УДК 615.03(075.8)

ISBN 978–966–382–873–2

© Автори, 2021

© Нова Книга, 2021

# Зміст

|   |     |
|---|-----|
| Список скорочень  | 6   |
| <b>1. Загальна клінічна фармакологія</b>  | 9   |
| 1.1. Клінічна фармакокінетика   | 9   |
| 1.2. Клінічна фармакодинаміка   | 23  |
| 1.3. Клінічна фармакогенетика   | 26  |
| 1.4. Особливості клінічної фармакології в дітей раннього віку   | 28  |
| 1.5. Особливості клінічної фармакології в осіб похилого віку  | 30  |
| 1.6. Особливості клінічної фармакології у вагітних  | 30  |
| 1.7. Особливості клінічної фармакології в період лактації   | 32  |
| 1.8. Особливості фармакокінетики лікарських засобів при патології печінки   | 33  |
| 1.9. Особливості дозування лікарських засобів при нирковій недостатності  | 33  |
| 1.10. Основні положення доказової медицини  | 34  |
| 1.11. Фармакоеконіміка та фармакоепідеміологія  | 36  |
| <b>2. Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії, ускладнення медикаментозної терапії</b>   | 41  |
| 2.1. Види побічної дії, ускладнення медикаментозної терапії   | 44  |
| 2.2. Клінічні прояви побічної дії лікарських засобів  | 52  |
| <b>3. Антиангіральні та антиішемічні лікарські засоби</b>   | 62  |
| 3.1. Класифікація антиангіральних та антиішемічних лікарських засобів   | 62  |
| 3.2. Органічні нітрати  | 62  |
| 3.3. Нітроподібні сполуки   | 68  |
| 3.4. Бета-адреноблокатори ( $\beta$ -адреноблокатори)   | 79  |
| 3.5. Блокатори глюкагонових рецепторів  | 97  |
| 3.6. Препарати, які зумовлюють брадикардію  | 100 |
| 3.7. Вінцеворозширювальні засоби міотропної дії   | 102 |
| 3.8. Енергозабезпечувальні засоби   | 106 |
| 3.9. Електронакцептори  | 112 |
| 3.10. Антиоксиданти   | 114 |
| 3.11. Анаболічні засоби   | 118 |
| <b>4. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на судинний тонус</b>  | 123 |
| 4.1. Антигіпертензивні засоби   | 123 |
| 4.2. Принципи комбінації антигіпертензивних препаратів  | 140 |
| 4.3. Лікарські засоби для купірування гіпертензивних кризів   | 142 |
| 4.4. Гіпертензивні засоби (антигіпотензивні)  | 144 |
| <b>5. Клінічна фармакологія лікарських засобів, що впливають на згортання крові (антитромбоцитарні ЛЗ, антикоагулянти, фібринолітики, коагулянти)</b> | 154 |
| 5.1. Антиагреганти  | 157 |



|   |            |
|---|------------|
| 5.2. Антикоагулянти . . . . .   | 172        |
| <b>6. Клінічна фармакологія протизапальних засобів . . . . .</b>  | <b>198</b> |
| 6.1. Нестероїдні протизапальні препарати . . . . .  | 198        |
| 6.2. Окремі групи препаратів . . . . .  | 206        |
| 6.3. Стероїдні протизапальні засоби . . . . .   | 226        |
| <b>7. Клініко-фармакологічна характеристика місцевих анестетиків та антисептиків . . . . .</b>  | <b>234</b> |
| 7.1. Місцеві анестетики . . . . .   | 234        |
| 7.2. Клініко-фармакологічна характеристика антисептиків . . . . .   | 244        |
| <b>8. Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних, протигрибкових та противірусних лікарських засобів . . . . .</b>                       | <b>262</b> |
| 8.1. Особливості застосування в стоматології . . . . .  | 262        |
| 8.2. Бета-лактамі антибіотики . . . . .   | 266        |
| 8.3. Макроліди . . . . .  | 276        |
| 8.4. Стрептограміни . . . . .   | 278        |
| 8.5. Аміноглікозиди . . . . .   | 279        |
| 8.6. Тетрацикліни . . . . .   | 281        |
| 8.7. Амфеніколи . . . . .   | 283        |
| 8.8. Лінкозаміди . . . . .  | 285        |
| 8.9. Глікопептиди . . . . .   | 286        |
| 8.10. Поліміксини . . . . .   | 287        |
| 8.11. Циклічні поліпептиди . . . . .  | 288        |
| 8.12. Оксазолідинони . . . . .  | 288        |
| 8.13. Фузидани . . . . .  | 290        |
| 8.14. Хінолони/фторхінолони . . . . .   | 291        |
| 8.15. Нітроїмідазоли . . . . .  | 293        |
| 8.16. Сульфаніламідни . . . . .   | 295        |
| 8.17. Нітрофуранни . . . . .  | 297        |
| 8.18. Особливості та схеми вибору антибактеріальних препаратів при інфекційних процесах ротової порожнини, щелепно-лицевої ділянки, шиї . . . . .     | 298        |
| 8.19. Особливості вибору антибактеріальних препаратів при ускладненнях інфекційно-запальних процесів обличчя та шиї . . . . .                         | 302        |
| 8.20. Антибіотикопрофілактика в стоматології та хірургії обличчя і шиї . . . . .  | 302        |
| 8.21. Протигрибкові лікарські засоби . . . . .  | 302        |
| 8.22. Противірусні лікарські засоби . . . . .   | 307        |
| <b>9. Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів та імуномодуляторів . . . . .</b>                                      | <b>315</b> |
| 9.1. Клініко-фармакологічна характеристика протиалергійних лікарських засобів . . . . .   | 315        |
| 9.2. Клініко-фармакологічна характеристика імуномодуляторів . . . . .   | 317        |
| <b>10. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення . . . . .</b>   | <b>325</b> |
| 10.1. Лікарські засоби, які використовують при підвищеній секреторній функції слизової оболонки шлунка, порушенні її трофіки та регенерації . . . . . | 325        |



## 8. Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних, протигрибкових та противірусних лікарських засобів

### 8.1. Особливості застосування в стоматології

Значна поширеність інфекційних захворювань порожнини рота, різноманітність їх клінічних проявів сприяють широкому застосуванню в стоматологічній практиці протимікробних лікарських засобів (ЛЗ). Усі сучасні протимікробні ЛЗ поділяють на хіміотерапевтичні, антисептичні та дезінфекційні. Саме детальному аналізу і клініко-фармакологічній характеристиці хіміотерапевтичних засобів, що використовуються для системного впливу на певний етіологічний чинник захворювання, присвячено наступний розділ підручника.

Антимікробна хіміотерапія проводиться з використанням ЛЗ, дія яких вибірково спрямована на пригнічення життєдіяльності збудників інфекційних захворювань, передусім бактерій, грибів, вірусів. Під вибірковою дією розуміють активність тільки проти мікроорганізмів, при збереженні життєздатності клітин людини, а також дію на певні види мікроорганізмів. Тому протимікробні ЛЗ слід відрізнити від антисептиків, які діють на мікроорганізми не вибірково і застосовуються для їх знищення в живих тканинах. Дезінфектанти призначені для невибіркового знищення мікроорганізмів поза живим організмом (поверхні кабінетів, установ, речі догляду).

Застосування протимікробних, протигрибкових, противірусних ЛЗ – класичний приклад етіотропної фармакотерапії, спрямованої на причину захворювання. Поряд

з інструментальними втручаннями, поряд з призначенням знеболюючих і анестезуючих ЛЗ, використання зазначених етіотропних препаратів займає понад 50 % стоматологічних призначень як в умовах надання амбулаторної, так і стаціонарної спеціалізованої допомоги. Це визначає актуальність, важливість та інформативність теми в програмі вивчення курсу клінічної фармакології на стоматологічному факультеті.

Основною метою раціональної антибактеріальної терапії в стоматології, як і в інших галузях медицини, є вибір найбільш активного при даному патологічному стані ЛЗ, його дози, шляхів і кратності введення, що дозволяє створити в тканинах необхідну концентрацію препарату для пригнічення життєдіяльності патогенної мікрофлори протягом курсу лікування. Ефективна і безпечна терапія гнійно-запальних інфекційних захворювань можлива лише при виконанні певних основних принципів.

1. Раціональний вибір препарату здійснюється з урахуванням клінічного і бактеріологічного діагнозів, механізму і спектра протимікробної дії, чутливості до нього передбачуваного збудника, особливостей перебігу захворювання та переносимості хворим призначеного ЛЗ.

Основним фактором у виборі протимікробного засобу є правильно поставлений діагноз і обґрунтовані показання до призначення антибактеріальних препаратів у стоматології. Ці показання наступні:

- лікування гострих, а також загострень хронічних гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки (періостит,



періодонтит, перикороніт, виразковий гінгівіт, стоматит, глосит, остеомієліт, дентоальвеолярний абсцес, флегмона, одонтогенний сепсис, гайморит, травми зубів, кіста зуба, гранульома);

- антибактеріальне “прикриття” в період до і після хірургічних втручань на тканинах порожнини рота, приносівих пазух, перед проведенням будь-яких інвазивних маніпуляцій в порожнині рота (імплантація зубів, остеопластика, синус-ліфтинг, видалення зубів, видалення зубних відкладень та ін.);
- профілактика інфекційних ускладнень перед травматичними стоматологічними втручаннями у пацієнтів груп ризику, а саме: у пацієнтів з бактеріальним ендокардитом, захворюваннями клапанів серця, судинними шунтами, цукровим діабетом, гломерулонефритом, імунодефіцитними станами, порушеннями згортання крові, ревматичною лихоманкою, у хворих, які тривалий час отримують протипухлинні, імуносупресивні ЛЗ.

Відомо, що всі хірургічні втручання в порожнині рота можна поділити на категорії:

- “чисті” – насамперед планові, що проводяться на здорових тканинах без ознак запалення, наприклад, відкладена дентальна імплантація, остеопластика, синус-ліфтинг, видалення доброякісних новоутворень тощо;
- “умовно чисті” – операції в ділянці хронічного запалення в стані ремісії (періапикальна хірургія, пародонтологія, невідкладна дентальна імплантація та ін.);
- “септичні” – будь-які втручання з приводу гнійно-запальних захворювань та ускладнень – видалення зуба в стані гострого болю, розкриття абсцесів і флегмон у щелепно-лицевій ділянці тощо.

Проте навіть “чисті” операції в порожнині рота, за думкою багатьох стоматологів, неможливо вважати стерильними, слина з мікроорганізмами потрапляє в рану, інфікує її – тому антибактеріальні препарати призначаються з метою профілактики на-

віть у випадку відсутності певного гнійно-запального процесу.

2. Обов’язковою умовою ефективної етіотропної терапії бактеріальних і вірусних захворювань порожнини рота є знання питань мікробіології патологічного інфекційного процесу, результатів бактеріологічних досліджень біологічного середовища. При гострих і хронічних інфекційно-запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки існує можливість протягом 18–24 год визначити чутливість патогенної мікрофлори до препаратів за допомогою “касетного” мікрometоду, протягом 72 год провести і отримати результати бактеріологічного дослідження патогенного матеріалу. При істинно одонтогенній інфекції, поряд з факультативними бактеріями (зеленавий стрептокок – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus milleri*, золотистий стафілокок – *Staphylococcus aureus*), виділяється і анаеробна флора (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Actinomyces*), що дозволяє залучати в терапію антибіотики, які активно впливають на грампозитивну флору (пеніциліни, цефалоспорины, макроліди), а також активні по відношенню до анаеробів – нітроімідазоли. При захворюваннях пародонта переважно виділяються грамнегативні анаероби (*Bacteroides*, *Fusobacterium*), спірохети, що передбачає використання синтетичних тетрациклінів, цефалоспоринов, “захищених” пеніцилінів у поєднанні з лінкозамідами, нітроімідазолами, фузидином. Численні дослідження показують наявність змішаної мікрофлори (3–5 і більше мікроорганізмів у контамінації), що одразу передбачає призначення комбінованої антибактеріальної терапії, а це, у свою чергу, потребує ретельних знань принципів взаємодії ЛЗ. Збудниками стоматиту можуть бути віруси простого герпесу 1 і 2 типу, гриби *Candida albicans*; збудниками букального целюліту – *Haemophilus influenzae*.

В сучасних умовах практичної діяльності лікаря-стоматолога і вибору ефективних



протимікробних ЛЗ необхідно враховувати набуту резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Наприклад, тетрацикліни втратили значну частку спектра дії за рахунок розвитку резистентності у пневмококів, стафілококів, ентеробактерій. Цефалоспорини III покоління гірше діють на метицилінрезистентні стафілококи, ентерококи, хламідії, мікоплазми.

Виділяють основні механізми формування бактеріорезистентності до протимікробних ЛЗ:

- зміна мішені дії антибіотиків;
- ферментативна інактивація антибіотика;
- активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс);
- порушення проникності мікробної клітини для антибіотика;
- формування метаболічних "шунтів".

Механізми формування резистентності наведені на прикладах нижче:

- зміна мішені дії макролідів і лінкозамідів внаслідок метилування на рибосомах (механізм розвитку стійкості стрептококів);
- продукція  $\beta$ -лактамаз – ферментів, які руйнують  $\beta$ -лактамі антибіотики, насамперед пеніциліни і цефалоспорини усіх поколінь (механізм розвитку стійкості стафілококів, бактерій роду клебсієла);
- транспортні системи для виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс) у синьогнійної палички забезпечують зниження її чутливості до карбапенемів;
- зниження проникності мікробної клітини призводить до формування стійкості одночасно до кількох груп антибіотиків;
- поява у бактерій ферменту дегідрофолатредуктази, не чутливого до інгібування триметопримом, який входить до складу ко-тримоксазолу, перешкоджають блоку синтезу фолієвої кислоти і зумовлюють резистентність бактерій до ко-тримоксазолу.

Резистентність до антибактеріальних ЛЗ не носить універсальний характер і зале-

жить від місця інфікування (дім, стаціонар), типу стаціонару (найчастіше відділення гнійно-септичної хірургії, реанімаційні відділення), попереднього застосування протимікробних препаратів. Планування застосування зазначених ЛЗ повинне враховувати глобальні, регіональні та локальні дані про резистентність, які отримують при відповідних бактеріологічних дослідженнях.

3. Раціональний вибір дози антибактеріального ЛЗ, шляху його введення, інтервалу між введеннями повинен проводитись з урахуванням клінічних параметрів хворого, з урахуванням фармакокінетики препарату, локалізації та ступеня тяжкості основного захворювання. Разова доза залежить від віку, маси тіла хворого, стану основних органів біотрансформації та елімінації, тяжкості захворювання і комбінації з іншими ЛЗ. Шлях введення залежить від локалізації патологічного процесу, функціонального стану шлунково-кишкового тракту, тяжкості захворювання, віку хворого. Кратність призначення препарату пов'язана з періодом напіввиведення.

4. Раціональне використання комбінацій протимікробних ЛЗ. Показаннями до комбінованої антибактеріальної терапії можуть бути: важкі інфекції, які потребують негайного інтенсивного лікування до виділення збудника і бактеріологічного підтвердження діагнозу; змішана інфекція або множинні процеси, що викликані різними збудниками; необхідність попередити або уповільнити розвиток стійкості збудника. Взаємне підсилення протимікробної дії можливе в умовах комбінації препаратів з різними механізмами дії або різними спектрами активності (наприклад, пеніциліни з аміноглікозидами, цефалоспорини з аміноглікозидами, фторхінолони з цефалоспоринами, антибіотики або фторхінолони з нітроїмідазолами). При комбінованій антибактеріальній терапії необхідно враховувати принципи потенціювання, синергізму, індиферентності та антагонізму між групами. Небажане



одночасне призначення препаратів з односпрямованою токсичною дією, препаратів однієї фармакологічної групи, із схожим механізмом або спектром дії.

5. Рациональне ефективне і безпечне застосування антибактеріальних ЛЗ неможливе без урахування, знання і контролю побічних ефектів. Найважливішими з них є реакції гіперчутливості (алергічні реакції – необхідно враховувати варіант перехресної алергії між  $\beta$ -лактамами антибіотиками – пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми); токсичні реакції (органотоксичність, індивідуальна для кожної групи препаратів); розвиток біологічних ускладнень у вигляді дисбактеріозу і кандидозу; імуносупресивна дія. Завдання студента стоматологічного факультету і майбутнього лікаря-стоматолога – вміти розпізнати, попередити їх розвиток, а також оптимізувати подальше лікування, в тому числі за рахунок додаткових лікарських засобів (протиалергічні, протигрибкові, про- або пребіотики).

6. Рациональність призначення протимікробних ЛЗ в стоматологічній практиці враховує також місце лікування хворого (амбулаторно чи в умовах стаціонару). Ступінь тяжкості захворювання, розповсюдженість процесу, локалізація патологічного осередку, що займає переважно м'які та кісткові тканини, суглоби, слизову оболонку, необхідність парентерального введення ЛЗ або можливість застосування пероральних форм, доступність, зручність для хворого визначають кінцевий вибір препарату. В амбулаторній практиці найчастіше використовуються "захищені" пеніциліни, макроліди, пероральні форми цефалоспоринов, лінкозамідів, нітроїмідазолів, доксициклін. В умовах стаціонарної практики провідне місце належить цефалоспоринам, фторхінолонам, парентеральним нітроїмідазолам, лінкозамідам, фузидієвій кислоті.

Існує велика кількість класифікацій протимікробних ЛЗ, які враховують різні принципи розподілу препаратів.

Залежно від джерела отримання антибактеріальні препарати поділяються на:

- *природні* сполуки, які отримуються з організмів-продуцентів і є продуктами життєдіяльності пліснявих грибів (бензил- та бензатинпеніциліни), променистих грибів (стрептоміцин, тетрациклін, хлорамфенікол), бактерій (граміцидин), рослин (умкалор, біопарокс);
- *напівсинтетичні* препарати з природних джерел, які отримують за рахунок цілеспрямованого біосинтезу з метою підвищення ефективності існуючих засобів (оксацилін, амоксицилін, диклоксацилін, карбеніцилін, доксициклін, цефазолін та ін.);
- *синтетичні* засоби, які отримують штучним хімічним шляхом, моделюючи природну структуру речовини (глікопептиди, сульфаніламіді, хінолони, фторхінолони, нітрофурані, нітроїмідазоли та ін.).

За хімічною структурою виділяють наступні класи протимікробних ЛЗ:

1.  $\beta$ -лактамі антибіотики: пеніциліни (у тому числі інгібіторзахищені); цефалоспорины; карбапенеми; монобактамі; інгібітори  $\beta$ -лактамаз (застосовуються лише в поєднанні з  $\beta$ -лактамами антибіотиками).
2. Макроліди.
3. Аміноглікозиди.
4. Тетрацикліни.
5. Амфеніколи.
6. Лінкозаміді.
7. Глікопептиди.
8. Циклічні поліпептиди (поліміксини).
9. Циклічні ліпопептиди.
10. Оксазолідинони.
11. Фузидани.
12. Хінолони/фторхінолони.
13. Сульфаніламіді.
14. Нітроїмідазоли.
15. Нітрофурані.
16. Препарати інших груп, різних за хімічною структурою (рифампіцин, спектиноміцин, фосфоміцин, діоксидин, нітросолін).



За механізмом дії протимікробні ЛЗ поділяють на наступні класи:

1. Специфічні інгібітори біосинтезу клітинної стінки мікроорганізмів ( $\beta$ -лактамні антибіотики, глікопептиди, фосфоміцин).
2. Препарати, які порушують молекулярну організацію і функцію клітинних мембран (поліміксини, полієни).
3. Препарати, які пригнічують синтез білків на рівні рибосом (макроліди, лінкозаміди, тетрацикліни, амфеніколи, фузидани, аміноглікозиди).
4. Інгібітори синтезу РНК на рівні РНК-полімерази та інгібітори, які діють на метаболізм фолієвої кислоти (рифампіцин, сульфаніламід, триметоприм).
5. Інгібітори синтезу ДНК на рівні ДНК-матриці (фторхінолони, нітрофурани, нітроїмідазоли).

Залежно від типу протимікробної дії і взаємодії антибіотика з мікроорганізмом антибактеріальні препарати ділять на бактерицидні, ті що викликають загибель мікроорганізмів [ $\beta$ -лактамні антибіотики, аміноглікозиди II і III поколінь, поліміксини, полієни, глікопептиди, фторхінолони, комбіновані сульфаніламід (ко-тримоксазол)] і бактериостатичні, ті що уповільнюють ріст та розмноження бактерій (тетрацикліни, амфеніколи, макроліди, лінкозаміди, нітрофурани, нітроїмідазоли, фузидани).

Залежно від спектра протимікробної активності виділяють:

- препарати з вузьким спектром дії (природні пеніциліни, макроліди, глікопептиди, лінкозаміди, нітроїмідазоли, полієни та ін.);
- препарати з широким спектром дії (аміноглікозиди, цефалоспорини, напівсинтетичні пеніциліни, тетрацикліни, амфеніколи, фторхінолони, сульфаніламід та ін.).

Вищенаведені класифікації протимікробних ЛЗ допомагають лікарю-стоматологу у виборі необхідного антибактеріального препарату в кожному конкретному випадку інфекційного процесу. При цьому

враховуються особливості фармакодинаміки і фармакокінетики конкретної групи і препарату, на що спрямоване викладення наступних підрозділів.

## 8.2. Бета-лактамні антибіотики

Найширше застосовувана група антибіотиків, у тому числі і в стоматології, об'єднує препарати, що в структурній основі мають гідроциклічне чотиричленне  $\beta$ -лактамне кільце, з яким пов'язана висока антибактеріальна активність. До цієї групи відносяться пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами, які володіють бактерицидною дією на мікроорганізми. Це зумовлено тим, що мішенню їхньої дії є пеніцилінзв'язувальні білки бактерій, що виконують роль ферментів на кінцевому етапі синтезу пептидоглікану, який є основним компонентом клітинної стінки мікробів. Блокування синтезу пептидоглікану призводить до загибелі мікроорганізмів; саме це і об'єднує механізм дії всіх  $\beta$ -лактамів. Ферменти, які розщеплюють  $\beta$ -лактамне кільце антибіотиків, називають  $\beta$ -лактамазами. Саме вони продукуються стафілококами і грамнегативними бактеріями і визначають формування бактеріальної резистентності до антибактеріальної терапії. Пеніциліни, цефалоспорини, монобактами чутливі до гідролізуючої дії  $\beta$ -лактамаз; карбапенеми характеризуються значно більшою стійкістю до цих ферментів.

З метою подолання поширеної серед мікроорганізмів набутої стійкості, пов'язаної з продукцією  $\beta$ -лактамаз, були розроблені так звані інгібітори  $\beta$ -лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам), які використовуються при створенні комбінованих (інгібіторзахищених) пеніцилінів.

### Пеніциліни

Пеніциліни є першими протимікробними препаратами, розробленими на тлі біологічно активних субстанцій грибів. Нині група включає антибіотики, які залежно від



джерел отримання, особливостей будови й антимікробної активності поділяються на:

- **природні** – бензилпеніцилін натрієва сіль, бензилпеніцилін новокаїнова сіль (прокаїнпеніцилін), бензатинпеніциліни (біцилін-3, біцилін-5, ретарпен, екстенцилін), феноксиметилпеніцилін (оспен);
- **напівсинтетичні** – ізоксазоліпеніциліни (антистафілококові пеніциліни, стійкі до  $\beta$ -лактамази, – оксацилін, диклоксацилін); амінопеніциліни [ампіцилін (пентрексил, ампіцид), амоксицилін (оспамокс, флемоксин солютаб, хіконцил)]; антисиньогнійні карбоксіпеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін); антисиньогнійні уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін); комбіновані [ампіокс (ампіцилін/оксацилін)]; інгібіторзахищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав, аугментин), ампіцилін/сульбактам (уназин, ампісульбім), тикарцилін/клавуланова кислота (тиментин), піперацилін/тазобактам).

**Природні пеніциліни** (бензилпеніциліну натрієва, калієва сіль, бензилпеніциліну новокаїнова сіль, бензатинпеніциліни (біцилін-3, біцилін-5, ретарпен, екстенцилін), феноксиметилпеніцилін) і на сьогодні мають позитивну якість – потужна бактерицидна дія на стрептококи, менінгококи, спірохети, помірна активність по відношенню до грамнегативних коків, низька токсичність і вартість, та деякі недоліки – набута резистентність стафілококів, гонококів, висока алергенність, перехресна з усіма пеніцилінами.

**Спектр активності:** чутливі – грам-позитивні коки: стрептококи групи А, В, С, G, зеленаві стрептококи, пневмококи, ентерококи; грамнегативні коки: менінгококи; грам-позитивні палички: лістерії, збудники дифтерії, сибірської виразки; грамнегативні палички: збудники м'якого шанкру, збудники ранових інфекцій після укусів тварин; актиноміцети; спірохети: біда трепонема, борелії, лептоспіри; анаероби: споруутворюючі клостридії, неспоруутворюючі пептококи, пептострептококи, фузобактерії,

бактероїди, які мешкають у порожнині рота і є збудниками ородентальних інфекцій.

**Фармакокінетика:** антибіотики цієї групи руйнуються в кислому середовищі шлунка і  $\beta$ -лактамазами кишкової мікрофлори, тому неефективні при внутрішньому застосуванні (винятком є феноксиметилпеніцилін). Гарно всмоктуються при внутрішньом'язовому введенні, пік концентрації в крові розвивається через 30–60 хв. Розподіляються в організмі, створюючи високі концентрації в легенях, нирках, слизовій оболонці кишечника, репродуктивних органах, кістках, плевральній і перитонеальній рідині. У незначній кількості проходять крізь плаценту і проникають в грудне молоко. Погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (при менінгіті проникність збільшується), гематофтальмічний бар'єр (ГОб), передміхурову залозу. Виводяться переважно нирками за рахунок активної канальцевої екскреції. Період напіввиведення – 30–60 хв. Терапевтичний рівень у крові зберігається протягом 4–6 год. Пролонговані препарати бензатинпеніцилінів є дрібнокристалічною суспензією, призначені тільки для внутрішньом'язового (в/м) введення. Повільно всмоктуються з місця введення, не створюють високих концентрацій в крові, не проникають крізь ГЕБ, ГОб. Діють тривало – біцилін-3 – до тижня, біцилін-5 – до 3–4 тижнів.

**Показання до застосування:** інфекції, викликані  $\beta$ -гемолітичним стрептококом А (тонзилофарингіт, бешиха, скарлатина, гостра ревматична лихоманка), позаликарняна пневмонія, менінгококовий менінгіт, бактеріальний ендокардит (у поєднанні з аміноглікозидами), сифіліс, лептоспіроз, кліщовий бореліоз (хвороба Лайма), сибірська виразка, газова гангрена, правець, актиномікоз, інфекції шкіри і м'яких тканин, для пролонгованих депо-препаратів – сезонна профілактика ревматичної лихоманки, бешихового запалення.

У стоматології природні пеніциліни показані для лікування виразково-некротичного гінгівіту, періодонтального абсцесу,



одонтогенного остеомієліту, перикороніту, целюліту.

**Побічна дія**, протипоказання та застереження при використанні:

- алергічні реакції негайного та сповільненого типу (висип, кропивниця, набряк Квінке, лихоманка, еозинофілія, бронхоспазм, анафілактичний шок). Для попередження реакцій гіперчутливості необхідний ретельний збір анамнезу, використання свіжоприготовлених розчинів, нагляд за пацієнтом протягом 30 хв після першого введення, виявлення гіперчутливості методом шкірних проб;
- місцевоподразлива дія, особливо при внутрішньом'язовому введенні, що супроводжується болючістю, нерідко – утворенням інфільтратів, особливо це стосується використання калієвої солі;
- нейротоксичність у вигляді судом найчастіше виникає при застосуванні високих доз пеніцилінів, у хворих з нирковою недостатністю, при введенні більше 10 000 ОД ендоліумбально;
- порушення електролітного балансу – гіперкаліємія при використанні високих доз калієвої солі у хворих з нирковою недостатністю, гіпернатріємія, набряки, підвищення артеріального тиску у хворих з серцевою недостатністю і артеріальною гіпертензією;
- при використанні пролонгованих бензатинпеніцилінів можливий розвиток синдрому Оне (ішемія і гангрена кінцівок при випадковому введенні в артерію), синдрому Ніколау (емболія судин легень і головного мозку при введенні у вену). Для профілактики зазначених судинних ускладнень необхідне ретельне введення внутрішньом'язово в горизонтальному положенні хворого, у верхній зовнішній квадрант сідниці за допомогою широкої голки.

**Лікарська взаємодія.** Спостерігається виражений синергізм при одночасному застосуванні з аміноглікозидами на зеленаві стрептококи, ентерококи. Змішування з аміноглікозидами в одному шприці або в одній

інфузійній системі категорично заборонено через фізико-хімічну несумісність.

Виявлений адитивний ефект при сполученому введенні з хлорамфеніколом при менінгіті, з макролідами або тетрациклінами при пневмонії.

Антагонізм і ослаблення бактерицидного ефекту пеніцилінів спостерігається при сумісному застосуванні із сульфаніламидами.

Застосування високих доз бензилпеніциліну калієвої солі разом із калійзберігаючими засобами, препаратами калію, інгібіторами АПФ зумовлює підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, брадіаритмії.

**Напівсинтетичні – ізоксазоліпеніциліни** (антистафілококові пеніциліни – оксацилін, диклоксацілін) мають певну перевагу перед природними пеніцилінами, тому що стійкі до дії β-лактамази, що продукується багатьма штамми стафілококів. В той же час оксацилін значно менш активний по відношенню до стрептококів і ентерококів.

**Фармакокінетика:** препарати цієї групи стійкі в кислому середовищі шлунка, проте всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) усього на 20–30 %. Їжа знижує біодоступність. Висока ступінь зв'язування з білками плазми (95 %) дещо обмежує їх проникність у тканини, рідини і порожнини організму. Погано проникає крізь ГЕБ. Майже половина (до 45 %) оксациліну метаболізується в печінці. Має подвійний шлях виведення – нирками і через біліарну систему. Період напіввиведення – 30–60 хв.

**Показання до застосування:** підтверджені або передбачувані стафілококові інфекції шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, пневмонія, менінгіт, бактеріальний ендокардит, сепсис. У стоматології оксацилін використовується при стафілококових інфекціях м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки і шиї, остеомієліті неодонтогенного походження.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- алергічні ускладнення, в тому числі пререкресні з природними пеніцилінами;



- ШКТ – болі в животі, нудота, блювота, діарея;
- помірна гепатотоксичність, що супроводжується підвищенням активності печінкових трансаміназ, потребує контролю безпеки застосування, може перебігати безсимптомно, інколи супроводжується лихоманкою, еозинофілією, диспепсичними розладами;
- зниження рівня гемоглобіну, нейтропенія, що також потребує контролю загального аналізу крові;
- інколи можлива транзиторна гематурія у дітей.

**Лікарська взаємодія.** Спостерігається антагонізм з рифампіцином. Не змішувати в одній лікарській формі з аміноглікозидами з огляду на фізико-хімічну несумісність. Холестирамін та інші ентеросорбенти зв'язують препарат в ШКТ і зменшують його біодоступність при внутрішньому застосуванні.

**Напівсинтетичні – амінопеніциліни** (ампіцилін, амоксицилін). Порівняно з природними пеніцилінами та ізоксазоліпеніцилінами їх протимікробний спектр ширший за рахунок деяких грамнегативних ентеробактерій і гемофільної палички, проте дані антибіотики не стійкі до дії β-лактамаз. Амоксицилін – похідний ампіциліну з покращеною фармакокінетикою і є провідним пероральним антибіотиком в усьому світі.

**Спектр активності ампіциліну:** діє на ряд грамнегативних бактерій (кишкова паличка, протей, сальмонели, шигели, гемофільну паличку); активніший по відношенню до ентерококів і лістерій; менш активний проти стрептококів, спірохет, анаеробів.

**Спектр активності амоксициліну:** за протимікробною активністю наближається до ампіциліну (у мікрофлори спостерігається перехресна резистентність до обох препаратів). Проте є суттєві відмінності: амоксицилін найбільш активний серед усіх пероральних β-лактамів по відношенню до пневмококів; дещо сильніше діє на ентерококи і сальмонели та значно слабший по відношенню до шигел; високоактивний проти *Helicobacter pylori*.

**Фармакокінетика.** Ампіцилін стійкий у кислому середовищі. Біодоступність – 30–40 % при застосуванні натщесерце, після їжі – удвічі нижча. Пікова концентрація в крові розвивається через 1 год після в/м введення і через 2 год після перорального прийому. Розподіляється в багатьох тканинах і середовищах організму. Погано проникає крізь ГЕБ, проте при запаленні проникність збільшується. Виводиться переважно з сечею, менше із жовчю, створюючи в них високі концентрації. Період напіввиведення – 1 год.

Амоксицилін при прийомі per os всмоктується швидше і в 2–2,5 рази краще, ніж ампіцилін. Пікова концентрація в крові розвивається через 30–60 хв і не відрізняється при в/м і пероральному введенні. Їжа не впливає на всмоктуваність амоксициліну. Найвищу біодоступність має лікарська форма “Солютаб” (розчинні таблетки). Амоксицилін створює більш високі і стабільні концентрації в крові та бронхолегеневому секреті. На відміну від ампіциліну, створює високу концентрацію в шлунковому соку. Період напіввиведення – 60–90 хв.

**Показання до застосування:** гострі бактеріальні інфекції верхніх (отити, синусити) та нижніх (бронхіти, позалікарняна пневмонія) дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит); кишкові інфекції для ампіциліну; бактеріальний менінгіт; лікування і профілактика бактеріального ендокартиту; лептоспіроз; для амоксициліну – хвороба Лайма і ерадикація хелікобактерної інфекції при виразковій хворобі та хронічному гастриті.

У стоматології препарати даної групи застосовуються при одонтогенних і пародонтальних інфекціях, верхньощелепному одонтогенному синуситі, ефективні для лікування периімплантаційних інфекційних ускладнень, гострих та хронічних періодонтитів, дентоальвеолярних абсцесів.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- алергічні реакції;
- ШКТ – болі в животі, нудота, блювота, діарея;



- прояви дисбактеріозу ШКТ, кандидозу порожнини рота і/або вагінального кандидозу;
- "ампіциліновий" висип, що має макулопапульозний характер, не супроводжується свербіжем, найчастіше зустрічається у хворих з інфекційним мононуклеозом, цитомегалією, хронічним лімфолейкозом.

**Лікарська взаємодія.** При одночасному застосуванні з гіпоурикемічним засобом алопуринолом підвищується ризик "ампіцилінового" висипу. Амінопеніциліни можуть знижувати активність пероральних контрацептивів за рахунок порушення ентерогепатичної циркуляції естрогенів. Не змішувати з аміноглікозидами через фізико-хімічну несумісність. Ентеросорбенти зменшують біодоступність препаратів при внутрішньому застосуванні.

**Напівсинтетичні – антисиньогнійні карбоксипеніциліни** (карбеніцилін, тикарцилін) тривалий час були провідними препаратами для лікування інфекцій, викликаних синьогнійною паличкою, а також деяких грамнегативних бактерій, стійких до амінопеніцилінів (ентеробактери, протеї, морганела). Проте тепер карбоксипеніциліни практично втратили своє клінічне значення за рахунок розвитку високого рівня резистентності до них синьогнійної палички і поганої переносимості. Ця група антибіотиків (особливо карбеніцилін) має найбільшу нейротоксичність серед пеніцилінів, може викликати порушення агрегації тромбоцитів, тромбоцитопенію, порушення електrolітного балансу (гіпернатріємія, гіпокаліємія). У стоматологічній практиці практично не використовуються.

**Напівсинтетичні – антисиньогнійні уреїдопеніциліни** (азлоцилін, піперацилін) порівняно з карбоксипеніцилінами мають ширший спектр дії, більш активні до синьогнійної палички, проте в останні роки більшість штамів цього та інших грамнегативних мікроорганізмів стійкі до них. Певні побічні реакції, схожі із застосуванням карбоксипеніцилінів, обмежують клінічне

застосування уреїдопеніцилінів, у тому числі в стоматології. Потрібна обережність при поєднанні пеніцилінів, активних до синьогнійної палички, з антикоагулянтами й антиагрегантами, зважаючи на потенційний ризик виникнення підвищеної кровоточивості. Не рекомендується поєднувати з тромболітиками. Іноді ці препарати є засобами вибору в комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами при виявленні синьогнійної палички.

**Напівсинтетичні – інгібіторзахищені пеніциліни** (амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав, аугментин), ампіцилін/сульбактам (уназин, ампісульбім), тикарцилін/клавуланова кислота (тиментин), піперацилін/тазобактам) є фіксованими комбінаціями амінопеніцилінів широкого спектра дії з інгібіторами β-лактамаз, які руйнують β-лактамне кільце – найважливіший структурний елемент базисних препаратів, що забезпечує їх бактерицидну дію. В результаті резистентні до ампіциліну й амоксициліну штами стафілококів і грамнегативних мікроорганізмів стають більш чутливими до цих комбінованих препаратів.

**Спектр активності** включає всі мікроорганізми чутливі до амінопеніцилінів. Крім того, зазначені препарати володіють вищою антистафілококовою активністю, діють на ентерококи, що продукують β-лактамази, активні проти грамнегативної флори, яка також продукує β-лактамази (гемофільна паличка, мораксела, гонококи, протеї, клебсієла), володіють високою антианаеробною активністю, в тому числі *B. fragilis*. Тикарцилін/клавуланова кислота і піперацилін/тазобактам на відміну від "захищених" амінопеніцилінів активніші по відношенню до синьогнійної палички, стрептококів, ентеробактерій (кишкова паличка, серація).

**Фармакокінетика.** У обох інгібіторзахищених амінопеніцилінів кожний компонент гарно всмоктується при пероральному застосуванні. Біодоступність амоксициліну складає 90 %, клавуланової кислоти – 75 %, не залежить від прийому їжі. Пікова концентрація в крові розвивається через 1 год



після перорального прийому. Препарати дуже гарно розподіляються в організмі, швидко і у високих концентраціях проникають в тканини і рідини (легені, плевральна і перитонеальна рідина, середнє вухо, синуси). Погано проникають крізь ГЕБ, ГОБ, у передміхурову залозу. Обидва компоненти виводяться переважно нирками, створюючи високі концентрації в сечі. Період напіввиведення складає 1–1,5 год. 50 % клавуланової кислоти метаболізується в печінці, сульбактам метаболізується значно менше (25 %). “Захищені” карбокси- та уреїдопеніциліни застосовуються тільки внутрішньовенно (в/в), виводяться переважно нирками, період напіввиведення – 1 год.

**Показання до застосування:** бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусити, отити, епіглотити) і нижніх дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії, інфекційне загострення ХОЗЛ), інфекції жовчовивідних шляхів (холецистити, холангіти), інфекції сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит), інтраабдомінальні інфекції, інфекції малого таза, інфекції шкіри і м’яких тканин (в тому числі ранові інфекції після укусів), інфекції кісток і суглобів, періопераційна антибіотикопрофілактика. На додаток, комбіновані “захищені” карбокси- та уреїдопеніциліни показані для лікування тяжких нозокоміальних і септичних процесів різної локалізації, викликаних полірезистентною і змішаною (аеробно-анаеробною) мікрофлорою.

У **стоматології** використовуються при інфекціях щелепно-лицевої ділянки і шиї (гнилісно-некротична флегмона обличчя і шиї, флегмона глибоких клітковинних просторів шиї), при ускладненнях одонтогенних інфекцій.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Характерні небажані ефекти передусім базисних антибіотиків – тому можливі алергічні реакції, прояви дисбактеріозу, явища гепатотоксичності (підвищення рівня трансаміназ, лихоманка, нудота, блювота) найчастіше у осіб похилого віку, що потребує біохімічного

контролю безпеки застосування. При застосуванні тикарцилін/клавуланової кислоти і піперацилін/тазобактаму можливий розвиток нейротоксичності, порушення агрегації тромбоцитів (геморагічний синдром), електролітні порушення (гіпернатріємія, гіпокаліємія – особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю).

**Лікарська взаємодія.** Характерні особливості взаємодії зазначені при викладанні розділів базисних антибіотиків.

## Цефалоспорини

Цефалоспорини – найширше застосовувана група антибіотиків у клінічній практиці в сучасних умовах. Вони належать до класу β-лактамних антибіотиків. Фармакологічний ефект у всіх цефалоспоринів – бактерицидний, обумовлений пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Антибіотики цієї групи, проникаючи крізь пори у клітинну стінку бактерій, взаємодіють з її мішенню – пеніцилінзв’язувальними білками – та пригнічують їх активність. В результаті цього порушується міцність і жорсткість клітинної стінки, що призводить до лізису бактерій під впливом високого внутрішньоклітинного осмотичного тиску. Завдяки високій бактерицидній активності, більшість цефалоспоринів використовується в якості стартових антибіотиків при різних інфекційно-запальних процесах, як в амбулаторній, так і в стаціонарній стоматологічній практиці.

**Залежно від спектра протимікробної активності** виділяють 5 поколінь цефалоспоринів. **Цефалоспорини 1-го покоління** (*цефалотин, цефазолін (кефзол), цефалексин*) активні по відношенню до грампозитивних коків (пневмококів, стрептококів і стафілококів) та деяких грамнегативних бактерій (кишкова паличка, клебсієла, протей). **Цефалоспорини 2-го покоління** (*цефаклор (цеклор), цефуроксим (зинацеф, кімоцеф), цефуроксим аксетил (зиннат)*) мають ширший спектр дії, який включає різні штами протей, клебсієли, гемофільної і кишкової палички, бактероїдів, проте менш активні



по відношенню до грампозитивних коків. *Цефалоспорини 3-го покоління* [цефотаксим (клафоран), цефоперазон (цефобід), цефтріаксон (медаксон, роцефін), цефтазидим (фортум)] найбільш активні по відношенню до грамнегативної флори, в тому числі синьогнійної палички, на грампозитивну флору діють менш активно ніж цефалоспорини попередніх поколінь. Пероральні форми цефалоспоринів 3-го покоління (цефиксім (супракс), цефтібутен (цедекс)) більш активні по відношенню до грамнегативної флори (гемофільна паличка, мораксела, гонокок, ентеробактерії), гарно діють на стрептококи, дещо слабше за цефуроксим, на пневмокок. *Цефалоспорини 4-го покоління* (цефпіром, цефепім (максипім)) мають найбільш широкий спектр дії, високоактивні по відношенню до більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі продукуючих β-лактамази.

*Цефалоспорини 5-го покоління* (цефтобіпролу медокаріл (зефтера), цефтароліну фосаміл (зінфоро)) є проліками, які після внутрішньовенної інфузії швидко перетворюються на активні метаболіти (цефтобіпрол і цефтаролін відповідно), що володіють значною бактерицидною активністю по відношенню до широкого спектра грампозитивних бактерій (в тому числі резистентних до метициліну видів стафілокока, резистентних до пеніциліну пневмококів, чутливих до ампіциліну ентерококів) та грамнегативних бактерій (включаючи ентеробактерії та синьогнійну паличку). Окремо слід зазначити випуск і клінічне застосування комбінованих цефалоспоринів з інгібіторами бета-лактамаз: цефтріаксон із сульбактамом (сульбактомакс), цефтазидим з авіабактамом (авіаз), цефтолозан з тазобактамом (зербакса), які за рахунок комбінації володіють широким спектром антибактеріальної активності та застосовуються переважно для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій і ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

**Фармакокінетика.** При парентеральному введенні цефалоспоринів 1 поко-

ління розподіляються в багатьох тканинах і секретах. Високі концентрації спостерігаються в легенях, нирках, печінці, м'язах, шкірі, м'яких тканинах, синовіальній, плевральній, перикардальній і перитонеальній рідинах. Погано проходять крізь ГЕБ, у передміхурову залозу. Виводяться нирками, період напіввиведення складає 2 год. Пероральні форми (цефалексин) володіють високою біодоступністю (95 %), проте високих концентрацій в крові і тканинах не створюють. Найвищі рівні помічено в кістках, жовчі, сечі, плевральній рідині. Період напіввиведення – 1 год.

Цефалоспорини 2 покоління при парентеральному введенні гарно розподіляються в організмі, проникаючи в органи і тканини, створюючи високі концентрації в легенях, нирках, печінці, м'язах, шкірі, м'яких тканинах, кістках, синовіальній, перикардальній, плевральній і перитонеальній рідинах. Проходять крізь ГЕБ при запаленні оболон мозку. Виводяться переважно із сечею, період напіввиведення – 1,5 год. Пероральні форми 2 покоління цефалоспоринів (зіннат) гарно всмоктується в ШКТ. Біодоступність його вища при прийомі під час або одразу після їжі (52–70 %), ніж натщесерце (33–37 %). Є проліками, і в процесі всмоктування препарат гідролізується до цефуроксиму. Виводиться з сечею, період напіввиведення – приблизно 1,5 год.

Цефалоспорини 3 покоління мають деякі відмінності фармакокінетики всередині самої підгрупи. Так, цефотаксим, проникаючи в різні органи і тканини, дуже гарно проходить крізь ГЕБ, більша частина препарату метаболізується в печінці, виводиться нирками, має короткий період напіввиведення – 1 год. Цефтріаксон володіє найдовшим періодом напіввиведення – 5–7 год, високим ступенем зв'язування з білками плазми (93–96 %), має подвійний шлях виведення (з сечею і жовчю). Цефтазидим і цефоперазон гарно проникають крізь ГЕБ і мають середній період напіввиведення – 2 год. Пероральні форми мають біодоступність у межах 50–65 %, не проникають крізь



ГЕБ, виводяться переважно з сечею і частково з жовчю, період напіввиведення складає 3–4 год.

Цефалоспорины 4 покоління при в/в уведенні гарно розподіляються в організмі, проникаючи в усі органи, тканини, середовища, проходять крізь ГЕБ. Екскретуються переважно в незміненому вигляді нирками, період напіввиведення складає 2 год.

Цефалоспорины 5 покоління застосовуються в/в, добре розподіляються в шкірі, придатках шкіри, м'яких тканинах, респіраторному тракті. За допомогою плазмових фосфатаз цефтароліну фосаміл, а цефтобіпролу медокаріл за допомогою естераз швидко перетворюються до активних ліків.

Зазначені цефалоспорины виводяться переважно в незміненому вигляді завдяки нирковій екскреції. Період напіввиведення для цефтароліну складає 2,5 год, засіб вводиться шляхом в/в інфузії протягом 60 хв кожні 12 год; період напіввиведення цефтобіпролу – 3 год, що дозволяє вводити його від 2 до 3 разів на добу шляхом годинної в/в інфузії.

**Показання до застосування.** З огляду на широке клінічне застосування, на сьогодні показання до призначення цефалоспоринов дещо відрізняються залежно від різних поколінь антибіотиків. Найменше значення мають препарати 1 покоління (інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів); препарати 2 і 3 покоління застосовуються більш широко (до зазначених показань додаються бактеріальні інфекції верхніх і нижніх шляхів, інфекції сечовивідної системи, в тому числі тяжкі нозокоміальні процеси, інфекції жовчовивідних шляхів, інфекції малого таза і черевної порожнини, сальмонельоз, гонорея, бактеріальний менінгіт, сепсис); препарати 4 покоління використовуються як резервні препарати при тяжких, переважно нозокоміальних інфекціях, викликаних полірезистентною флорою, при інфекціях на тлі нейтропенії та інших імунodefіцитних станах. 5 покоління застосовується для лікування ускладнених інфекцій шкіри та її придатків, м'яких тканин, інфі-

кованої діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, позагоспітальної пневмонії. Комбіновані з інгібіторами бета-лактамаз цефалоспорины показані для лікування інфекційних процесів у дорослих (ускладнені внутрішньочеревні інфекції, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, гострий пієлонефрит).

**Устоматології** цефалоспорины застосовують переважно в стаціонарі (наявність пероральних форм дозволяє призначати їх і в амбулаторних умовах) при лікуванні гострих і загостренні хронічних гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки (періоститу, остеомієліту, перикороніту, дентальвеолярного абсцесу, флегмони, одонтогенного сепсису, гаймориту, важких інфекційних захворювань порожнини рота; для профілактики інфекційних ускладнень перед травматичними стоматологічними операціями пацієнтам груп ризику, які мають в анамнезі ендокардит, захворювання серцевих клапанів, цукровий діабет, гломерулонефрит, які отримують протибластомні засоби, імунодепресанти та ін.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

В цілому цефалоспорины добре переносяться хворими, що є однією з причин їх широкої популярності. При їх використанні можливий розвиток:

- алергічних реакцій; у пацієнтів з алергією на пеніциліни ризик розвитку алергії на цефалоспорины збільшується у 4 рази, в результаті в 5–10 % випадків можливий розвиток перехресної алергії;
- гематологічних реакцій – позитивна проба Кумбса, рідко – лейкопенія, еозинофілія, при застосуванні цефоперазону – гіпопротромбінемія;
- підвищення активності печінкових трансаміназ;
- флебіти при використанні в/в форм;
- ШКТ – болі в животі, нудота, блювота, діарея, розвиток дисбактеріозу;
- під час лікування цефалоспоринами (особливо цефоперазоном) заборонено застосовувати алкогольні напої внаслідок



док ризику розвитку дисульфірамоподібного ефекту, що зберігається протягом кількох наступних днів після відміни препарату.

**Лікарська взаємодія.** При тяжких і змішаних інфекціях парентеральні цефалоспорины 3–5 поколінь використовують у поєднанні з аміноглікозидами 2–3 поколінь (при цьому уважніше слідкують за функцією нирок), нітроїмідазолами (метронідазол), глікопептидами (ванкоміцин).

Не можна вводити цефалоспорины в одному шприці з аміноглікозидами (хімічна взаємодія призводить до утворення неактивних метаболітів) та з еуфіліном (препарати випадають в осад).

Цефалоспорины 1 покоління не можна застосовувати одночасно з нефротоксичними препаратами поліміксином, амфотерицином В, ванкоміцином, ацикловіром, ганцикловіром, індометацином тощо.

Поєднане застосування цефоперазону з антикоагулянтами, антиагрегантами, нестероїдними протизапальними засобами може призвести до виникнення кровотечі.

### Карбапенеми

Карбапенеми [іміпенем (тієнам), меропенем (меронем), ертапенем (інванз), доріпенем (доріпрек, дорібакс)] – мають структурну подібність з іншими β-лактамами антибіотиками, проте порівняно з ними характеризуються більшою стійкістю до гідролізуючої дії β-лактамаз, що зумовлено певним розташуванням β-лактамного кільця в молекулі – це робить його малодоступним до впливу зазначених ферментів і унеможлиблює сумісне їх використання з іншими β-лактамами пеніцилінами, цефалоспоринами, монобактамами. Застосовуються насамперед при важких (переважно нозокоміальних внутрішньолікарняних) інфекціях, володіють бактерицидним ефектом, що зумовлений порушенням утворення клітинної стінки бактерії. Порівняно з іншими β-лактамами карбапенеми здатні швидше проникати крізь зовнішню мембрану грамнегативних мікроорганізмів,

а також чинити до них стійкіший післяантибіотичний ефект, що перешкоджає подальшому розмноженню бактерій.

**Спектр активності** карбапенемів дуже широкий, вони діють на грампозитивні мікроби (аероби й анаероби), в тому числі на ентерококи, лістерії, клостридії, і на грамнегативні мікроорганізми (аероби й анаероби), включаючи серації, псевдомони, цитробактер, ацинетобактер, ентробактер. Меропенем менш активний, ніж іміпенем, щодо стафілококів, але більш активний по відношенню до грамнегативних ентробактерій і псевдомонад. Карбапенеми мають природну резистентність до хламідій, мікоплазм, коринібактерій, мікобактерій туберкульозу і лепри, флавобактерій, фекального ентерокока, метицилінрезистентних стафілококів і грибків. Порівняно з іміпенемом і меропенемом доріпенем у 2–4 рази активніший щодо синьогнійної палички.

**Фармакокінетика.** ЛЗ даної групи вводять лише парентерально (в/в, в/м). Їх розчиняють в буферному розчині натрію гідрокарбонату і вводять болюсно повільно протягом 5–7 хв. Для інфузійного в/в крапельного введення препарати розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду або глюкози і вводять повільно протягом 30–60 хв. Біозасвоєння препаратів досить високе: із м'язів – 75 %, з білками плазми зв'язується лише 15–25 % іміпенему та 2 % меропенему, що забезпечує високу концентрацію вільного препарату в крові та добре проникнення в інші тканини. У ЦНС найкраще проникає меропенем. Період напіввидення при в/в уведенні складає 1 год, при в/м введенні – 2,5 год, найдовший цей показник у ертапенему – до 4,5 год. Меропенем та доріпенем в/м не вводиться.

**Показання до застосування.** Тяжкі інфекції, викликані полірезистентною і змішаною мікрофлорою, в тому числі і в стоматології:

- нозокоміальні інфекції нижніх дихальних шляхів (пневмонія, абсцес легень, емпієма плеври), ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, інтраабдомінальні



і тазові інфекції, сепсис, бактеріальний ендокардит, інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів, менінгіт (для використання меропенему);

- бактеріальні інфекції у пацієнтів з нейтропенією.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- алергічні реакції (у 50 % хворих можлива перехресна алергія з пеніцилінами);
- ШКТ: нудота, блювота (найчастіше при швидкому в/в уведенні), антибіотик-асоційована діарея, оральний кандидоз, псевдомембранозний коліт;
- нейротоксичність: головний біль, запаморочення, порушення свідомості, тремор, судоми (їх розвиток обумовлений конкурентним антагонізмом з ГАМК). Фактори ризику і допомога: доза більша за 2 г/добу, вік старше 60–65 років, судоми і ураження ЦНС в анамнезі, порушення функції нирок; необхідно знизити дозу або відмінити препарат, застосування транквілізаторів (діазепам). Меропенем не має просудомної активності, тому може застосовуватися при менінгіті;
- місцеві реакції: флебіт, тромбофлебіт, локальна болючість;
- гіпотензія (при швидкому в/в уведенні).

**Лікарська взаємодія.** Карбапенеми не можна вводити разом з іншими незахищеними β-лактамами антибіотиками через розвиток антагонізму. Не можна їх вводити в одному шприці з різними препаратами – виникають явища хімічного антагонізму.

### Монобактами

Ця група протимікробних препаратів представлена одним препаратом – азтреонам (азактам) – синтетичний моноциклічний β-лактамний антибіотик. Хімічна структура азтреонаму (кільце з сульфоновим радикалом, амініотіазол оксим, карбоксильна, сульфо- та метилова групи) зумовлює виражений антибактеріальний ефект по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів при мінімальних побічних реакціях.

**Спектр дії.** Азтреонам має вузький спектр активності на аеробну грамнегативну мікрофлору: кишкову паличку, сальмонели, шигели, ентеробактерії, клебсієли, синьогнійну і гемофільну палички, він активний проти грамнегативних коків (гонококів, менінгококів). Грампозитивні коки й анаероби, ацинетобактер не чутливі до монобактамів.

**Фармакокінетика.** Азтреонам застосовується тільки парентерально. Гарно розподіляється в організмі, проникаючи в усі органи, тканини і середовища. Проходить крізь ГЕБ при запаленні оболон мозку, крізь плаценту, проникає в грудне молоко. Слабко метаболізується в печінці, екскретується переважно нирками, на 60–75 % у незмінному вигляді. Період напіввидення складає 1,5–2 год, при цирозі печінки збільшується до 2,5–3,5 год, при недостатності нирок – до 6–8 год.

**Показання до застосування:** азтреонам є препаратом резерву для лікування інфекцій різної локалізації, що викликані аеробними грамнегативними бактеріями (пневмонії, інтраабдомінальні й тазові інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, шкіри, суглобів, кісток, м'яких тканин, сепсис, менінгіт).

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Найчастіше зустрічаються реакції з боку ШКТ – болі в животі, нудота, блювота, діарея. Алергічні реакції виникають значно рідше, ніж при застосуванні інших β-лактамів. Місцеві реакції – флебіти під час в/в уведення, болючість у місці в/м введення. Можливі гематологічні реакції – нейтропенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, анемія.

**Лікарська взаємодія.** Враховуючи вузький антибактеріальний спектр азтреонаму, при емпіричній терапії тяжких інфекцій його слід призначати в комбінації з антибіотиками, активними проти грампозитивних коків (оксацилін, цефалоспорини, лінкозаміди, глікопептиди) і анаеробів (метронідазол).



### 8.3. Макроліди

Макроліди – це широкий клас антибіотиків, що включає як природні, так і напівсинтетичні сполуки, структурною основою яких є макроциклічне лактонне кільце. Залежно від кількості атомів вуглецю в кільці вони підрозділяються на 14-членні, 15-членні, 16-членні. Класифікація макролідів: 14-членні природні: еритроміцин, напівсинтетичні: рокситроміцин, кларитроміцин; 15-членні напівсинтетичні: азитроміцин, що формує підгрупу азалідів, тому що в його склад входить видозмінене кільце з атомом азоту; 16-членні природні: спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин; напівсинтетичні: мідекаміцину ацетат. Число атомів у кільці визначає деякі фармакокінетичні властивості макролідів, характер лікарської взаємодії, розвиток вторинної резистентності мікроорганізмів.

До групи макролідів відносяться також кетоліди – 14-членні сполуки, в яких до лактонного кільця при 3 атомі вуглецю приєднана кетогрупа: телітроміцин (кетек).

Загальні властивості цієї групи антибіотиків представлені:

- переважно бактеріостатичним ефектом, що зумовлений гальмуванням біосинтезу білка на рибосомах мікробної клітини (у високих концентраціях можливий бактерицидний ефект по відношенню до  $\beta$ -гемолітичного стрептокока А, пневмокока);
- особливістю взаємодії з нейтрофілами, що дає додатковий антибактеріальний ефект: з одного боку, проникаючи всередину нейтрофілів, вони посилюють хемотаксис та активність фагоцитозу, з іншого – індукують зниження вірулентності бактерій;
- активністю по відношенню до грампозитивних коків (стрептококи, стафілококи) і внутрішньоклітинних збудників (мікоплазми, хламідії, легіонели, кампілобактери);
- значною концентрацією у тканинах, яка перевищує плазмові у 5–10–100 разів);

- низькою токсичністю (найменша серед відомих антибіотиків);
- відсутністю перехресної алергії з  $\beta$ -лактамами антибіотиками;
- наявністю у багатьох макролідів небактеріальних ефектів (протизапального, мукорегулюючого, імуномодельюючого).

#### **14-членні макроліди: еритроміцин, рокситроміцин (рулід), кларитроміцин (клацид, фромлід)**

Спектр активності: грампозитивні коки (стрептококи, стафілококи); грампозитивні палички (коринебактерії, лістерії, збудник сибірської виразки); грамнегативні коки (гонококи, менінгококи); грамнегативні палички (легіонели, кампілобактери, збудники кашлюка, м'якого шанкру); мікоплазми; хламідії). Зазначений спектр характерний в більшості для еритроміцину. Рокситроміцин додатково діє на токсоплазми, кларитроміцин – на гемофільну паличку, хелікобактер, атипіві мікобактерії, що є збудниками опортуністичних інфекцій при СНІД.

#### **15-членні макроліди: азитроміцин (сумамед)**

Спектр активності: значно активніший, ніж попередні антибіотики цієї групи, щодо гемофільної палички, діє на окремі представники ентеробактерій – кишкову паличку, шигели, активніший по відношенню до грамнегативних коків (гонококи), більш активний проти борелій і грамнегативних збудників ранових інфекцій – пастаурел, ейкенел, діє на рикетсії, які викликають атипову пневмонію, активний проти мікобактерій і токсоплазм.

#### **16-членні макроліди: спіраміцин (роваміцин), джозаміцин (вільпрафен), мідекаміцин (макропен)**

Спектр активності: антибіотики цієї підгрупи більш активні проти пневмококів, найпростіших (крістоспоридії, токсоплазми), володіють тривалішим постантибіотичним ефектом.

**Фармакокінетика.** Макроліди всмоктуються в ШКТ (окрім еритроміцину, який



адсорбується не повністю внаслідок часткового руйнування шлунковим соком). Швидкість всмоктування залежить від препарату, лікарської форми, наявності в ШКТ їжі. Їжа значно зменшує біодоступність рокситроміцину, азитроміцину, мідекаміцину, практично не впливає на біодоступність кларитроміцину, спіраміцину, джозаміцину. Оптимальний рівень кислотності шлункового соку для максимальної біодоступності повинен бути вищим за 7,5.

Макроліди належать до тканинних антибіотиків, тому що швидко розподіляються по тканинах, а концентрація їх у сироватці крові нижча, ніж у тканинах. Найвища концентрація у сироватці крові відзначається у рокситроміцину, найнижча – у азитроміцину. Тропність до накопичення макролідів проявляє легенева тканина, мигдалики, епітелій середнього вуха, приносіві пазухи, слизова оболонка ШКТ, шкіра, причому після відміни препаратів деякий час зберігається ефективна концентрація. Лікувальна концентрація після відміни еритроміцину в тканинах зберігається 10–16 год, для спіраміцину – 2–3 дні, для азитроміцину – 3–4 дні. При цьому макроліди проникають всередину клітин і створюють високу внутрішньоклітинну концентрацію. Через ГЕБ вони не проникають, проте проникають через плаценту та в грудне молоко.

Антибіотики цієї групи метаболізуються в печінці мікросомальною ферментною системою цитохрому Р-450 і виводяться переважно із жовчю та у меншій мірі із сечею. Однак при нирковій недостатності виділення кларитроміцину і рокситроміцину може істотно сповільнюватись.

#### **Показання до застосування:**

- інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, спричинені чутливими до макролідів мікроорганізмами (тонзилофарингіти, гострий середній отит, гострий синусит, бронхіти, інфекційне загострення бронхіальної астми та ХОЗЛ, позалікарняна пневмонія насамперед мікоплазменної та хламідійної етіології);

- кашлюк, дифтерія (у поєднанні з антидифтерійною сироваткою, віддаючи перевагу еритроміцину);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (в тому числі тяжкий вугровий висип);
- інфекції сечовивідних шляхів та уrogenітальні інфекції (хламідіоз, сифіліс, м'який шанкр, венерична лімфогранульома, мікоплазмоз, уреоплазмоз);
- профілактика і лікування атипичних мікобактеріозів при ВІЛ-інфекції;
- шигельоз у дітей, рикетсіози, "хвороба котячої подряпини", токсоплазмоз (спіраміцин);
- ерадикація хелікобактерної інфекції при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки і хронічному гастриті типу В (кларитроміцин у поєднанні з амоксициліном, метронідазолом та антисекреторними засобами);
- офтальмологічні інфекції.

**У стоматологічній практиці:** макроліди показані для профілактики ендокардиту при санації зубів у педіатрії (азитроміцин, кларитроміцин); профілактика бактеріального ендокардиту при стоматологічних маніпуляціях у дорослих, втручаннях у порожнині рота, дихальних шляхів, стравоході; ородентальні інфекції – періодонтит, періостит, гінгівіт, перикороніт, гайморит.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Антибіотики макроліди вважаються одними з найбезпечніших груп антибіотиків, але побічні реакції можливі і включають:

- ураження ШКТ: нудота, блювота, діарея (найчастіше при застосуванні еритроміцину, спіраміцину, джозаміцину), біль в животі, прояви дисбактеріозу можливі, проте дуже рідко у зв'язку з тим, що ці антибіотики призначають нетривалий час і вони не мають вираженого впливу на колонізаційну резистентність кишкової мікрофлори;
- гепатотоксичність: підвищення рівня сироваткових трансаміназ, холестатичний синдром (найчастіше при застосуванні еритроміцину, кларитроміцину);



- кардіотоксичність: брадикардія, гіпотензія, тромбофлебіти (при в/в уведенні), подовження інтервалу QT і порушення серцевого ритму у вигляді шлуночкової тахікардії (пірует-тахікардія);
- ототоксичність: транзиторна втрата слуху, що супроводжується дзвоном у вухах – спостерігається рідко, переважно у пацієнтів похилого віку, при призначенні великих доз;
- алергічні реакції: шкірний висип, лихоманка, еозинофілія;
- суперінфекція: ураження кишечника або піхви грибами роду *Candida* або еритроміцинрезистентною грамнегативною флорою.

**Лікарська взаємодія.** Можливе і доцільне комбіноване застосування макролідів, які впливають на атипівні збудники, і β-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, тому що з ними спостерігається синергізм за рахунок розширення спектра протимікробної дії. Проте при комбінації з бензилпеніцилінами макроліди зменшують їх бактерицидну активність.

При комбінованому їх призначенні з рифампіцином спостерігається посилення метаболізму макролідів у печінці, що сприяє зниженню їх концентрації в крові. Макроліди не слід призначати разом з лінкозамідами через однотипність їхньої дії.

Біодоступність дигоксину на тлі прийому еритроміцину може зростати внаслідок зменшення інактивації цього серцевого глікозиду кишковою мікрофлорою.

Еритроміцин є одним з найпотужніших інгібіторів цитохрому Р-450, тому він порушує (уповільнює) печінковий метаболізм інших ліків – непрямих антикоагулянтів, теофіліну, карбамазепіну, бромокриптину, вальпроєвої кислоти, дизопіраміді, препаратів ріжків, циклоспорину, мідазоламу, омепразолу, ланзопразолу – це, у свою чергу, підвищує їх сироваткову концентрацію, ризик розвитку небажаних ефектів та потребує корекції дозового режиму. Сумісне застосування макролідів з терфенадином, астемізолом, цизапридом забороне-

но внаслідок можливого розвитку тяжких фатальних пірует-тахіаритмій, через подовження інтервалу QT. При комбінації цих антибіотиків з гіполіпідемічними статинами (симвастатин) підвищується ризик розвитку рабдоміолізу, що потребує корекції та контролю.

#### **Кетоліди – телітроміцин (кетек)**

**Спектр активності:** в цілому флора, чутлива до кетолідів, аналогічна класичним макролідам, однак телітроміцин активніший по відношенню до коків, не чутливих до лінкозамідів і стрептограмінів. Помірно чутливі – штами гемофільної палички, нечутливі – ентеробактерії, ацинетобактери, псевдомонади.

**Фармакокінетика:** застосовується 1 раз на добу у вигляді таблеток, вкритих оболонкою, біодоступність складає 57 %, зв'язування з білками плазми – 60–70 %, період напіввиведення – 10 год.

**Показання до застосування:** інфекції респіраторного тракту (позагоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий синусит, тонзиліт, фарингіт).

**Побічна дія, протипоказання до застосування:** типові при застосуванні більшості макролідів; обмежене використання кетолідів при вагітності, в період лактації та у дітей до 12 років.

## 8.4. Стрептограміни

Група препаратів, які відомі з кінця 90-х років минулого сторіччя і представлені комбінацією двох природних хімічно не споріднених груп молекул, що називаються молекулами А і В. Основними представниками цього класу засобів є пристинаміцин (піостацін) – препарат, який використовується як оральний антистафілококовий засіб, та комбінація двох стрептограмінів – хінупристин + далфопристин, у співвідношенні 30 : 70, яка вводиться внутрішньовенно.

Стрептограміни активні при інфекційних захворюваннях шкіри, підшкірно-жирової клітковини, при поза- та внутрішньолі-



карняних пневмоніях, викликаних стафілококами, стрептококами, гемофільною паличкою, метицилінрезистентними стафілококами, ванкомицнрезистентними ентерококами.

Препарати швидко виводяться з організму шляхом позаниркових механізмів; володіють тривалим постантибіотичним ефектом.

Застосовуються 2 рази на добу. Метаболізуються в печінці. Період напіввиведення близько 8,5 год. Основні побічні ефекти при застосуванні всередину – диспепсичні явища, при внутрішньовенному введенні – розвиток флебітів.

## 8.5. Аміноглікозиди

Аміноглікозиди представляють клас антибіотиків, у молекулі яких дві або більше аміноцукрові сполуки з'єднані глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом, володіють виразним бактерицидним ефектом, ступінь якого залежить від концентрації в сироватці крові. Вони токсичні, проте рідко є причиною алергічних реакцій.

**Класифікація** аміноглікозидів представлена трьома поколіннями. До I покоління належать стрептоміцин, канаміцин, неоміцин, до II покоління – гентаміцин, до III – амікацин, тобраміцин, нетилміцин. Основне клінічне значення аміноглікозиди мають при лікуванні нозокоміальних інфекцій, які викликані аеробними грамнегативними бактеріями, а також інфекційного ендокордиту. Стрептоміцин використовують для лікування туберкульозу і деяких зоонозних інфекцій.

**Механізм антибактеріальної дії** пов'язаний з пригніченням синтезу білка на рівні рибосом клітин бактерій. Аміноглікозиди проникають через клітинну мембрану мікроорганізмів і незворотно зв'язуються з рибосомою 30S, що призводить спочатку до синтезу неповноцінних білків, а згодом – до повного пригнічення синтезу білка та руйнування клітин мікроорганізмів.

**Спектр активності:** грамнегативні палички – ентеробактерії (кишкова паличка, протей, клебсієли, ентеробактери, серації), неферментуючі бактерії (синьогнійна паличка, ацинетобактер), збудники чуми, туляремії, бруцельозу; грампозитивні коки – стафілококи (окрім метицилінрезистентного), стрептококи (окрім піогенного і пневмогенного), ентерококи помірно чутливі; грамнегативні коки – гонококи, менінгококи – помірно чутливі; мікобактерії туберкульозу та інші атипові мікобактерії.

**Фармакокінетика.** При застосуванні всередину аміноглікозиди практично не всмоктуються, тому їх призначають парентерально (в/м), при цьому максимальна концентрація препарату в крові спостерігається через 30–60 хв. Гарно всмоктуються з опікової та ранової поверхні, тому місцево повинні призначатись з обережністю. Крім того, аміноглікозиди здатні абсорбуватись із черевної, плевральної, суглобової порожнин, тому їх порожнинне та суглобове введення здатне викликати резорбтивну токсичну дію. Аміноглікозиди є високогідрофільними сполуками і добре розподіляються переважно в судинному руслі та позаклітинній рідині. Їх об'єм розподілу збільшується при виражених набряках, асциті, у пацієнтів з масивними опіками, при деяких важких інфекціях. Зниження об'єму розподілу спостерігається при ожирінні.

Антибіотики цієї групи у високих концентраціях накопичуються в органах з інтенсивним кровообігом (легенях, печінці, нирках). Дещо нижчі концентрації виявляються в кістках і м'язах. Низькі концентрації спостерігаються у бронхіальному секреті, мокротинні, жовчі. Вони погано проникають через ГЕБ, за винятком амікацину (10–20%). Найбільші концентрації аміноглікозидів, що перевищують їх сироваткові рівні, відмічаються в тканині нирок, сечі, перилімфі та ендолімфі внутрішнього вуха. При запаленні можливе накопичення препаратів у порожнинах суглобів, плеври, перикарда, очеревини.



Аміноглікозиди не метаболізуються, виводяться нирками у незміненому вигляді. Період напіввиведення складає у дорослих 2–4 год. При нирковій недостатності цей період може подовжуватись до 70 год і більше.

**Показання до застосування.** Аміноглікозиди насамперед використовують при важких інфекціях різної локалізації, викликаних переважно грамнегативними мікроорганізмами (препарати II–III покоління, як правило, в комбінації з β-лактамами, глікопептидами, нітроїмідазолами):

- нозокоміальна пневмонія (в тому числі вентилятор-асоційована);
- захворювання сечостатевого тракту та органів малого таза (пієлонефрит, цистит, уретрит, ендометрит тощо);
- інтраабдомінальні інфекції;
- діабетична стопа;
- післяопераційні, посттравматичні менингіти;
- післяопераційні, посттравматичні остеомиєліти, септичні артрити, бурсити;
- інфекційний ендокардит (в комбінації з пеніциліном або ампіциліном);
- бактеріальні зоонози – бруцельоз, туляремія, чума (стрептоміцин, гентаміцин);
- туберкульоз (стрептоміцин, канаміцин, амікацин в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами);
- деконтамінація кишечника перед плановими операціями на товстій кишці (канаміцин або гентаміцин в комбінації з еритроміцином);
- місцево призначення в дерматології, офтальмології, оториноларингології.

**У стоматологічній практиці** аміноглікозиди застосовуються для лікування гнійно-запальних процесів, викликаних грамнегативною мікрофлорою, або при змішаній інфекції: при хронічному остеомиєліті та інших важких процесах, викликаних грамнегативною флорою; місцево – при гінгівіті, стоматиті, хейліті.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Застосовуючи аміноглікозиди, необхідно пам'ятати про

можливість розвитку важких токсичних уражень органа слуху, вестибулярного апарату, нирок, периферичної нервової системи.

Ототоксичність може проявлятися вестибулотоксичністю або кохлеатоксичністю і розвивається внаслідок ураження VIII пари черепно-мозкових нервів (частота до 25%), супроводжується запамороченням, нудотою, блювотою, ністагмом, втратою рівноваги (переважно в темряві), головним болем, порушенням слуху різного ступеня аж до повної глухоти, що може розвиватись і через декілька тижнів після припинення лікування.

Нефротоксичність (частота виникнення 10–25% в разі призначення аміноглікозидів більше 7 днів) супроводжується ураженням епітелію проксимальних ниркових каналців, щільно до тубулярного некрозу, уповільненням клубочкової фільтрації з формуванням неолігуричної ниркової недостатності.

Нервово-м'язова блокада проявляється у хворих порушенням проведення імпульсу через нервово-м'язові синапси по аналогії з курареподібними міорелаксантами, найважче ураження супроводжується паралічем дихальної мускулатури з летальним наслідком.

Для профілактики небажаних реакцій необхідно:

- не перевищувати максимальні добові дози, визначати сироваткові концентрації аміноглікозидів;
- контролювати функцію нирок до призначення аміноглікозидів, потім кожні 2–3 дні шляхом визначення рівня креатиніну сироватки крові з розрахунком кліренсу креатиніну;
- додержуватись максимальної тривалості терапії – 7–10 днів, за винятком бактеріального ендокардиту – до 14 днів, туберкульозу – до 2 місяців;
- неможливо призначати одночасно два аміноглікозиди або замінювати один препарат іншим, якщо перший застосовувався протягом 7–10 днів; повторний курс можливий не раніше ніж через 4–6 тижнів;



- контролювати слух і вестибулярний апарат – опитування пацієнта, при необхідності – аудіометрія, вестибулярні проби.

**Лікарська взаємодія.** Синергізм спостерігається при комбінації аміноглікозидів з пеніцилінами або цефалоспоринами (не застосовується введення в одному шприці).

Антагонізм з  $\beta$ -лактамами антибіотиками і гепарином при змішуванні в одному шприці внаслідок фізико-хімічної несумісності.

Підсилення токсичних ефектів при одночасному призначенні двох аміноглікозидів або при їх комбінації з іншими нефро- і ототоксичними препаратами: поліміксином В, амфотерицином В, етакриновою кислотою, фуросемідом, ванкоміцином.

Підвищення ризику нервово-м'язової блокади при одночасному застосуванні засобів для інгаляційного наркозу, опіоїдних анальгетиків, магнію сульфату, переливання великих кількостей крові з цитратними консервантами.

Нестероїдні протизапальні ЛЗ (особливо індометацин і фенілбутазон), порушуючи нирковий кровообіг, можуть уповільнювати екскрецію аміноглікозидів і сприяти їх кумуляції в організмі.

## 8.6. Тетрацикліни

Тетрацикліни є одним з перших класів антибіотиків, відомих уже понад 70 років, з широким спектром дії, який включає грампозитивні та грамнегативні бактерії, внутрішньоклітинні мікроорганізми, деякі найпростіші та анаероби. Проте в даний час, у зв'язку з широкою резистентністю до них багатьох клінічно значущих мікроорганізмів (перехресної до всіх тетрациклінів) і частого розвитку небажаних реакцій, ця група антибіотиків застосовується обмежено, по ряду специфічних показань. Найбільше клінічне значення тетрацикліни [природний – тетрациклін і напівсинтетичний – доксициклін (юнідокс солютаб), метациклін (рондоміцин)] зберігають при

лікуванні хламідійних інфекцій, рикетсіозів, бореліозів, деяких зоонозів, важкому вугровому висипі. Тетрациклін є складовою частиною резервної чотирикомпонентної схеми ерадикації хелікобактерної інфекції.

Тетрацикліни володіють бактеріостатичним ефектом, механізм якого пов'язаний з порушенням синтезу білка на рибосомах мікробної клітини.

**Спектр активності.** Тетрацикліни вважаються антибіотиками з широким спектром дії, проте за останні роки багато бактерій набули до них резистентність. Пневмококи найбільш чутливі до тетрациклінів, в той же час 50 % штамів біогенних стрептококів, понад 70 % нозокоміальних штамів стафілококів і переважна більшість ентерококів стійкі до цих антибіотиків. З грамнегативних коків найчутливіші менінгококи і мораксели; багато гонококів резистентні. Спектр дії доксицикліну і метацикліну ширший, ніж у природних сполук, і включає: грампозитивні бактерії – аеробні спороутворюючі бактерії, аеробні неспороутворюючі бактерії (лістерії), анаеробні спороутворюючі (клостридії); грамнегативні бактерії – аеробні коки (гонококи), аеробні бактерії (кишкова паличка, шигели, сальмонели, ентеробактерії, клебсієли, бордетели); інші мікроорганізми (хламідії, рикетсії, трепонеми, мікоплазми, уреоплазми). Стійкі до доксицикліну синьогнійна паличка, протеї, серації, більшість штамів бактероїдів.

**Фармакокінетика.** При прийомі всередину тетрациклін добре всмоктується, причому доксициклін – дещо краще. Біодоступність доксицикліну під впливом їжі не змінюється, а тетрацикліну – зменшується вдвічі. Максимальні сироваткові концентрації спостерігаються через 1–3 год після прийому всередину. При в/в введенні швидко досягаються значно вищі концентрації в крові, ніж при пероральному введенні. Тетрациклін зв'язується з білками плазми на 20–65 %, доксициклін – на 80–90 %. Тетрациклін розподіляється в багатьох тканинах і середовищах організму: найбільші концентрації спостерігаються в періодонтальній тканині, дещо менші – в приносних пазу-



хах, мокротинні, плевральній, синовіальній, асцитичній рідині. Низькі рівні – в слині та слюзовій рідині. Помірно проникає через ГЕБ, концентрація в жовчі у 5–20 разів вища, ніж у крові; проходить крізь плаценту, проникає в грудне молоко; накопичується в ділянках формування кісткової та зубної тканин. Період напіввиведення при нормальній функції нирок – 8 год, при нирковій недостатності збільшується.

Напівсинтетичні тетрацикліни за рахунок високої ліпофільності розподіляються в організмі краще за тетрациклін. Найбільші концентрації їх утворюються в приносових пазухах, перитонеальній і ясенній рідині, бронхіальному секреті, легеневої тканині, слині, слюзовій рідині. Дещо менші концентрації – в передміхуровій залозі, внутрішньоочній і спинномозковій рідинах. Найменші концентрації утворюються в плевральній рідині, мокротинні, шкірі, кістковій тканині. Вони проходять через плаценту і проникають в грудне молоко. 50 % введеної дози метаболізується в печінці. Екскретуються переважно (70–80 %) через ШКТ і частково нирками. Період напіввиведення – 16–24 год, при порушенні функції нирок – не змінюється.

**Показання до застосування.** Природний тетрациклін показаний в складі резервної 4-компонентної схеми ерадикаційної антихелікобактерної терапії виразкової хвороби і хронічних гастритів (у комбінації з препаратами бісмуту, антисекреторними засобами); для лікування вугрового висипу, рожевих вугрів, місцево для лікування бактеріальних очних інфекцій.

У зв'язку з поганою переносимістю і небажаними ефектами перевага надається синтетичному доксицикліну або метацикліну:

- лікування хламідійних інфекцій (пситтакоз, трахома, уретрит, простатит, цервіцит);
- бореліози (хвороба Лайма, поворотний тиф);
- рикетсіози (Ку-лихоманка, висипний тиф, лихоманка Цуцугамуші, плямиста лихоманка Скелястих гір);

- бактеріальні зоонози (лептоспіроз, сибірська виразка, туляремія, чума, бруцельоз (у трьох останніх випадках в комбінації з аміноглікозидами – стрептоміцином або гентаміцином);
- інфекційні захворювання дихальної системи (хронічний бронхіт, пневмонія);
- кишкові інфекції (холера, єрсиніоз);
- гінекологічні інфекції (аднексит, сальпінгофорит – при важкому перебігу – в комбінації з β-лактамами, метронідазолом);
- вугровий висип, рожеві вугри;
- ранова інфекція при укусах тварин;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: сифіліс (при алергії до пеніциліну), пахова гранульома, венерична лімфогранульома;
- інфекції очей (гострий кон'юнктивіт, трахома);
- профілактика малярії.

**У стоматологічній практиці** тетрацикліни застосовуються для лікування ородентальних інфекцій (періодонтит, періостит, гінгівіт), є препаратами вибору при системній терапії захворювань пародонта, їх застосовують при гнійних інфекціях м'яких тканин, остеомієліті, гаймориті, септичному артриті, флегмоні, абсцесі, одонтогенному сепсисі. Вони також показані для профілактики інфекційних ускладнень перед травматичними стоматологічними втручаннями пацієнтам груп ризику (в анамнезі – ендокардит, захворювання серцевих клапанів, цукровий діабет, гломерулонефрит, протипухлинна та імуносупресивна терапія).

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Небажані ефекти характерні при застосуванні тетрацикліну; доксициклін і метациклін, як правило, переносяться хворими дещо краще.

- ШКТ – глосит, який супроводжується гіпертрофією сосочків і почорнінням язика; езофагіт, ерозії стравоходу (найчастіше при застосуванні капсул – для профілактики цього їх приймають стоячи, з великою кількістю рідини), біль в животі, нудота, блювота, діарея, панкреатит;



- гепатотоксичність – розвиток жирової дистрофії або некрозу печінки (особливо у хворих з початковими порушеннями функції печінки, при нирковій недостатності, при вагітності, швидкому в/в уведенні);
- пригнічення нормальної мікрофлори ШКТ та піхви, суперінфекція (орофарингеальний, кишковий і піхвовий кандидоз);
- нейротоксичність – запаморочення, підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому застосуванні;
- порушення утворення кісткової тканини, уповільнення лінійного росту кісток (у дітей);
- дисколорація зубів (жовте або сіро-коричнєве забарвлення), дефекти емалі;
- порушення білкового обміну з переважанням катаболізму, зростання азотемії у пацієнтів з нирковою недостатністю;
- фотосенсибілізація – висип і дерматит під впливом сонячного світла;
- алергічні реакції, перехресні до всіх тетрациклінів – висип, набряк Квінке, анафілактичний шок;
- місцеві реакції – флебіт, тромбофлебіт при в/в уведенні.

Протипоказання до застосування тетрациклінів: вік до 12 років, вагітність, годування груддю, важка патологія печінки, ниркова недостатність (застосування тетрацикліну).

**Лікарська взаємодія.** Нерозчинні комплекси тільки тетрацикліну утворюються при реакції з іонами кальцію, магнію, алюмінію, які містяться в їжі (насамперед у молочних продуктах), в антацидах. Тому зазначені умови відчутно знижують біодоступність тетрацикліну.

Не рекомендується комбінувати тетрацикліни з препаратами заліза, тому що може порушуватись всмоктування одночасно обох груп ЛЗ.

Тетрацикліни можуть послаблювати ефект пероральних контрацептивів внаслідок порушення ентерогепатичної циркуляції (необхідні додаткові методи контрацепції).

Тетрацикліни підсилюють дію непрямих антикоагулянтів внаслідок зниження їх печінкового метаболізму, що потребує ретельного контролю системи гемостазу через дослідження протромбінового індексу та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

При комбінації цих антибіотиків з вітаміном А збільшується ризик синдрому псевдопухлини мозку.

## 8.7. Амфеніколи

Клас антибіотиків амфеніколів включає природний антибіотик, що продукується *Streptomyces venezuelae* – хлорамфенікол (левоміцетин) та його напівсинтетичний аналог тіамфенікол. Вони володіють широким спектром дії, що включає аеробні та анаеробні бактерії, спірохети, рикетсії. Проте клінічне застосування, насамперед левоміцетину, обмежується значними небажаними реакціями – особливо токсичним впливом на кістковий мозок.

В сучасних умовах левоміцетин зберігає своє значення при лікуванні менінгіту; при рикетсіозах, сальмонельозах, анаеробних і деяких інших інфекціях розглядається як резервний антибіотик.

**Механізм бактеріостатичної дії** амфеніколів пов'язаний з порушенням синтезу білка на рибосомах (пригнічення пептидилтрансферазної реакції).

**Спектр антибактеріальної дії:** грампозитивні коки: стрептококи (найчутливіший – пневмокок), стафілококи (30 % резистентні); грампозитивні палички (клостридії); грамнегативні коки (менінгококи, гонококи, мораксела); грамнегативні палички (гемофільна паличка, кишкова паличка, сальмонели, шигели, легіонели, бруцели, пастерели, ерсинії); спірохети (лептоспіри, трепонема палідум); анаероби (клостридії, бактероїди, анаеробні коки).

**Фармакокінетика.** Левоміцетин гарно всмоктується в ШКТ, біодоступність складає 70–80 % і не залежить від прийому їжі. До-



бре розподіляється в організмі: проникає через ГЕБ, ГОБ, через плаценту, проникає в грудне молоко. Високі концентрації його створюються в тканинах мозку, бронхіальному секреті, плевральній і синовіальній рідині, низькі – в жовчі. Концентрація в сироватці крові плода складає 30–80 % рівня в сироватці крові матері. Метаболізується в печінці. У новонароджених і у пацієнтів з важкою печінковою недостатністю метаболізм хлорамфеніколу сповільнений і можлива його кумуляція. Екскреція здійснюється нирками переважно в неактивному стані, тому корекція дози не потрібна при нирковій недостатності. Період напіввиведення складає у дорослих 1,5–3,5 год, у новонароджених – до 24 год.

*Показання до застосування:*

- бактеріальний менінгіт, абсцес мозку;
- інтраабдомінальні й тазові інфекції;
- генералізовані форми сальмонельозу;
- черевний тиф;
- рикетсіози – Ку-лихоманка, висипний тиф, плямиста лихоманка Скелястих гір;
- газова гангрена;
- чума.

*У стоматології амфеніколи застосовуються* в складі комбінованих мазей при місцевому лікуванні гнійно-запальних процесів тканин пародонта.

Враховуючи високу частоту і небезпечність небажаних ефектів, системне застосування при всіх показаннях обмежене, хлорамфенікол розглядається як резервний антибіотик.

*Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:*

- гематотоксичність – як оборотна, дозозалежна, обумовлена пригніченням синтезу білка в мітохондріях клітин кісткового мозку і проявляється ретикулоцитопенією, тромбоцитопенією, анемією, лейкопенією, порушенням поглинання заліза еритробластинами; так і незворотна, дозозалежна, що обумовлена цитотоксичною дією метаболітів хлорамфеніколу у осіб з генетичною схильністю, проявляється апластичною анемією з високою

летальністю (до 100%), може розвиватись після одноразового застосування антибіотика, після місцевого використання, через 6–8 тижнів після відміни препарату. Заходи контролю і безпеки: загальноклінічний аналіз крові кожні 2–3 дні;

- гепатотоксичність;
- нейротоксичність – головний біль, сплутаність свідомості, ураження зорового нерва, біль в очах, периферичні полінейропатії;
- алергічні реакції;
- ендотоксична реакція Яриша – Геркгеймера – у хворих сифілісом, черевним тифом, бруцельозом;
- “сірий синдром” новонароджених – обумовлений накопиченням хлорамфеніколу внаслідок незрілості ферментних систем печінки, які здійснюють його інактивацію. Симптоми: блювота, здуття живота, дихальні розлади, ціаноз, вазомоторний колапс, гіпотермія, ацидоз, шкіра сірого кольору, летальність понад 40 %.

*Лікарська взаємодія.* Хлорамфенікол порушує метаболізм і підсилює ефекти пероральних цукрознижуючих ЛЗ (похідні сульфонілсечовини – глібенкламід, гліклазид), фенітоїну, варфарину – за рахунок пригнічення мікросомальних ферментів цитохрому P-450.

Індуктори ферментів цитохрому P-450, наприклад, рифампіцин, зменшують ефективну концентрацію левоміцетину в сироватці крові.

Левоміцетин може послаблювати ефективність препаратів заліза, фолієвої кислоти, вітаміну B<sub>12</sub> за рахунок зменшення їх стимулюючої дії на гемопоез.

При використанні хлорамфеніколу на тлі променевої терапії, при сумісному застосуванні з цитостатиками, сульфаніламидами, похідними піразолону (метамізол натрію, фенілбутазон) підвищується ризик пригнічення кровотворення і розвитку фатальної апластичної анемії.

Через антагонізм не рекомендується поєднувати амфеніколи з еритроміцином і лінкозамідами.



## 8.8. Лінкозаміди

В групу лінкозамідів входять два препарати: природний антибіотик – лінкоміцин (лінкоцин) і напівсинтетичний його аналог – кліндаміцин (далацин С). Лінкозаміди мають бактеріостатичний ефект, обумовлений інгібуванням синтезу білка на рибосомах (рідко у високих концентраціях по відношенню до високочутливих мікробів вони бактерицидні). Антибіотики цієї групи володіють вузьким спектром дії (стрептококи, стафілококи, анаероби), здатні накопичуватись у кістках і суглобах, відзначена перехресна стійкість мікроорганізмів до обох препаратів і до макролідів, відсутня перехресна алергія з β-лактамами.

**Спектр активності:** грампозитивні коки (стафілококи, стрептококи, пневмококи), анаероби (пептострептококи, пептокок, фузобактерії, бактероїди). Кліндаміцин помірно активний щодо токсоплазм, пневмоцист, плазмодія.

**Фармакокінетика.** Лінкозаміди стійкі до соляної кислоти шлункового соку. Після прийому всередину швидко всмоктуються з ШКТ, причому кліндаміцин всмоктується значно краще, ніж лінкоміцин, його біодоступність (90 %) не залежить від прийому їжі; біодоступність лінкоміцину 30 %, а після їжі – всього 5 %.

Гарно розподіляються в організмі, створюють високі концентрації в мокротинні, жовчі, плевральній рідині, кістковій тканині, проходять через плаценту, проникають в грудне молоко, погано проникають через ГЕБ. Роль переносників лінкозамідів можуть виконувати лімфоцити і макрофаги, що є фактором вибіркового накопичення їх в осередках інфекції. Антибіотики цієї групи володіють високою остеотропністю, накопичуються в кістковій тканині, особливо в осередках деструкції, завдяки чому високоєфективні при лікуванні інфекційних уражень кісток і широко використовуються в стоматології.

Лінкозаміди метаболізуються в печінці, виводяться переважно через ШКТ, нирка-

ми екскретується 10–30 % прийнятої дози. Період напіввиведення лінкоміцину становить 4–6 год, кліндаміцину – 2,5–3 год.

**Показання до застосування.** Лінкозаміди є альтернативними препаратами при інфекціях, викликаних стафілококами, стрептококами, анаеробами:

- стрептококовий тонзилофарингіт (при алергії на пеніциліни);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (аспіраційна пневмонія, абсцес легень, емпієма плеври);
- інтраабдомінальні, тазові інфекції;
- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів;
- хлорохінрезистентна тропічна малярія (кліндаміцин з хініном);
- токсоплазмоз (кліндаміцин з піриметаміном);
- бактеріальний вагіноз (місцево).

При тяжких інфекціях з підозрою на змішану флору необхідно комбінувати лінкозаміди з антибіотиками, які діють на грамнегативні бактерії (аміноглікозиди, фторхінолони).

**У стоматології** лінкозаміди застосовують при періоститах, остеомієлітах, альвеолітах, запальних ураженнях тканин пародонта, особливо при абсцедуючих формах, для профілактики інфекційних ускладнень в ендотонтії і хірургічній стоматології, перед проведенням травматичних операцій.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль в животі, нудота, блювота, діарея, псевдомембранозний коліт (частіше на кліндаміцин);
- алергічні реакції – висипки, свербіж, почервоніння шкіри;
- гематологічні реакції – нейтропенія (може виявлятися болем в горлі, лихоманкою), тромбоцитопенія (може виявлятися незначними кровотечами, крововиливами).

**Попередження при застосуванні групи антибіотиків:** не можна використовувати під час вагітності та годування грудьми – проходять через плаценту, можуть концентруватись в печінці плода, проникають в грудне



молоко – впливають на формування кишкової флори і сенсibiliзацію дитини; у новонароджених кліндаміцин може спровокувати розвиток синдрому асфіксії; при нирковій і печінковій недостатності необхідна корекція і зниження дози антибіотиків; при скаргах хворого на рідкі випорожнення з домішками крові необхідно відмінити препарат і зробити ректороманоскопію – можливий розвиток псевдомембранозного коліту; провести заходи з відновлення водно-електролітного балансу, призначення метронідазолу або ванкоміцину, активних проти *S. difficile*; протипоказане використання лопераміду – симптоматичного протидіарейного засобу.

**Лікарська взаємодія.** При одночасному використанні лінкозамідів з інгаляційними наркотичними ЛЗ або міорелаксантами можливе посилення нервово-м'язової блокади, що призводить до слабості, пригнічення або зупинки дихання. При комбінації з опіатами підвищується ризик пригнічення дихання, аж до апное.

Антидіарейні препарати зменшують всмоктування лінкозамідів у ШКТ, тому між прийомами цих ЛЗ необхідний 3–4-годинний інтервал.

Не рекомендується комбiнувати лінкозаміди з амфеніколами та макролідами, з огляду на їх антагонізм.

## 8.9. Глікопептиди

Даний клас антибіотиків включає два природних антибіотики ванкоміцин і тейкопланін, особливістю яких є вплив проти метицилінрезистентних стафілококів, пеніцилінрезистентних пневмококів, ентерококів з високим рівнем резистентності до пеніцилінів та аміноглікозидів.

Повільний бактерицидний ефект глікопептидів зумовлений порушенням синтезу клітинної стінки бактерій за рахунок блокування утворення пептидогліканів, зміни структури і функції цитоплазматичної мембрани, порушення синтезу РНК на рівні рибосом.

**Спектр активності:** грамполозитивні коки – стафілококи, стрептококи, ентерококи; грамполозитивні палички – лістерії, коринебактерії, бацили; анаероби – клостридії, анаеробні коки; грамнегативні палички – флавобактерії.

**Фармакокінетика.** Група антибіотиків практично не всмоктується при прийомі всередину. Вводити в/м не рекомендується у зв'язку з вираженою місцевоподразливою дією, наслідком чого є різка болючість, іноді з розвитком некрозів. Основний шлях введення – в/в. Розподіляються в організмі, проникаючи в багато органів і тканин, створюючи високі концентрації в плевральній, перикардіальній, синовіальній рідині. Через ГЕБ проходять тільки при запаленні оболонки мозку. Не метаболізуються, виділяються в незміненому вигляді через нирки шляхом клубочкової фільтрації. Період напіввиведення у ванкоміцину становить 6–8 год, у тейкопланіну – 40–70 год, тому кратність введення першого – 3–4 рази на добу, другого – 1 раз на добу.

**Показання до застосування:**

- тяжкі системні інфекції, викликані метицилінорезистентними і метициліночутливими стафілококами, ентерококами, пеніцилінорезистентними пневмококами;
- тяжкі грамполозитивні інфекції у випадку наявності алергії у хворого на β-лактаміні антибіотики;
- *S. difficile*-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт (перорально);
- періопераційна антибіотикопрофілактика при ортопедичних, кардіохірургічних або нейрохірургічних операціях в лікувальних закладах з високою частотою виділення метицилінрезистентних стафілококів або при алергії на β-лактами;
- глікопептиди ефективні при ендокардитах, сепсисі, остеомієлітах, перитонітах, нейроінфекціях, інфекціях нижніх дихальних шляхів, інфекційних ураженнях суглобів, інфекціях сечовивідних шляхів без встановленої локалізації, бактеріємії.



*Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:*

- при в/в уведенні можливий розвиток флебітів, лихоманки, остуди, гіпотензії – для профілактики необхідне максимально припустиме розведення препаратів, повільне введення не менше 1 год;
- синдром “червоної шиї” (синдром “червоної людини”) – реакція по типу анафілактоїдної, що викликана вивільненням гістаміну при швидкому в/в уведенні, супроводжується гіперемією шиї, грудей, нудотою, гіпотензією – для профілактики необхідне повільне в/в введення, інколи перед введенням ванкоміцину застосовують антигістамінні засоби; тейкопланін подібної реакції не викликає;
- ототоксичність, як правило зворотна, зустрічається найчастіше у осіб похилого віку, порушеннях функції нирок, комбінації з аміноглікозидами, що треба враховувати в клінічній практиці;
- нефротоксичність – зниження клубочкової фільтрації, інтерстиціальний нефрит – зустрічається при тривалому (більше 3 тижнів) курсу призначення, початкових порушеннях функції нирок, комбінації з аміноглікозидами і петльовими діуретиками; при застосуванні тейкопланіну токсичні ефекти реалізуються насамперед при одночасному призначенні з аміноглікозидами;
- гематотоксичність – нейтропенія, тромбоцитопенія;
- алергічні реакції – висип, еозинофілія.

*Лікарська взаємодія.* Сумісне призначення ото- і нефротоксичних ЛЗ (антибіотики-аміноглікозиди, амфотерицин В, циклоспорини, поліміксини, петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота)) збільшує ризик розвитку побічних ефектів, характерних для глікопептидів.

Небажано одночасне призначення ванкоміцину та місцевих анестетиків, тому що збільшується ризик розвитку гістамінової реакції (гіперемія, гіпотензія) – необхідно враховувати в стоматологічній практиці при частому використанні місцевоанесте-

зуючих засобів. Глікопептиди клінічно значущо знижують ефективність дигоксину.

## 8.10. Поліміксини

Група бактерицидних антибіотиків, які володіють вузьким спектром активності проти грамнегативної мікрофлори (кишкова паличка, сальмонели, шигели, клебсієли, ентеробактери, синьогнійна паличка). Помірно чутливі фузобактерії і бактероїди. За хімічною природою поліміксини є полісновими сполуками, що включають залишки циклічних поліпептидів. З препаратів цієї групи використовуються поліміксин В, поліміксин М, поліміксин Е (колістин). Бактерицидний ефект, обумовлений антибіотиками цієї групи, пов'язаний порушенням цілісності цитоплазматичної мембрани мікробної клітини.

*Фармакокінетика.* Поліміксини погано всмоктуються в ШКТ і при місцевому застосуванні. Проте, при тривалому використанні у вигляді вушних та очних крапель можлива часткова абсорбція. При внутрішньом'язовому введенні поліміксин В швидко всмоктується і через 30 хв виявляється в крові, досягаючи максимальної концентрації через 2 год; період напіввиведення складає 3,5–4 год. Поліміксин Е при в/м введенні всмоктується дещо повільніше. Препарати погано проникають в жовч, плевральну та синовіальну рідини, запальні ексудати, не проходять через ГЕБ. Не метаболізуються, виводяться нирками в незміненому вигляді. Наявність ниркової недостатності потребує корекції дози і кратності призначення. Поліміксин М при застосуванні всередину не всмоктується і повністю виводиться з ШКТ.

*Показання до застосування.* Поліміксини В і Е застосовуються для лікування:

- синьогнійної інфекції у разі її стійкості до уреїдопеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, фторхінолонів;
- тяжких грамнегативних інфекцій, які викликані множинністійкими госпіталь-



ними штамми мікроорганізмів (крім протейної);

- бактеріальних очних інфекцій (місцево);
- зовнішнього отиту без ушкодження барабанної перетинки (місцево).

Поліміксин М застосовується для місцевого лікування синьогнійної інфекції при інфікованих ранах і опіках.

**Побічна дія, протипоказання до застосування:**

Нирки: нефротоксичність, яка може супроводжуватись підвищенням рівня креатиніну і сечовини, інколи можливий розвиток тубулярного некрозу із протеїнурією і гематурією. Для безпеки застосування поліміксинів необхідно контролювати кліренс креатиніну кожні 3 дні, регулярно проводити загальний аналіз сечі.

Нервова система: парестезії, запаморочення, слабкість, порушення свідомості, слуху, психічні розлади, полінейропатії, нервово-м'язовий блок із загрозою паралічу дихальних м'язів.

Тромбоцитопенія, гіперкаліємія, гіпокальціємія.

Алергічні реакції, місцеві реакції – болючість та ушкодження тканин при в/м та в/в уведеннях.

Препарати протипоказані при нирковій недостатності, міастенії, ботулізмі.

**Лікарська взаємодія.** Не слід комбінувати поліміксини з аміноглікозидами, амфотерицином В (підвищення ризику нефротоксичності), з міорелаксантами й анестетиками (ризик розвитку дихального паралічу).

## 8.11. Циклічні поліпептиди

Група антибіотиків, основним представником якої є даптоміцин (кубіцин), природного походження циклічної ліпептидної структури, основною перевагою якої є активність переважно до грампозитивних бактерій (стафілококи, стрептококи, пептострептококи, клостридії).

Даптоміцин в присутності іонів кальцію зв'язується з клітинною мембраною мікро-

організмів, які знаходяться як у стадії росту, так і в стадії спокою, викликає її деполаризацію, що стрімко пригнічує синтез білка, ДНК, РНК та загибель клітини з незначним лізісом.

**Фармакокінетика.** При в/в застосуванні препарату 1 раз на добу кінетика має лінійний характер і не залежить від часу; рівноважна концентрація досягається через 3 дні. Даптоміцин добре розподіляється у гарно васкуляризованих тканинах, меншою мірою проникає через ГЕБ і плацентарний бар'єр. Оборотно зв'язується з білками плазми на 90%. Практично не метаболізується; на 80% виводиться з сечею шляхом ниркової екскреції, 5% – з калом.

**Показання до застосування.** Даптоміцин ефективний у хворих з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин (ранові інфекції, підшкірні абсцеси) з бактеріємією, викликаною *Staphylococcus aureus*, в тому числі метицилінрезистентними штамми (інфекційні ендокардити, ранні післяопераційні ендокардити). При глибоко локалізованих інфекціях для досягнення певного клінічного ефекту слід негайно проводити відповідне хірургічне втручання (санація рани, видалення протезів, протезування клапанів).

**Побічна дія, протипоказання до застосування.** Найчастішими побічними ефектами були головний біль, нудота, блювота, діарея, грибкові інфекції, висип, місцеві реакції в місці в/в уведення, підвищення активності креатинфосфокінази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази.

Даптоміцин протипоказаний при підвищеній чутливості, у хворих з важкою патологією нирок і печінки, у вагітних, під час лактації, у дітей, у хворих старше 65 років.

## 8.12. Оксазолідинони

Оксазолідинони – новий клас синтетичних антибактеріальних засобів, єдиним представником яких у клінічній практиці є ліне-



золід (зивокс). Основне значення він має для лікування інфекцій, викликаних грампозитивними коками, що стійкі до багатьох інших антибіотиків, володіє в цілому вузьким спектром дії, переважно бактеріостатичним ефектом за рахунок селективного інгібування синтезу білка в бактеріях. За рахунок зв'язування з бактеріальними рибосомами цей антибіотик блокує утворення функціонального ініціюючого комплексу 70, який є компонентом процесу трансляції при білковому синтезі. Цей специфічний механізм протимікробної активності обумовлює відсутність перехресної резистентності до інших класів антибіотиків. Наявність в/в і пероральної форми дозволяє використовувати лінезолід у вигляді ступінчастої терапії.

**Спектр активності:** грампозитивні коки – стафілококи (в тому числі метицилінрезистентні), коагулазонегативні стафілококи, стрептококи (в тому числі пеніцилінрезистентні штами), ентерококи (в тому числі ванкоміцинрезистентні штами); грампозитивні палички – коринебактерії, лістерії; грамнегативні коки – мораксела, гонококи; грамнегативні палички – гемофільна паличка, хламідії, легіонели, бордетели, пастерели, флавобактерії; анаероби – спороутворюючі (клостридії), неспороутворюючі (пептострептококи, превотели, фузобактерії).

**Фармакокінетика.** Лінезолід гарно всмоктується в ШКТ; біодоступність, що дорівнює близько 100 % не залежить від застосування їжі. Препарат створює високі концентрації в багатьох органах, тканинах, середовищах організму. Метаболізується в печінці, особливістю цього процесу є відсутність участі ферментів цитохрому Р-450. Виводиться з сечею, переважно у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення – 4,5–5 год і суттєво не змінюється при порушеннях функції печінки і нирок.

**Показання до застосування:**

- стафілококові та пневмококові інфекції при резистентності до інших антибіоти-

ків: інфекції нижніх дихальних шляхів (позалікарняна і нозокоміальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин;

- ентерококові інфекції, викликані ванкоміцинрезистентними штамми *E. faecalis* або *E. faecium*;
- інфекції, викликані грамнегативними мікроорганізмами, підтвердженими чи підозрюваними (у складі комбінованої терапії).

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** В цілому оксазолідинони добре переносяться хворими, побічні ефекти залежать від дози і зазвичай не потребують лікування:

- ШКТ – біль в животі, нудота, блювота, діарея;
- ЦНС – головний біль, дуже рідко – периферична нейропатія, нейропатія зорового нерва при тривалому (більше 28 днів) застосуванні;
- система кровотворення – зворотна анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія;
- транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ, лужної фосфатази;
- ознаки суперінфекції (кандидоз).

**Лікарська взаємодія:**

- розчин для інфузій хімічно несумісний з амфотерицином В, діазепамом, хлорпромазином, фенітоїном, еритроміцином, ко-тримоксазолом, цефтріаксоном натрію; додаткові речовини небажано вводити в розчин для інфузії, кожен препарат слід вводити окремо;
- у формі розчину для інфузій лінезоліди сумісні з 5 % розчином глюкози, ізотонічним розчином натрію хлориду, розчином Рінгера;
- лінезолід є слабким оборотним неселективним інгібітором моноамінооксидази (МАО), тому при одночасному призначенні псевдоефедрину (ефедрин) і фенілпропаноламіну, допаміну (або його агоністів) можливе помірне підвищення артеріального тиску за рахунок підсилення пресорної активності;
- при комбінації із селективними інгібіторами зворотного захоплення серото-



ніну (флуоксетин, прозак, пароксетин) підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому (психічні, вегетативні, нервово-м'язові симптоми).

### 8.13. Фузидани

Першим і єдиним представником фузиданів є фузидова кислота (фузидієва кислота, фузидин), що має природне походження і стероїдоподібну структуру без системних негативних ефектів, характерних для них. Група володіє бактеріостатичним ефектом, обумовленим порушенням синтезу білка на рівні рибосом, з відносно вузьким спектром дії, має певне клінічне значення як резервний антистафілококовий препарат.

**Спектр активності:** грамположитивні коки – стафілококи, стрептококи, пневмококи, ентерококи менш чутливі; грамположитивні палички – коринібактерії; грамнегативні палички – гемофільна паличка, бордетели; анаероби – клостридії, анаеробні коки.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується в ШКТ, при цьому біодоступність складає 90 % і суттєво не залежить від прийому їжі. Зв'язування з білками плазми – більше 95 %. Фузидин розподіляється в багатьох тканинах і середовищах: синовіальній рідині, кістках, підшкірній жировій клітковині, бронхіальному секреті, серці, нирках, очній рідині. Високі концентрації утворюються на опікових поверхнях. Проходить через плаценту, проникає в грудне молоко, не проходить через ГЕБ, проте в терапевтичній концентрації присутній в гної при абсцесі мозку. В повному обсязі метаболізується в печінці, тому виводиться переважно через ШКТ. Період напіввиведення – 9–14 год.

**Показання до застосування:**

- стафілококові інфекції при алергії або резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків (при важких системних інфекціях в комбінації з іншими антистафілококовими препаратами);
  - інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів;

- ендокардит;
- сепсис; пневмонія (в тому числі у хворих з муковісцидозом);
- інфекції верхніх дихальних шляхів (зовнішній отит, евстахіїт, риніт, синусит); інфекції очей;
- C. difficile*-асоційована діарея і псевдомембранозний коліт (у якості альтернативного препарату).

**У стоматологічній практиці** – застосовують при лікуванні гострих і загострених хронічних гнійно-запальних захворювань кісток, викликаних стафілококами, стійкими до інших антибіотиків (періостит, остеомиєліт, перикороніт, гайморит, артрит скронево-нижньощелепного суглоба, при абсцедуючих формах пародонтиту; при септицемії, викликаній антибіотикорезистентними стафілококами.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль і дискомфорт в животі, нудота, блювота;
- помірна гепатотоксичність – підвищення рівня трансаміназ, загального білірубину, жовтяниця, особливо при тривалому в/в уведенні та початковій патології печінки;
- при в/в уведенні можливий розвиток флебітів, спазму вен;
- алергічні реакції;
- у новонароджених можливе зменшення зв'язування з білками крові білірубину, внаслідок чого – розвиток білірубінової енцефалопатії;
- не рекомендується застосування при захворюваннях печінки, вагітності, грудному годуванні, у новонароджених і дітей до 1 місяця життя, при індивідуальній гіперчутливості.

**Лікарська взаємодія.** Фузидова кислота знижує бактерицидну дію пеніцилінів і цефалоспоринових по відношенню до деяких штамів мікроорганізмів. Можливий антагонізм з рифампіцином і фторхінолонами. Канаміцин, гентаміцин, ванкоміцин, цефалоридин несумісні з розчинами, які містять фузидову кислоту.



Антациди уповільнюють, холестирамін знижує всмоктування фузидової кислоти, гідрокортизон знижує її активність.

## 8.14. Хінолони/фторхінолони

Перші нефторовані хінолони вже понад 50 років застосовуються для лікування інфекцій сечовивідної системи, тому що активні до грамнегативних бактерій. Після синтезу на початку 80-х років перших фторованих хінолонів (фторхінолонів), стало можливим, за рахунок певних переваг, ширше клінічне їх застосування, в тому числі в стоматології. Ці переваги – ширший спектр активності, покращена фармакокінетика.

Фторхінолони сьогодні – сучасний клас синтетичних протимікробних ЛЗ, що динамічно розвивається, налічує більше десятка різних препаратів, має активність проти багатьох грамнегативних бактерій, в тому числі нозокоміальні штами, резистентні до уреїдопеніцилінів, цефалоспоринов, аміноглікозидів. Нові фторхінолони (моксифлоксацин) активні проти аеробів і анаеробів, що дозволяє використовувати їх при лікуванні тяжких нозокоміальних інфекцій змішаної етіології.

Враховуючи мікробіологічний принцип класифікації та хімічну структуру, препарати цієї групи можна поділити на чотири покоління:

- *перше покоління* (нефторовані хінолони) – налідиксова кислота (неграм, невіграмон), оксолінова кислота (грамурин), піпемідинова кислота (палін, пімедель);
- *друге покоління* (фторовані хінолони) – цiproфлoксацин (цифран, ципринол), норфлoксацин (ноліцин), офлoксацин (офлoксин), пefлoксацин (абактал), лoмefлoксацин;
- *третє покоління* “респіраторні” (фторовані хінолони) – спарфлoксацин, лeвoфлoксацин (лeфлoкс, таванік);
- *четверте покоління* “респіраторні з антианаеробною активністю” (фторовані

хінолони) – моксифлoксацин (авелокс), гатифлoксацин (гатимак).

У 2017 році у Сполучених Штатах Америки схвалений до клінічного застосування делафлoксацин (баксдела), який позиціонується як сучасний препарат фторхінолонів п'ятого покоління.

**Механізм бактеріостатичної дії** I покоління нефторованих хінолонів полягає в пригніченні білкового синтезу мікроорганізмів.

Фторхінолони діють бактерицидно за рахунок специфічного механізму дії, що полягає в порушенні ними синтезу ДНК у бактеріальних клітинах шляхом блокування ферменту ДНК-гірази (топоізомерази II). Зазначений фермент бере участь у процесах реплікації, генетичної рекомбінації та репарації ДНК, що в кінцевому рахунку приводить до порушення генетичного коду бактерій та їх загибелі. В сучасних умовах існують докази додаткового бактерицидного ефекту “нових респіраторних” фторхінолонів – блокування дії не тільки ДНК-гірази, а й бактеріальної ДНК-топоізомерази IV, яка функціонує координовано з ДНК-гіразою, беручи участь у загальному процесі реплікації ДНК. За рахунок блокування більшої кількості субодиниць зазначених ферментів, сучасні фторхінолони мають більш сильний і розширений антибактеріальний ефект та низьку вирогідність появи резистентних штамів мікроорганізмів.

**Спектр активності для препаратів I покоління** – налідиксова кислота, піпемідинова кислота – включає грамнегативні палички – кишкова паличка, шигели, сальмонели, протеї, клебсієли.

**Спектр активності фторхінолонів** – стафілококи; грамнегативні коки – гонококи, менінгококи, мораксели; грампозитивні палички – лістерії, коринебактерії, збудники сибірської виразки; грамнегативні ентробактерії – кишкова паличка, сальмонели, шигели, протеї, ентробактери, клебсієли, серації, провіденції, цитробактери, морганели; синьогнійна паличка; гемофільна паличка; кампілобактери; легіонели;



препарати II покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин) активні по відношенню до мікобактерії туберкульозу; препарати III і IV покоління (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин) активні по відношенню до стрептококів, пневмококів, внутрішньоклітинних хламідій, мікоплазм; препарати IV покоління (гатифлоксацин, моксифлоксацин) активні проти неспороутворюючих анаеробів (*B. fragilis*), що дає можливість використання їх при абдомінальних і тазових інфекціях у вигляді монотерапії.

*Спектр активності делафлоксацину* включає грампозитивні коки (стафілококи, в тому числі метицилінрезистентні та метицилінчутливі; стрептококи; ентерококи), грамнегативні мікроорганізми (кишкова паличка, ентеробактер, клебсієла, синьогнійна паличка).

*Фармакокінетика.* Хінолони I покоління (нефторовані) гарно всмоктуються в ШКТ, особливо натщесерце. Високі концентрації утворюються тільки в сечі. При лужній реакції сечі протимікробний ефект підсилюється. Період напіввиведення – 1–1,5 год.

Фторхінолони мають вищу біодоступність при пероральному введенні (70–80–90–95 %), причому їжа не впливає на цей процес. Гарно проникають в різні органи і тканини: легені, нирки, кістки, передміхурову залозу, утворюючи високі внутрішньоклітинні концентрації. Фторовані хінолони проникають всередину лімфоцитів і моноцитів, утворюючи в них високі концентрації і підсилюючи фагоцитарну активність. Мають тривалий період напіввиведення (ципрофлоксацин – 4–6 год, офлоксацин – 5–7 год, левофлоксацин – 6–8 год, моксифлоксацин – 12–13 год, спарфлоксацин – 18–20 год), що дає можливість призначати їх 1–2 рази на добу. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин гарно проникають через ГЕБ.

Делафлоксацин застосовується орально і для в/в ін'єкцій, період напіввиведення 8 год. Виводиться з організму на 65 % із сечею в неметаболізованій формі і на 28 % з калом. Кліренс знижується у хворих з тяж-

кими захворюваннями нирок. Його структурні переваги сприяють високій кумуляції препарату як у клітині, так і в позаклітинному просторі.

*Показання до застосування.* Налідиксова і піпемідинова кислоти показані переважно при інфекціях сечовивідної системи: гострий цистит, протирецидивна терапія при хронічних інфекційних процесах.

Фторхінолони мають значно ширший спектр можливого клінічного ефективного використання, який включає:

- інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (гострий середній отит, гострий синусит, загострення хронічного бронхіту, інфекційне загострення ХОЗЛ, позагоспітальна і нозокоміальна пневмонія);
- злаякісний зовнішній отит;
- інфекції сечовивідної системи, простатити, уrogenітальний хламідіоз;
- інтраабдомінальні й тазові інфекції – в комбінації з антианаеробними препаратами (метронідазол);
- кишкові інфекції (шигельоз, сальмонельоз, черевний тиф, єрсиніоз, холера);
- тяжкі інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів;
- інфекції очей;
- вторинний бактеріальний менінгіт;
- сепсис;
- гонорея, сибірська виразка;
- нейтропенічна лихоманка;
- лікарськорезистентні форми туберкульозу (в складі комбінованої терапії).

*У стоматологічній практиці* фторхінолони (найчастіше ципрофлоксацин, офлоксацин) застосовуються в якості альтернативних ЛЗ при щелепному остеомієліті синьогнійної етіології, абсцесах, флегмонах, лімфаденітах.

*Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:*

- гальмування синтезу і розвитку хрящової тканини; тому препарати протипоказані вагітним, лактуючим жінкам, дітям до 18 років (окремі препарати за життєвими показаннями в педіатрії можуть застосовуватись);



- можливий розвиток тендинітів (запалення сухожиль, особливо ахіллових), що при фізичному навантаженні може призвести до їх розриву;
- алергічні реакції – висип, свербіж, ангіоневротичний набряк;
- фотосенсибілізація (характерна насамперед для застосування ломефлоксацину, спарфлоксацину);
- подовження інтервалу QT, що може спровокувати розвиток шлуночкових аритмій;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, порушення сну, рідко – судороги;
- кристалурія, транзиторний нефрит.

**Лікарська взаємодія.** Комбіноване застосування хінолонів/фторхінолонів з антацидами та іншими препаратами, що містять іони магнію, цинку, заліза, бісмуту, знижується біодоступність перших препаратів внаслідок утворення хелатних комплексів, які не всмоктуються.

Ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин інгібують метаболізм метилксантинів (теофілін, еуфілін), підвищуючи їх концентрацію в організмі і ризик токсичності (насамперед кардіотоксичності).

Нестероїдні протизапальні ЛЗ, нітроімідазоли, метилксантини підвищують ризик нейротоксичності хінолонів.

Хінолони проявляють антагонізм з похідними нітрофурану, тому таких комбінацій слід уникати.

Хінолони I покоління, ципрофлоксацин, норфлоксацин підвищують метаболізм непрямих антикоагулянтів у печінці, що призводить до збільшення протромбінового часу і ризику кровотеч (може бути необхідна корекція дози антикоагулянтів).

При комбінації фторхінолонів з препаратами, які подовжують інтервал QT (астемізол, терфенадин), збільшується ризик розвитку серцевих аритмій.

При одночасному застосуванні з глюкокортикостероїдами підвищується ризик розриву сухожиль; особливо це небезпечно у пацієнтів похилого віку.

При поєднанні ципрофлоксацину, норфлоксацину, пефлоксацину з препаратами, що олузжують сечу (інгібітори карбоангідрази, цитрати, бікарбонат натрію), збільшується ризик кристалурії і нефротоксичності.

## 8.15. Нітроімідазоли

**Нітроімідазоли** – синтетична група антибактеріальних ЛЗ, яка представлена *метронідазолом* (*метрогіл, трихопол*), *тинідазолом*, *орнідазолом* (*тиберал*), широко використовується в стоматології, характеризується вузьким своєрідним мікробіологічним спектром і вибірковим бактерицидним типом дії. Їх головне клінічне значення ґрунтується на значній активності проти найпростіших та неспоруютьворюючих анаеробів, ферментні системи яких здатні відновлювати нітрогрупу. Після проникнення в клітину бактерій зазначені ЛЗ активуються ферментом нітроредуктазою. Після цього активні відновлені форми нітроімідазолів значно порушують реплікацію ДНК і синтез білка в клітинах збудників, аж до повного припинення цих процесів та їх загибелі.

**Спектр активності нітроімідазолів представлений:**

- найпростішими – трихомонади, лямблії, лейшманії, балантидії, амеби;
- анаероби – спорууютьворюючі (клостридії), неспоруютьворюючі (пептококи, пептострептококи, фузобактерії, бактероїди);
- гарднерела;
- хелікобактер пілорі.

**Фармакокінетика.** Володіючи схожими мікробіологічними і фармакокінетичними властивостями, нітроімідазоли відрізняються за тривалістю дії і мають різні режими дозування.

При застосуванні всередину препарати швидко і добре всмоктуються в ШКТ, при цьому біодоступність сягає 80 % для метронідазолу, до 90 % для тинідазолу й орнідазолу і не залежить від прийому їжі. Гарно розподіляються в організмі, терапевтичні



концентрації визначаються в слизових оболонках і ексудаті середнього вуха, альвеолярних відростках зубів, плевральному ексудаті, жовчі, порожнинах абсцесів печінки, тазових органів, вагінальному секреті, сім'яній рідині. Нітроїмідазоли проходять через ГЕБ, утворюючи високий активний рівень у спинномозковій рідині та порожнинах абсцесів мозку. Рівень препаратів в очній рідині складає 40–50 % від рівня в плазмі крові. Активно секретуються із слиною, шлунковим соком, грудним молоком, проникають через плаценту.

Препарати метаболізуються в печінці з утворенням активних і неактивних метаболітів, виводяться переважно із сечею (60–80 %), частково із жовчю. Період напіввиведення для метронідазолу складає 6–8 год, для тинідазолу – 11–12 год, для орнідазолу – 12–14 год.

**Показання до застосування:**

- анаеробні інфекції різної локалізації: інтраабдомінальні, тазові, ЦНС, порожнини рота та ін.;
- ерадикація *Helicobacter pylori* (в комбінації з іншими антихелікобактерними та антисекреторними засобами);
- *Clostridium difficile*-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт;
- протозойні інфекції: трихомоніаз, лямбліоз, амебіаз;
- періопераційна профілактика бактеріальних ускладнень в абдомінальній хірургії та гінекології, щелепно-лицевій хірургії;
- інтравагінально – вагініт, бактеріальний вагіноз;
- рожеві вугрі (всередину і місцево);
- зовнішньо – себорейна екзема, періоральний дерматит.

У **стоматології** нітроїмідазоли (насамперед метронідазол) застосовуються при лікуванні змішаної (аеробної та анаеробної) інфекції різної локалізації: маргінального періодонтиту, остеомієліту, флегмони і абсцесів щелепно-лицевої ділянки. У пародонтології використовуються при лікуванні катарального і виразково-некротич-

ного гінгівіту (переважно місцево). Дуже широко метронідазол використовується місцево у вигляді лікарських плівок і гелів, які локально діють в зубоясенних закутках.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- диспепсичні розлади – нудота, блювота, анорексія, металевий присмак в роті;
- гематотоксичність – лейкопенія, нейтропенія;
- нейротоксичність – головний біль, порушення координації рухів, тремор, судоми (наявність органічних захворювань ЦНС з явними клінічними проявами є протипоказанням до застосування групи);
- алергічні реакції; явища фотодерматиту при місцевому застосуванні;
- дисульфірамоподібний ефект, за рахунок блокування альдегіддегідрогенази в печінці нітроїмідазоли сприяють накопиченню ацетальдегіду при одночасному застосуванні алкоголю. Тому неможливо використовувати алкогольні напої під час лікування метронідазолом та ще 2 доби після закінчення курсу (орнідазол таким ефектом не володіє);
- при в/в уведенні – флебіти, тромбофлебіти;
- при інтравагінальному введенні – свербіж, печіння в піхві або вульві, набряк вульви, поява або підсилення виділень, дизурія;
- внаслідок гарного проникнення через плаценту та в грудне молоко – препарати протипоказані під час вагітності і лактації.

**Лікарська взаємодія.** З точки зору позитивної взаємодії нітроїмідазолів з іншими антибактеріальними ЛЗ та за умов зростання антибіотикорезистентних штамів збудників гнійно-запальних процесів, для підвищення клінічної ефективності рекомендуються наступні схеми емпіричної терапії аеробно-анаеробних інфекцій (з наступною корекцією після отримання результатів антибіотикограми): нітроїмідазоли з  $\beta$ -лактамами антибіотиками (пе-



ніциліни, цефалоспорини); нітроімідазоли з аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, фторхінолонами, комбінованими сульфаніламидами (ко-тримоксазол).

Метронідазол може підсилювати дію непрямих антикоагулянтів.

Активність метронідазолу знижується при комбінації з індукторами ферментів цитохрому Р-450 (рифампіцин, фенобарбітал та ін.) і підвищується на тлі застосування його інгібіторів (еритроміцин, флуоксетин, омепразол, сік грейпфрута тощо).

## 8.16. Сульфаніламід

Сульфаніламід є першими синтетичними протимікробними препаратами, відомими вже понад 80 років.

Класифікація сульфаніламідів враховує ступінь всмоктування в ШКТ, тривалість дії та комбінації з іншими сполуками.

Виділяють:

1. Засоби, які всмоктуються в ШКТ і володіють резорбтивною дією:
  - препарати короткої дії (сульфадимезин, етазол, уросульфамід, норсульфазол, стрептоцид) – тривалість дії 8–12 год;
  - препарати середньої дії (сульфазин) – тривалість дії 12–24 год;
  - препарати тривалої дії (сульфадіазин, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин) – тривалість дії 24–48 год;
  - препарати надтривалої дії (сульфален) – тривалість дії понад 48 год.
2. Засоби, які погано всмоктуються в ШКТ: фталазол, сульгін.
3. Засоби для місцевого застосування: стрептоцид, сульфацил натрій (альбуцид).
4. Комбіновані засоби:
  - із триметопримом – ко-тримоксазол (бісептол, бактрим та ін.);
  - із саліциловою кислотою – салазопіридазин, месалазин, месакол, салофальк.

В сучасних клінічних умовах перші покоління сульфаніламідних засобів (сульфадимезин, сульфадіазин, сульфадиметоксин, сульфален) поступово вичерпують свої можливості за рахунок розвитку резистентності більшості мікроорганізмів і зростання потенційно токсичних небезпечних ефектів. Із часом створювались нові ЛЗ, удосконалювались їх склад, лікарські форми, властивості, що посилювало антибактеріальну дію, покращувало переносимість, зменшувало ризик побічних ефектів. Саме такою комбінацією є ко-тримоксазол (бісептол, бактрим). До його складу входять триметоприм (1 частина) і сульфаметоксазол (5 частин), кожна з яких володіє самостійним бактеріостатичним ефектом.

Сульфаніламід є структурними аналогами параамінобензойної кислоти, за рахунок чого вони пригнічують активність дегідроптероатсинтетази, яка відповідає за синтез дегідрофолієвої кислоти. Остання є попередником синтезу фолієвої кислоти – важливого фактора життєдіяльності мікроорганізмів. Ці біологічні процеси призводять до значного пригнічення росту та розмноження бактерій і розвитку бактеріостатичного ефекту багатьох сульфаніламідів. Ко-тримоксазол – комбінований препарат – діє на два різних етапи синтезу нуклеїнових кислот. Сульфаметоксазол пригнічує синтез дегідрофолієвої кислоти, блокуючи входження параамінобензойної кислоти в молекулу фолієвої кислоти. Триметоприм пригнічує редуктазу дегідрофолієвої кислоти, перешкоджаючи синтезу тетрагідрофолієвої кислоти. Двоетапний механізм дії обох компонентів приводить до бактерицидного ефекту, підвищує його ефективність та сповільнює процес виникнення бактеріорезистентності.

**Спектр активності.** Перші генерації препаратів на сьогодні мають певне клінічне значення по відношенню до нокардій, токсоплазм, малярійних плазмодіїв.

Ко-тримоксазол володіє ширшим спектром, який включає: грампозитивні коки – стафілококи, стрептококи (окрім β-гемолі-



тичного); грамнегативні коки – менінгокок, мораксела; грамнегативні палички – кишкова паличка, сальмонели, клебсієли, бруцели, гемофільна паличка, неферментуючі бактерії; нокардії; токсоплазми; пневмоцисти.

**Фармакокінетика.** Монопрепарати і ко-тримоксазол гарно всмоктуються в ШКТ з біодоступністю 70–100 %. Максимальна концентрація ко-тримоксазолу в крові спостерігається через 2–4 год, період напіввиведення становить 10–12 год. З білками плазми краще зв'язуються препарати тривалої і надтривалої дії (сульфадиметоксин, сульфален). Триметоприм зв'язується з білками на 45 %, сульфаметоксазол – на 60 %.

Сульфаніламіді добре розподіляються у тканинах і рідинах організму (плевральна, синовіальна, перитонеальна), проходять через ГЕБ, плаценту, проникають в грудне молоко. Ко-тримоксазол також проходить через ГЕБ, особливо на тлі запального процесу в мозкових оболонках.

Сульфаніламіді метаболізуються в печінці, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, частково – з жовчю через ШКТ. При нирковій недостатності можлива кумуляція в організмі та розвиток інтоксикації.

**Показання до застосування.** Препарати даної групи можуть призначатись при інфекціях шкіри, дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечових шляхів, ранових інфекціях, бешшовому запаленні, трахомі, нокардіозі, токсоплазмозі, тропічній малярії, для профілактики чуми.

Проте, враховуючи викладені вище дані, в сучасних клінічних умовах застосування перших генерацій сульфаніламідів обмежене, ширші показання має ко-тримоксазол:

- інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (фарингіти, отити, тонзиліти, синусити, гострі та хронічні бронхіти, пневмонія, у тому числі пневмоцистна, абсцес легень, емпієма плеври, бронхоектатична хвороба);
- інфекції ШКТ (дизентерія, черевний тиф, паратиф, холера в складі комбінацій);

- інфекції нирок і сечостатевої системи (цистити, уретрити, пієлонефрити, простатити, сальпінгіти, гонорейний епідидиміт, гонорея);
- інфекції шкіри та м'яких тканини (фурункульоз, імпетиго, гнійний фолікуліт, абсцеси, акне, інфіковані рани, піодермії, ускладнена гнійна інфекція після хірургічного втручання);
- абсцес головного мозку, менінгіт;
- інші бактеріальні інфекції (остеомиєліт, бруцельоз, лістеріоз, токсоплазмоз).

**Устоматології** сульфаніламідні засоби застосовуються для лікування синуситів, сіалоаденітів, гострих гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки і для профілактики інфекційних післяопераційних ускладнень.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- алергічні реакції – лихоманка, шкірний висип, свербіж, синдроми Стівенса – Джонсона, Лаєлла (найчастіше при застосуванні препаратів тривалої і дуже тривалої дії (сульфадиметоксин, сульфален), можливий варіант перехресної алергії на всю групу сульфаніламідів внаслідок схожої структури);
- гематотоксичність – лейкопенія, тромбоцитопенія, гіпопластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз;
- гепатотоксичність – гепатит, токсична дистрофія;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, дезорієнтація, ейфорія, галюцинації, депресія;
- нефротоксичність – кристалурія, гематурія, некроз канальців;
- ШКТ – біль в животі, анорексія, нудота, блювота, діарея, псевдомембранозний коліт;
- порушення функції щитоподібної залози;
- фотосенсибілізація, фотодерматит.

**Лікарська взаємодія.** Сульфаніламіді можуть підсилювати ефект і токсичну дію непрямих антикоагулянтів, протисудомних ЛЗ (похідних гідантоїну – дифенін), перо-



ральних протидіабетичних ЛЗ, метотрексату за рахунок витискування їх із зв'язку з білками та ослаблення метаболізму.

При поєднанні з ЛЗ, які викликають пригнічення кісткового мозку (похідні піразолону – анальгін), гемоліз, гепатотоксичну дію, зростає ризик розвитку токсичних ефектів.

При комбінації сульфаніламідів з естрогенними контрацептивами можливе послаблення ефекту останніх і збільшення частоти маткових кровотеч.

Фенілбутазон, саліцилати, індометацин можуть витіснити сульфаніламідів із зв'язку з білками плазми крові, збільшуючи їх сироваткову концентрацію, а значить, і потенційну токсичність.

У середовищах, де потенційно багато параамінобензойної кислоти (гній, осередок тканинного розпаду), сульфаніламідні препарати малоефективні. З цієї причини вони слабше діють в присутності місцевих анестетиків, а саме: прокаїну (новокаїну), бензокаїна (анестезина), які гідролізуються з утворенням параамінобензойної кислоти.

## 8.17. Нітрофурани

Група нітрофуранів представлена синтетичними препаратами, що мають клінічне значення при інфекціях сечовивідних шляхів: *нітрофурантоїн* (*фурадонін*), *фуразидин* (*фурагін*, *фурамаг*), при кишкових інфекціях – *ніфуроксазид* (*ентерофурил*), при лямбліозі і трихомоніазі – *ніфурател* (*макмірор*), *фуразолідон*; як антисептик – *нітрофуразон* (*фурацилін*).

Нітрофурани є акцепторами кисню, тому порушують процес клітинного дихання. Вони також пригнічують активність дихальних ферментів мікроорганізмів. Після прийому препаратів спостерігається внутрішньоклітинна трансформація, відбувається процес відновлення нітрогрупи під дією бактеріальних флавопротеїнів, в результаті утворюються метаболіти нітрофуранів, які мають цитотоксичну дію. Такий поєднаний механізм антибактеріальної дії

обумовлює активність не лише проти бактерій і найпростіших, а й проти грибів, насамперед роду *Candida*.

Спектр активності нітрофуранів налічує: грампозитивні коки – стрептококи, стафілококи (окрім метицилінрезистентних); грамнегативні палички – кишкова паличка, сальмонели, шигели, клебсієли, ентеробактери, гемофільна паличка; найпростіші – лямблії, трихомонади; патогенні гриби – кандиди, мікроспори, трихофіти.

**Фармакокінетика.** Більшість нітрофуранів після перорального прийому добре всмоктуються, але біодоступність їх лежить у межах 50–90 %. Препарати швидко виводяться з організму, період напіввиведення становить не більше 1 год. Терапевтичні ефективні концентрації їх досягаються лише в сечі або в кишковому вмісті. Нітрофурантоїн, фурагін, *фурамаг* накопичуються в сечі, що забезпечує їх ефективність при захворюваннях сечовивідної системи. Фуразолідон інтенсивно метаболізується в організмі, у незміненому вигляді в сечі виявляється в межах 5 % від прийнятої дози, тому він має значення для лікування кишкових інфекцій. Високі концентрації фуразолідону в кишечнику пов'язані з тим, що він після прийому всередину виводиться із жовчю, а у ніфуроксазиду досягаються завдяки дуже низькому його всмоктуванню в ШКТ після перорального застосування.

**Показання до застосування.** Нітрофурани застосовуються для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, гострих кишкових інфекцій, гострої інфекційної діареї (ніфуроксазид), протозойних інфекцій (трихомоніаз, лямбліоз, кишковий амебіаз). Слід зауважити, що при протозойних інфекціях ці препарати менш ефективні, ніж нітроїмідазоли (метронідазол та ін.).

Нове покоління нітрофуранів – комплексна сполука фурагіну і магнію карбонату основного у співвідношенні 1:1 – *фурамаг* – має значно ширший спектр клінічного призначення:

- інфекції сечовивідних шляхів (цистити, уретрити, піелонефрити, простатити);



- гострі кишкові інфекції;
- гострий та хронічний холецистит;
- інфекції шкіри, м'яких тканин;
- інфіковані опіки;
- інфекції органів дихання (пневмонії, бронхіти) у складі комплексної антибактеріальної терапії;
- гнійно-септичні процеси (сепсис, перитоніти) у складі комплексної антибактеріальної терапії;
- гінекологічні інфекції; профілактика інфекційних ускладнень при урологічних операціях, цистоскопії, катетеризації сечового міхура.

*У стоматології* рівень можливих показань до призначення нітрофуранів доволі обмежений і включає використання антисептика нітрофуразону (фурациліну).

*Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:*

- ШКТ – нудота, блювота, тому нітрофурани слід приймати під час або після їди;
- гепатотоксичність – холестаза, жовтяниця, гепатит, цироз;
- гематотоксичність – гостра гемолітична анемія, рідко – мегалобластна анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, ністагм, внутрішньочерепна гіпертензія, периферичні нейропатії (факторами ризику ураження нервової системи є наявність ниркової недостатності, тривале застосування препаратів – понад 1,5 міс.);
- реакції гіперчутливості – макулопапульозний висип, свербіж шкіри, набряк Квінке, лихоманка, кропивниця, ексфолюативний дерматит;
- легеневі реакції – гострі (набряк легень, бронхоспазм, інтерстиціальне запалення, васкуліти); хронічні (пневмоніти, що виникають частіше у жінок старше 60 років при тривалому прийомі, супроводжуються задишкою, лихоманкою, еозинофілією);

- дисульфірамоподібний ефект – характерний для фуразолідону на тлі застосування алкогольних напоїв;
- “сирний” синдром – підвищення артеріального тиску, активності симпатoadреналової системи – характерний для фуразолідону на тлі прийому в їжу сирів.

*Лікарська взаємодія.* Існує антагонізм між нітрофуранами (нітрофурантоїн, фурадонін) та хінолонами (налідиксова кислота), що знижує ефективність останнього. Антагоністами нітрофуранів є вітаміни групи В, які можуть перешкоджати пригніченню нітрофуранами дихальних ферментів мікробних клітин. При комбінації з антибіотиками-амфеніколами підвищується ризик пригнічення кровотворення.

При застосуванні нітрофуранів не слід вживати алкоголь під час лікування та протягом 4-х днів після відміни препаратів (дисульфірамоподібні реакції). Фуразолідон, як інгібітор моноамінооксидази, при підвищених дозах інколи може спричинити раптове підвищення артеріального тиску при застосуванні в їжу сирів, при комбінації з симпатоміметиками, трициклічними антидепресантами. Протипоказане одночасне призначення фуразолідону з нейротоксичними і гепатотоксичними препаратами.

## 8.18. Особливості та схеми вибору антибактеріальних препаратів при інфекційних процесах ротової порожнини, щелепно-лицевої ділянки, шиї

Вибір протимікробних ЛЗ при стоматологічних інфекціях залежить від її локалізації (порожнина рота, м'які тканини тощо), відношення до анатомічних структур (періодонт, ясна, слизова оболонка тощо), етапу розвитку (*гострий чи хронічний процес*), тяжкості перебігу патологічного процесу.

*Одонтогенні інфекції (інфекції порожнини рота) залежно від анатомічних структур*

поділяються на істинно одонтогенні, пов'язані з ураженням тканин зуба (карієс, пульпіт); пародонтальні, пов'язані з ураженням періодонта (періодонтит) і ясен (гінгівіт, перикороніт), оточуючих тканин (окістя, кісткової тканини, тканин обличчя і шиї, верхньощелепного синусу, лімфовузлів); неодонтогенного походження, пов'язані з ураженням слизових оболонок (стоматит) і запаленням великих слинних залоз.

Дані види інфекційного процесу можуть бути причиною серйозних життєзагрозливих ускладнень з боку головного мозку, середостіння, дисемінованих гематогенним шляхом уражень клапанного апарату серця, сепсису. Гнійна інфекція обличчя і шиї неодонтогенного походження включає фолікуліт, фурункул, карбункул, гематогенний остеомієліт щелеп та ін. У щелепно-лицевій ділянці можуть бути прояви специфічних інфекцій (актиномікоз, туберкульоз, сифіліс, ВІЛ).

У **стоматології** лікування неважких локалізованих інфекцій одонтогенного походження часто обмежується стандартними стоматологічними маніпуляціями. Системна антибактеріальна терапія здійснюється тільки при розповсюдженості процесу під окістя, в кістки щелеп, м'які тканини обличчя і шиї, а також при розвитку системної реакції (лихоманка, інтоксикація, лімфаденіт). Як правило, ЛЗ призначаються всередину. При локалізації інфекційного процесу в щелепно-лицевій ділянці, шиї провідним є хірургічне втручання. З урахуванням емпіричних даних, попередніх мікробіологічних досліджень, можливих збудників патологічного процесу перевагу надають β-лактамним антибіотикам (амоксацилін, амоксицилін/клавуланат) і антианаеробним препаратам (метронідазол, лінкозаміди). При лікуванні хворих з нейтропенією, імунodefіцитними станами, нозокоміальними інфекціями перевагу мають цефалоспорины II–IV поколінь, фторхінолони, карбапенеми, глікопептиди – препарати з розширеним спектром активності.

## Пульпіт

Основними збудниками пульпіту є зелені стрептококи (*S. mutans*, *S. milleri*). По мірі розвитку інфекції виділяються анаероби (*Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*).

Як правило, пацієнти системної протимікробної терапії не потребують. При необхідності призначається феноксиметилпеніцилін 0,5 г 4 рази на добу всередину.

Альтернативні препарати: амоксицилін/клавуланат, кліндаміцин, метронідазол, макроліди.

Тривалість терапії залежить від тяжкості перебігу, проте не повинна бути меншою 5 днів.

## Періодонтит

Збудниками періодонтиту у дорослих є грамнегативні анаероби і спірохети. Лікування звичайно обмежується стоматологічною маніпуляцією. В ювенільному віці спостерігається швидкий розвиток процесу із залученням кісткової тканини.

Препаратами вибору для системної протимікробної терапії є комбінація амоксициліну з метронідазолом.

Для можливої заміни або альтернативного лікування використовують амоксицилін/клавуланат, цефалоспорины II покоління, напівсинтетичні тетрацикліни, комбінацію макролідів з нітроїмідазолами. Тривалість терапії не менше 5–7 днів.

У пацієнтів з лейкемією препаратами вибору є цефалоспорины II–IV поколінь в комбінації з метронідазолом, карбапенеми, цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам. Тривалість терапії – не менше 10–14 днів.

## Одонтогенний періостит, остеомієліт, остеогенний травматичний остеомієліт щелеп

Серед збудників періоститу та одонтогенного остеомієліту переважає анаеробна флора: *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus*



*cus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. У 50 % випадків виділяється *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., рідше *A. israeli*, *Treponema pallidum*. При остеогенному (травматичному) остеомієліті найчастіше виділяються *S. aureus*, рідше – ентеробактерії та *Pseudomonas aeruginosa*.

Препаратами вибору в даних клінічних ситуаціях є амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам.

Альтернативними ЛЗ можуть бути лінкозаміди, цефалоспорины II покоління. При реєстрації *S. aureus* – оксацилін; метицилінрезистентного стафілокока – глікопептиди; *P. aeruginosa* – цефалоспорины III покоління, фторхінолони.

Тривалість терапії повинна бути не менше ніж 4–8 тижнів.

### Букальний целюліт

Дана патологія, як правило, зустрічається в дитячому віці (2–5 років). Серед можливих збудників описані *Haemophilus influenza* і *Streptococcus pneumonia*, доволі часто спостерігається бактеріємія.

Препарати вибору: амоксицилін/клавуланат, цефалоспорины III покоління – в/в у високих дозах.

Альтернативні препарати: комбіновані сульфаніламідні (ко-тримоксазол).

### Абсцеси, флегмони обличчя та шиї

При абсцесах та флегмонах одонтогенного походження в ділянці орбіти, шиї у дорослих переважно реєструються анаероби (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Eikenella* spp.) і грампозитивні коки – стафілококи і стрептококи. Останні переважають у дітей. Важкі ураження у пацієнтів похилого віку та пацієнтів у стаціонарах асоціюються з факультативною грамнегативною флорою (*Enterobacteriaceae*) і *S. aureus*. При гнилісно-некротичній флегмоні дна порожнини рота (ангіна Людвіга), обличчя,

шиї виділяється полімікробна контамінація (*Eikenella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp.). На тлі цукрового діабету, хронічного алкоголізму, наркоманії виділяють грамнегативні ентеробактерії, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. *S. aureus*, *S. pyogenes* є можливими збудниками абсцесів і флегмон не-одонтогенного походження (найчастіше за наявності дрібних пошкоджень).

Препаратами вибору є інгібіторзахищені пеніциліни.

Альтернативними препаратами є комбінації цефалоспоринов I або II покоління з нітроїмідазолами, лінкозамідів з оксациліном, глікопептиди, карбапенеми. При реєстрації синьогнійної палички призначаються цефалоспорины III або IV покоління, часто в комбінації з аміноглікозидами II або III покоління, фторхінолони.

### Некротичний стоматит (виразково-некротичний гінгівостоматит Венсана)

У ясенній борозні накопичуються анаероби, спірохети, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частим збудником гінгівіту є *Campylobacter rectus*. При некротичному стоматиті спостерігається тенденція до швидкого розповсюдження інфекційного процесу на оточуючі тканини.

Препаратами вибору в даному випадку є нітроїмідазоли (метронідазол), природні пеніциліни.

Альтернативні препарати: тетрацикліни, амоксицилін/клавуланат, лінкозаміди, комбінація макролідів з метронідазолом.

Тривалість терапії залежить від тяжкості перебігу захворювання.

### Гострий одонтогенний верхньощелепний синусит

Збудниками даного клінічного стану у дорослих є неспороутворюючі анаероби (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. При нозокомі-



альних синуситах доволі часто виділяють *S. aureus*, *P. aeruginosa*. В дитячому віці спостерігається гострий неodontогенний синусит, пов'язаний з вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів.

Препаратами вибору є амоксицилін/клавуланат, при нозокоміальному синуситі – комбінація цефалоспоринів III–IV покоління з метронідазолом.

Альтернативні препарати: карбапенеми, фторхінолони (моксифлоксацин, левофлоксацин), цефалоспорино II–IV покоління в комбінації з метронідазолом.

Тривалість терапії – 10–14 днів.

### **Фурункул і карбункул обличчя та шиї**

Основним збудником даних патологічних станів є *S. aureus*. Рецидивуючі фурункули характерні передусім для хворих із супутньою патологією, наприклад: ожиріння, цукровий діабет, імунодефіцитні стани, хворі, які перебувають на тривалій кортикостероїдній терапії.

При поодиноких первинних шкірних елементах поза зоною носо-губного трикутника антибіотики зазвичай не застосовуються. При наявності фурункула в ділянці носо-губного трикутника використовується системна протимікробна терапія (можлива загроза розвитку тромбофлебиту вен обличчя і тромбозу кавернозного синуса). При фурункульозі терапія здійснюється протягом до 1–2 місяців.

Препарати вибору: оксацилін, амоксицилін/клавуланат, цефалоспорино I–II покоління.

Альтернативні препарати: глікопептиди (ванкомицин), ко-тримоксазол, оксазолідони (лінезолід). Застосовується місцева терапія – хлоргексидин, мупіроцин.

### **Лімфаденіт в ділянці шиї та обличчя**

Регіонарний лімфаденіт може мати різну етіологію (одонтогенну і неodontогенну).

У дітей (1–4 роки) лімфаденіт, локалізований по передній і задній поверхні шиї, як правило, пов'язаний з вірусною інфекцією, абсцедирування лімфовузлів обумовлено приєднанням бактеріальної інфекції. При односторонньому боковому лімфаденіті у дітей старших за 4 роки виділяються *Streptococcus spp.*, *S. aureus*. Анаеробні збудники (*Bacteroides spp.*, *P. niger*, *Peptostreptococcus spp.*, *F. nucleatum*, *Propionibacterium acnes*), можуть бути причиною лімфаденіту при ускладненому карієсі, захворюваннях слизової оболонки порожнини рота. При лімфаденіті на місці котячих подряпин збудником є *Bartonella henselae*.

Препаратами вибору є антибіотики, що відповідають етіології первинного осередка інфекції та тяжкості клінічних симптомів (пеніциліни, макроліди).

Антибіотикотерапія зазвичай використовується не менше 10–14 днів незалежно від можливого хірургічного втручання.

### **Актиномікоз**

Збудники актиномікозу представлені *Actinomyces israeli*, грамнегативні анаеробні бактерії, рідше – інші актиноміцети. Актиноміцети формують міцелій, що послужило помилкового віднесення їх до грибів. Проте, актиноміцети не мають ядра, стійкі до протигрибкових ЛЗ та чутливі до антибіотиків (пеніциліни, тетрацикліни).

Препарати вибору: бензилпеніцилін в дозі 18–24 мільйони одиниць на добу протягом 3–6 тижнів, при позитивній динаміці – перехід на феноксиметилпеніцилін (2 г/добу) або амоксицилін (3–4 г/добу) протягом 6–12 місяців.

Альтернативні препарати: доксициклін (0,2 г/добу), еритроміцин (2 г/добу).



## 8.19. Особливості вибору антибактеріальних препаратів при ускладненнях інфекційно-запальних процесів обличчя та шиї

Пацієнти з ускладненими стоматологічними інфекціями потребують проведенню системної протимікробної терапії в умовах стаціонару, інколи у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

**Сепсис:** основними збудниками септичного стану в стоматології є грампозитивні та грамнегативні аероби (*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.). Терапія включає застосування цефалоспоринов III–IV поколінь, інгібітор захищених пеніцилінів, аміноглікозидів, карбапенемів, глікопептидів, фторхінолонів.

**Медіастиніт:** етіологічне значення має змішана мікрофлора, що включає грампозитивні та грамнегативні аероби (*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) і анаероби. Комбінована терапія складається із одночасного застосування цефалоспоринов III–IV поколінь або фторхінолонів разом з метронідазолом, карбапенемами, цефоперазон/сульбактамом.

**Тромбофлебіт вен обличчя і тромбоз кавернозного синусу:** основними збудниками є *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. Препарати вибору: оксацилін, цефалоспорини III–IV покоління в комбінації з антианаеробними ЛЗ (нітроїмідазоли, лінкозаміди, амфеніколи).

**Менінгіт:** розвивається як ускладнення карбункулу, флегмони дна порожнини рота і шиї, флегмони обличчя, інколи як ускладнення верхньощелепних синуситів. Розповсюдження інфекції можливе гематогенним шляхом після оперативних втручаннях на синусах верхньої щелепи. Основними збудниками є стафілококи, стрептококи, гемофільна паличка, пневмококи. При нозокоміальній інфекції виділяються *S. aureus*, грамнегативні палички.

Препаратами вибору є цефалоспорини III–IV поколінь в комбінації з антистафілоковими антибіотиками. При підозрі на синьогнійну інфекцію необхідне призначення цефтазидиму, цефепіму; при підозрі на наявність метицилінрезистентного стафілокока – ванкомицину; при анаеробній інфекції – інгібітор захищених пеніцилінів, метронідазол, кліндаміцин, хлорамфенікол.

Одонтогенний абсцес мозку: основні збудники – анаероби (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp.), зеленаві стрептококи (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*).

Препарати вибору: пеніциліни в комбінації з метронідазолом, цефалоспорини III–IV поколінь в комбінації з метронідазолом; карбапенеми (меропенем).

## 8.20. Антибіотикопрофілактика в стоматології та хірургії обличчя і шиї

Профілактичне системне призначення антибіотиків при стоматологічних маніпуляціях у соматично здорових пацієнтів не призводить до зниження частоти інфекційних ускладнень.

Здійснення стоматологічних маніпуляцій, які супроводжуються можливим розвитком кровотечі (видалення зуба, зняття зубного каменю, профілактичні маніпуляції, інтралігаментарна анестезія), підвищеною кровоточивістю ясен у пацієнтів з патологією клапанного апарату серця, штучними клапанами серця пов'язане з небезпекою розвитку бактеріального ендокардиту. Ефективність антибіотикопрофілактики ендокардиту у даного контингенту хворих клінічно доведена і обґрунтована (табл. 8.1 та 8.2).

## 8.21. Протигрибкові лікарські засоби

Захворювання порожнини рота, спричинені грибовою флорою, – це досить часті

Таблиця 8.1.

Стани, що потребують проведення профілактики бактеріального ендокардиту при здійсненні стоматологічних маніпуляцій

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Групи підвищеного ризику | Штучні клапани серця   |
|                          | Вроджені "сині" вади серця   |
|                          | Інфекційний ендокардит в анамнезі  |
| Групи звичайного ризику  | Патологія клапанів серця: <ul style="list-style-type: none"> <li>• аортальна регургітація;</li> <li>• мітральна регургітація;</li> <li>• аортальний стеноз;</li> <li>• пролапс мітрального клапана з мітральною регургітацією</li> </ul> |
|                          | Вроджені вади серця (за винятком дефекту міжпередсердної перегородки), які не супроводжуються ціанозом   |
|                          | Гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія  |

Таблиця 8.2.

Режими антибіотикопрофілактики бактеріального ендокардиту

|   | За 1 год у до процедури  | Через 6 год після процедури  |
|---|--|--|
| Максимальний режим.<br>Немає алергії на пеніцилін.<br>Алергія на пеніцилін  | Амоксицилін – 3,0 г всередину.<br>Кліндаміцин – 0,3–0,6 г всередину  | Ні<br>Ні   |
| Припустимо<br>Додаткові дози після маніпуляції<br>Додатково використовувати аміноглікозиди<br>Введення антибіотиків парентерально |  |  |
| Максимальний режим.<br>Немає алергії на пеніцилін.<br>Алергія на пеніцилін  | Ампіцилін – 2,0 г в/в + гентаміцин 1,5 мг/кг в/м, в/в.<br>Ванкомицин 1,0 г в/в + гентаміцин 1,5 мг/кг в/м, в/в | Амоксицилін 1–1,5 г всередину.<br>Ванкомицин 1,0 г в/в протягом 1 год (через 12 год) |

клінічні стани, які займають доволі значне місце в стоматологічній клінічній практиці.

Дріжджові гриби роду *Candida* є постійними мешканцями порожнини рота. На тлі застосування антибіотиків, імуносупресивних ЛЗ, глюкокортикостероїдів, протипухлинних препаратів, при системних порушеннях імунітету (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція) даний тип грибів може спричинити кандидоз порожнини рота, який проявляється афтозним стоматитом, кандидозною лейкоплакією, "протезним" стоматитом, лікарським стоматитом з відповідною клінічною картиною.

Кандидозний стоматит може бути проявом системної грибкової інфекції з ураженням шкіри, слизових оболонок травного тракту, уrogenітальної системи. При системних ураженнях крім *Candida albicans* можуть зустрічатись інші збудники грибкового процесу – *Aspergillus spp.*, *Rhizopus spp.*, *Fusarium spp.* та інші гриби.

Протигрибкові ЛЗ (антимікотики) специфічно пригнічують ріст, розмноження патогенних грибів і використовуються як для місцевого, так і для системного лікування і профілактики мікозів. Існує велика кількість препаратів з протигрибковою ак-



тивністю, представлених як природними, так і синтетичними сполуками. Виділяють наступні хімічні групи антимікотиків: полієни, азоли, ехінокандини, аліламіни та ін., більшість із них представлена у вигляді класифікації в таблиці 8.3.

У *стоматологічній практиці* протигрибкові ЛЗ використовуються для лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота при дисбактеріозі, кандидозі слизової оболонки іншого походження, для профілактики вторинної кандидозної інфекції рота при тривалій антибактеріальній терапії, при застосуванні цитостатиків, глюкокортикостероїдів. Застосовуються препарати як всередину системно, так і місцево у вигляді змазувань та аплікацій на уражені ділянки слизової оболонки.

Антимікотики, які найчастіше використовуються в стоматологічній практиці, представлені двома групами: *полієни* і *азоли*, серед яких найчастіше призначаються ністатин, флуконазол, ітраконазол, клотримазол, кетоконазол. При кандидозах використовуються слабкі луги – натрію гідрокарбонат, натрію тетраборат, сода-буфер, які при нанесенні на поверхневі тканини

взаємодіють з білками епідермісу шкіри або слизової оболонки порожнини рота, утворюючи пухкі альбумінати, розм'якшують епідерміс, розчиняють муцин, слиз, проявляють очищувальну, антисептичну і протизапальну активність.

**Полієни** – це природні протигрибкові засоби, які мають у структурі чотири або більше спряжених подвійних зв'язків у молекулі, залежно від концентрації володіють фунгіцидним або фунгістатичним ефектом і застосовуються в стоматології переважно для лікування поверхневих кандидозів. До них відносяться: ністатин, леворин, амфотерицин В, ліпідні форми амфотерицину В, натаміцин (пімафуцин). Полієнові антимікотики зв'язуються з ергостеролом грибової мембрани, що призводить до порушення її цілісності, втраті вмісту цитоплазми і загибелі клітини.

Спектр активності полієнів вважають широким, але він дещо різниться серед головних представників групи. Ністатин і леворин активні по відношенню до дріжджоподібних грибів роду *Candida*; натаміцин діє, окрім кандид, ще й на фузарії та трихомонади; амфотерицин В активний по

**Таблиця 8.3.**

*Класифікація протигрибкових лікарських засобів*

| Хімічна група             | Застосування              |   |
|---------------------------|---------------------------|---|
|                           | <i>системне</i>           | <i>місцеве</i>  |
| <i>Полієни</i>            | Амфотерицин В<br>Леворин  | Ністатин<br>Натаміцин   |
| <b>Азоли</b><br>Імідазоли | Кетоконазол               | Клотримазол<br>Міконазол<br>Біфоназол<br>Ізоконазол<br>Еконазол |
| Тріазоли                  | Флуконазол<br>Ітраконазол |   |
| <i>Ехінокандини</i>       | Каспофунгін               |   |
| <i>Аліламіни</i>          | Тербінафін                | Нафтифін  |
| <i>Інші</i>               | Гризеофульвін             | Аморолфін   |

відношенню до більшості грибів, здатних викликати інвазивні мікози людини (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigates*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor spp.*) і деяких найпростіших – лейшманій, амеб.

**Фармакокінетика.** Полієни практично не всмоктуються при пероральному застосуванні, при застосуванні зовні не всмоктуються і не чинять резорбтивної дії.

Амфотерицин В теж практично не всмоктується в ШКТ, застосовується тільки в/в крапельно. Розподілюється в багатьох органах (легені, печінка, нирки, м'язи, наднирники та ін.), утворює терапевтичні концентрації в плевральній, перитонеальній, синовіальній, очній рідині. Погано проникає через ГЕБ. Екскретується нирками в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 24–48 год.

#### **Показання до застосування:**

- кандидоз порожнини рота і глотки, кишечника, шкіри і слизових оболонок;
- кандидозний вульвовагініт і баланопостит;
- трихомонадний вульвовагініт (для натаміцину);
- вісцеральний і слизово-шкірний лейшманіоз (для амфотерицину В);
- первинний амебний менінгоенцефаліт (для амфотерицину В);
- тяжкі форми інвазивних мікозів: кандидоз, аспергілез, криптококоз, мукоз, трихоспороз, споротрихоз, бластомікоз, гістоплазмоз, кокцидіодоз (для амфотерицину В).

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Ністатин, леворин, натаміцин можуть викликати:

- з боку ШКТ – біль в животі, нудоту, блювоту, діарею;
- алергічні реакції – висип, свербіж, синдром Стівенса – Джонсона;
- місцево – подразнення шкіри, слизових оболонок, відчуття печіння.

Амфотерицин В вважається одним з найтоксичніших протигрибкових препаратів і здатний викликати:

- гострі реакції (в перші 30–45 хв) – остуда, лихоманка, задишка, головний біль, гіпотензія, гіпоксемія, порушення серцевого ритму (у хворих із серцево-судинною й легеневою патологією) – з метою профілактики запропоновано використання анальгетиків і антигістамінних препаратів перед введенням;
- нефротоксичність – погіршення гломерулярного і тубулярного кровотоку, зниження клубочкової фільтрації, збільшення рівня сироваткового креатиніну, азотемія, з подальшим розвитком гіпокаліємії, гіпомагніємії, втратою бікарбонатів (ацидоз), порушенням синтезу еритропоетинів – з метою профілактики необхідний контроль клубочкової фільтрації, вмісту електролітів у крові, регідратація;
- гематотоксичність – нормоцитарна нормохромна анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз;
- ШКТ – біль в животі, нудота, блювота, діарея, анорексія;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, тремор, судоми;
- місцевопозрадлива дія – пошкодження ендотелію судин і розвиток флебітів, тромбофлебітів, екстравазацій.

Для подолання значного ступеня токсичності при застосуванні амфотерицину В була розроблена особлива його форма на основі ліпідних носіїв – ліпосомальний амфотерицин В, який отримують шляхом інкапсулювання базисного засобу в ліпосоми, що забезпечує вивільнення активної речовини тільки при контакті з грибовою клітиною, і має поліпшену переносимість.

**Лікарська взаємодія.** Протигрибкові препарати групи азолів-імідазолів (кетоконазол, клотримазол) знижують ефективність полієнових антибіотиків.

**Азоли** – найчисленніша група протигрибкових ЛЗ, яка представлена тільки синтетичними препаратами. Залежно від кількості



атомів азоту в п'ятичленному азольному кільці вни поділяються на імідазоли і триазоли. Азоли володіють переважно фунгістатичним ефектом, при місцевому застосуванні та створенні високих локальних концентрацій можливий фунгіцидний ефект.

**Механізм дії** азолів пов'язаний з інгібуванням цитохром-Р-450-залежної 14- $\alpha$ -диметилази, що здійснює перетворення ланостеролу в ергостерол – основний структурний компонент грибової мембрани.

**Імідазоли (кетоконазол, клотримазол, міконазол, оксиконазол, біфоназол).**

**Спектр активності:** *B. dermatitidis*, *Candida spp.*, *C. neoformans*, *C. immitis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis*, *S. schenckii*, *Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* Не активні проти аспергіл і мукоза.

**Фармакокінетика.** На відміну від полієнів, імідазоли гарно всмоктуються в ШКТ. Біодоступність складає 75 %. Для всмоктування потрібне кисле шлункове середовище, тому їжа дещо знижує швидкість всмоктування, але не впливає на об'єм всмоктування. Розподіляються в усі органи і тканини, але через ГЕБ проникають погано. Низькі концентрації в слині, грудному молоці, вагінальному секреті. Клотримазол при зовнішньому застосуванні проникає в епідерміс, кератин нігтів; при вагінальному введенні можливе всмоктування на 5–10 %.

Метаболізуються в печінці, метаболіти виділяються переважно через ШКТ. Період напіввиведення – 6–10 год.

**Показання до застосування:**

- кандидоз шкіри, стравоходу, кандидозна паронісія, вульвовагініт (системно і місцево);
- дерматомікози (місцево);
- себореїт дерматит волосистої частини голови (місцево у вигляді шампуню);
- паракоксидіоз, еритразма, висівкоподібний лишай.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – анорексія, нудота, блювота, дискомфорт в животі;

- гепатотоксичність – підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази, жовтяниця; для профілактики – щомісячний контроль печінкових проб;
- ендокринопатії – у чоловіків антиандрогенна дія за рахунок зменшення синтезу тестостерону – гінекомастія, олігоспермія, імпотенція; у жінок – порушення менструального циклу;
- артеріальна гіпертензія за рахунок збільшення вмісту в плазмі крові мінералокортикоїдів;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, сонливість, парестезії;
- алергічні реакції;
- дисульфірамоподібний ефект (протипоказане одночасне використання алкогольних напоїв).

**Лікарська взаємодія.** Антациди, М-холіноблокатори,  $H_2$ -гістаміноблокатори, інгібітори протонної помпи зменшують всмоктування кетоконазолу, тому що знижують кислотність у шлунку (кетоконазол необхідно приймати за 2 год до їх призначення).

Кетоконазол знижує активність цитохрому Р-450, тому пригнічує метаболізм циклоспорину, глюкокортикоїдів, непрямих антикоагулянтів, пероральних протидіабетичних ЛЗ, підвищуючи їх сироваткові концентрації.

Протипоказано одночасне застосування разом із цизапридом, хінідином, терфенадином, астемізолом, зважаючи на ризик розвитку фатальних тахіаритмій.

**Триазоли: флуконазол (дифлюкан), ітраконазол (орунгал)**

**Спектр активності:** *Candida spp.*, криптокок, кокцидіоїд, дерматоміцети, аспергіли, бластоміцети, гістоплазми, фузаріум, споротрикс.

**Фармакокінетика.** Препарати даної групи гарно всмоктуються в ШКТ. Біодоступність складає 90 %, не залежить від прийому їжі та від рівня шлункової кислотності. Розподіляються в багатьох тканинах і середовищах, створюють високі концентрації (практично рівні сироватковим концентраціям) у слині, мокротинні, синовіальній



рувань з набутим імунodefіцитом. Усе це збільшує частоту звернень стоматологічних пацієнтів саме з місцевими та загальними клінічними симптомами вірусних інфекцій.

Лікування вірусних інфекцій є доволі складною клінічною задачею, враховуючи біологію самих вірусів, їх здатність використовувати клітини макроорганізму у своїй життєдіяльності, їх вплив на модифікацію життєдіяльності макросистеми людини в цілому. Тому для терапії використовують як противірусні ЛЗ, так і засоби загальної імунокорекції.

Більшість противірусних препаратів характеризується вузьким спектром і терапевтичним діапазоном, і з урахуванням особливостей клінічного застосування їх можна поділити на протигерпетичні, протицитомегаловірусні, протигрипозні та ті, що використовуються при інших вірусних інфекціях (вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція та ін.).

**Класифікація** противірусних препаратів:

1. **Протигерпетичні препарати:** ацикловір (зовіракс, віролекс), валацикловір (валтрекс), пенцикловір (феністил пенцивір), фамцикловір (фамвір).
2. **Противірусні препарати:** ганцикловір (цимевен), валганцикловір (вальцит), фоскарнет.
3. **Протигрипозні препарати:**
  - блокатори  $M_2$ -каналів: амантадин, ремантадин;
  - інгібітори нейроамінідази: занамівір (реленза), осельтамівір (таміфлю);
  - інші: арбідол.
4. **Препарати, активні проти вірусу гепатиту В:** ентекавір (бараклюд).
5. **Препарати з розширеним спектром активності:** рибавірин, ламівудин, зидовудин, ритонавір, інтерферони.

**Основними показаннями для застосування противірусних ЛЗ в стоматологічній практиці** є лікування гострих форм герпетичного гінгівостоматиту, хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту, профілактика вірусних інфекцій.

**Протигерпетичні препарати** (ацикловір, валацикловір, пенцикловір, фамцик-

ловір) у початковому вигляді не володіють противірусною активністю, проте набувають її після метаболічного перетворення в активну форму, що відбувається тільки в клітинах, уражених герпетичними вірусами (*Herpes simplex*, *Varicella-zoster*) або цитомегаловірусом. Ацикловір трифосфат інгібує синтез вірусної ДНК шляхом зв'язування з вірусною ДНК-полімеразою. Цей метаболіт у десятки разів сильніше пригнічує ДНК-полімеразу герметичного вірусу, ніж фермент клітин людини; в здорових клітинах концентрація його в 50–60 разів нижча, ніж в уражених клітинах, тому цитотоксичність препаратів мінімальна.

**Спектр активності:** найбільш чутливі віруси простого герпесу (*H. simplex*) типу I і II, віруси *varicella-zoster* і цитомегаловірус менш чутливі або не чутливі зовсім.

**Фармакокінетика:** біодоступність ацикловіру при застосуванні всередину низька – 15–30 %, валацикловір має більшу біодоступність – 50 %, фамцикловір – 70–80 %. Препарати гарно розподіляються в організмі, концентрація в слині складає 13 %, в очній рідині – 37 %, вагінальному секреті – 15–70 % від плазмових концентрацій. Препарати проходять через ГЕБ, через плаценту, утворюють високі концентрації в тканинах плода і в грудному молоці. Ацикловір незначно метаболізується в печінці. Валацикловір та фамцикловір як проліки в процесі всмоктування і метаболізму в печінці перетворюються в активний ацикловір і пенцикловір, які потім фосфорилуються в клітинах, уражених вірусом. Екскретуються переважно нирками, на 60–90 % в незміненому вигляді. Період напіввиведення для ацикловіру – 2–3 год, для фамцикловіру – 2–2,5 год, пенцикловіру – 7–20 год. Пенцикловір застосовується тільки місцево у вигляді крему.

**Показання для застосування:** інфекції, спричинені вірусами простого герпесу – генітальний герпес, слизово-шкірний герпес, офтальмогерпес, герпетичний енцефаліт, неонатальний герпес; інфекції, спричинені вірусом *varicella-zoster* – оперізуючий ли-



шай, пневмонія, енцефаліт, вітряна віспа; профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації нирок.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль та дискомфорт в животі, нудота, блювота, діарея;
- нейротоксичність – тремор, судоми, галюцинації, марення, екстрапірамідні розлади – найчастіше виникають при в/в уведенні ацикловіру, у хворих з нирковою недостатністю, при одночасному застосуванні разом з іншими нейротоксичними ЛЗ, інтерфероном, метотрексатом;
- нефротоксичність – кристалурія, обструктивна нефропатія, біль в поперековій ділянці, азотемія – найчастіше при швидкому в/в уведенні, високі дози, зневоднення, захворювання нирок;
- місцеві реакції – печіння при нанесенні на слизові оболонки; флебіти при в/в уведенні.

**Протицитомегаловірусні препарати** (ганцикловір, валганцикловір, фоскарнет) в клітинах, уражених цитомегаловірусом або герпетичними вірусами, перетворюються в активну форму – ганцикловір трифосфат, який пригнічує вірусну ДНК-полімеразу.

**Спектр активності:** цитомегаловірус, герпетичні віруси.

**Фармакокінетика:** біодоступність при застосуванні всередину низька – 5–10%. Підшкірно та в/м не застосовуються внаслідок вираженої місцевопоздрозливої дії. Валганцикловір є проліками для перорального використання, який в кишечнику і печінці перетворюється на ганцикловір, біодоступність 60%. При в/в уведенні ганцикловір і фоскарнет гарно розподіляються в організмі, проникають практично в усі органи. Проходять через ГЕБ, ГОБ. Екскретуються нирками на 80–90% в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 2–5 год.

**Показання до застосування:** цитомегаловірусна інфекція (ретиніт, ураження легень, ШКТ), в тому числі у хворих з імунodefіцитом; профілактика цитомегаловірус-

ної інфекції після трансплантації печінки, нирок, легень, серця, кісткового мозку; інколи застосовуються для лікування інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *varicella-zoster*, стійких до ацикловіру.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- гематотоксичність (до 40% пацієнтів) – нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія – необхідний постійний контроль безпеки за рахунок визначення картини крові та відповідної корекції дози;
- нефротоксичність – ниркова недостатність, азотемія – необхідний контроль рівня креатиніну, сечовини крові;
- нейротоксичність – головний біль, загальмованість, психоз, енцефалопатія;
- ШКТ – діарея, анорексія, нудота, блювота;
- місцеві реакції – флебіти, катетер-асоційовані інфекції (для профілактики вводити повільно, не менше ніж за 1 год);
- інші – висип, лихоманка, еозинофілія, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

**Протигрипозні препарати** (блокатори  $M_2$ -каналів – адамантан – амантадин, ремантадин) блокують особливі іонні ( $M_2$ ) канали вірусу грипу А, що супроводжується порушенням його спроможності проникати в клітини та вивільнювати рибонуклеопро-теїд. Таким чином інгібується важлива стадія реплікації (розмноження – процес, завдяки якому вірус, використовуючи власний генетичний матеріал і синтетичний апарат клітини-хазяїна, відтворює подібне собі потомство) вірусів.

**Спектр активності:** вірус грипу А.

**Фармакокінетика:** практично повністю, відносно повільно всмоктується в ШКТ, їжа на цей процес не впливає. Максимальні концентрації в крові досягаються протягом 2–4 год. Високі концентрації утворюються в тканинах і секретах організму, які первинно контактують з вірусом (слиз носових шляхів, сліна, сльозова рідина). Проходить через ГЕБ, через плаценту. Метаболізується в печінці на 75%, виводиться нирками



та перитонеальній рідині, вагінальному секреті, грудному молоці, епідермісі і кератині нігтьових пластинок (ітраконазол). Проходить крізь ГЕБ флуконазол, не проходить ітраконазол.

Флуконазол практично не метаболізується в печінці, виводиться переважно нирками в незміненому вигляді (60–75 %), має тривалий період напіввиведення – 30 год, який значно зростає при нирковій недостатності. Ітраконазол метаболізується в печінці і виводиться переважно через ШКТ, має тривалий період напіввиведення – 20–45 год, який не змінюється при нирковій недостатності.

#### **Показання до застосування:**

- інвазивний кандидоз;
- кандидоз шкіри, слизових оболонок, стравоходу, сечовивідних шляхів, кандидозна пароніхія, оніхомікоз, вульвовагініт;
- криптококкоз, аспергільоз;
- дерматомікози (трихофітія, мікроспорія, епідермофітія);
- емпірична антифунгальна терапія;
- тяжкі інвазивні мікози, викликані іншими збудниками (споротрихоз, сцедоспоріоз, трихоспороз, бластомікоз, кокцидіодоз);
- первинна і вторинна профілактика мікозів при трансплантації кровотворних стовбурових клітин, застосуванні цитостатиків;
- первинна і вторинна профілактика мікозів у реципієнтів трансплантатів печінки, новонароджених з критичною масою тіла (менше 1500 грамів), хірургічних хворих;
- вторинна профілактика мікозів при СНІД.

#### **Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль в животі, нудота, блювота, діарея;
- гепатотоксичність – підвищення рівня трансаміназ;
- алопеція (флуконазол);
- шкірний висип (при появі – введення припиняють через ризик розвитку

ексфоліативного дерматиту і синдрому Стівенса – Джонсона);

- при застосуванні ітраконазолу у високих дозах можливе підвищення артеріального тиску, гіпокаліємія, набряки, застійна серцева недостатність.

**Лікарська взаємодія.** Тріазоли, знижуючи активність цитохрому Р-450, порушують печінковий метаболізм і підвищують концентрацію в крові непрямих антикоагулянтів, дигоксину, пероральних протидіабетичних ЛЗ, фенітоїну, циклоспорину, теофіліну. Уповільнення метаболізму терфенадину, цизаприду, астемізолу під впливом флуконазолу може викликати подовження інтервалу QT і розвиток серцевих небезпечних аритмій.

Рифампіцин (індуктор мікосомальних ферментів печінки) на 25 % знижує концентрацію тріазолів у крові.

Антибіотики-макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) – інгібітори цитохрому Р-450 – блокують метаболізм ітраконазолу, що, у свою чергу, підвищує його сироваткову концентрацію і можливість виникнення кардіотоксичності.

При комбінації з гіполіпідемічними препаратами (статинами) виникає ризик розвитку рабдоміолізу.

## **8.22. Протівірусні лікарські засоби**

В сучасних умовах значно зросла роль вірусної інфекції як етіологічного фактора широко розповсюджених патологічних процесів у різних галузях медицини, в тому числі і в стоматології. З року в рік підвищується кількість хворих із середньоважкими і тяжкими формами гострого герпетичного гінгівіту, стоматиту, хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту. Це зумовлено зниженням імунобіологічної реактивності організму в популяції, впливом факторів оточуючого середовища, стресу, погіршенням харчування і умов проживання, зниженням рівня життя, наявністю захво-



шай, пневмонія, енцефаліт, вітряна віспа; профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації нирок.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль та дискомфорт в животі, нудота, блювота, діарея;
- нейротоксичність – тремор, судоми, галюцинації, марення, екстрапірамідні розлади – найчастіше виникають при в/в уведенні ацикловіру, у хворих з нирковою недостатністю, при одночасному застосуванні разом з іншими нейротоксичними ЛЗ, інтерфероном, метотрексатом;
- нефротоксичність – кристалурія, обструктивна нефропатія, біль в поперековій ділянці, азотемія – найчастіше при швидкому в/в уведенні, високі дози, зневоднення, захворювання нирок;
- місцеві реакції – печіння при нанесенні на слизові оболонки; флебіти при в/в уведенні.

**Протицитомегаловірусні препарати** (ганцикловір, валганцикловір, фоскарнет) в клітинах, уражених цитомегаловірусом або герпетичними вірусами, перетворюються в активну форму – ганцикловір трифосфат, який пригнічує вірусну ДНК-полімеразу.

**Спектр активності:** цитомегаловірус, герпетичні віруси.

**Фармакокінетика:** біодоступність при застосуванні всередину низька – 5–10%. Підшкірно та в/м не застосовуються внаслідок вираженої місцевоподразливої дії. Валганцикловір є проліками для перорального використання, який в кишечнику і печінці перетворюється на ганцикловір, біодоступність 60%. При в/в уведенні ганцикловір і фоскарнет гарно розподіляються в організмі, проникають практично в усі органи. Проходять через ГЕБ, ГОБ. Екскретуються нирками на 80–90% в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 2–5 год.

**Показання до застосування:** цитомегаловірусна інфекція (ретиніт, ураження легень, ШКТ), в тому числі у хворих з імунodefіцитом; профілактика цитомегаловірус-

ної інфекції після трансплантації печінки, нирок, легень, серця, кісткового мозку; інколи застосовуються для лікування інфекцій, спричинених *Herpes simplex*, *varicella-zoster*, стійких до ацикловіру.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- гематотоксичність (до 40% пацієнтів) – нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія – необхідний постійний контроль безпеки за рахунок визначення картини крові та відповідної корекції дози;
- нефротоксичність – ниркова недостатність, азотемія – необхідний контроль рівня креатиніну, сечовини крові;
- нейротоксичність – головний біль, загальмованість, психоз, енцефалопатія;
- ШКТ – діарея, анорексія, нудота, блювота;
- місцеві реакції – флебіти, катетер-асоційовані інфекції (для профілактики вводити повільно, не менше ніж за 1 год);
- інші – висип, лихоманка, еозинофілія, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

**Противірусні препарати** (блокатори  $M_2$ -каналів – адамантан – амантадин, ремантадин) блокують особливі іонні ( $M_2$ ) канали вірусу грипу А, що супроводжується порушенням його спроможності проникати в клітини та вивільнювати рибонуклеопротеїд. Таким чином інгібується важлива стадія реплікації (розмноження – процес, завдяки якому вірус, використовуючи власний генетичний матеріал і синтетичний апарат клітини-хазяїна, відтворює подібне собі потомство) вірусів.

**Спектр активності:** вірус грипу А.

**Фармакокінетика:** практично повністю, відносно повільно всмоктується в ШКТ, їжа на цей процес не впливає. Максимальні концентрації в крові досягаються протягом 2–4 год. Високі концентрації утворюються в тканинах і секретах організму, які первинно контактують з вірусом (слиз носових шляхів, сліна, слезова рідина). Проходить через ГЕБ, через плаценту. Метаболізується в печінці на 75%, виводиться нирками



у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення – 24–36 год.

**Показання до застосування:** лікування грипу, викликаного вірусом А; профілактика грипу, якщо епідемія спричинена вірусом А (необхідна при відсутності протигрипозної вакцинації).

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** У поодиноких пацієнтів (не більше 5–6 %) можливий розвиток порушень уваги, дратівливості, безсоння, симптомів з боку ШКТ.

**Протигрипозні препарати** (інгібітори нейроамінази – занамівір, осельтамівір) знижують активність нейроамінази (сіалідази) – ферменту, що є ключовим ферментом, який каталізує біохімічні реакції, що складають метаболічну основу реплікації вірусів грипу типів А і В. При інгібуванні активності зазначеного ферменту порушується здатність вірусів проникати в здорові клітини і виходити з уражених клітин, знижується стійкість вірусів до захисної дії секрету дихальних шляхів, пригнічується подальше розповсюдження вірусу в організмі. Інгібітори нейроамінази здатні також зменшувати продукцію цитокінів (інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини альфа), попереджаючи розвиток місцевої запальної реакції та послаблюючи системні клінічні прояви вірусної інфекції (лихоманка, м'язовий та суглобовий біль, анорексія).

**Спектр активності:** віруси грипу А і В.

**Фармакокінетика:** Занамівір має низьку біодоступність при пероральному прийомі (2 %), тому використовується інгаляційно, що забезпечує швидке потрапляння препарату в зоні первинної локалізації вірусної інфекції (70–90 % в ротоглотці та гортані, 10–20 % в трахеобронхіальне дерево та легені). Системна біодоступність – 20 %. Препарат не метаболізується, на 90 % виділяється нирками в незміненому вигляді, Період напіввиведення – 2,5–5 год.

Осельтамівір гарно всмоктується в ШКТ, застосовується всередину, в процесі всмоктування і метаболізму в печінці перетворюється в активну форму – осельтамівіру

карбоксилат, біодоступність якого сягає 75 % і не залежить від прийому їжі. Метаболіт препарату утворює високі концентрації в провідних осередках грипозної інфекції (слизова оболонка носа, середнє вухо, трахея, бронхи, легені). Виводиться нирками, період напіввиведення – 7–8 год.

**Показання до застосування:** лікування грипу А і В; профілактика грипу А і В під час епідемії.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – біль в животі, нудота, блювота, діарея;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, безсоння, загальна слабкість;
- катаральні явища – закладеність носа, болі в горлі, кашель, бронхоспазм.

**Протигрипозні препарати** (арбідол) – механізм протівірусної дії реалізується за рахунок зливання ліпідної оболонки вірусу з клітинними мембранами. Препарат володіє також інтерферон-індукуючими та імуномодельючими властивостями, підсилює фагоцитарну активність макрофагів.

**Спектр активності:** віруси грипу А і В.

**Фармакокінетика:** швидко всмоктується в ШКТ. Максимальна концентрація в крові через 1–1,5 год. Частково метаболізується в печінці. Виводиться з організму через ШКТ приблизно 40 % в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 17 год.

**Показання до застосування:** лікування (необхідно починати в перші 2 доби від появи клінічних симптомів) та профілактика грипу, спричиненого вірусами А і В.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:** алергічні реакції (висип, кропивниця та ін.).

**Препарати, активні проти вірусу гепатиту В** (ентекавір) є синтетичним аналогом нуклеозиду гуанозину. В клітинах, уражених вірусом, препарат активується і перетворюється в ентекавіру трифосфат, який специфічно інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В на трьох етапах реплікації вірусної ДНК – праймінгу, зворотної транскрип-



ції та синтезу ДНК. Володіє більшою афінністю до ДНК-полімерази вірусу гепатиту В, ніж інші засоби (наприклад, ламівудин).

**Спектр активності:** вірус гепатиту В.

**Фармакокінетика:** гарно і швидко всмоктується в ШКТ, біодоступність приблизно 100 %, дещо знижується під впливом їжі. Розподіляється в багатьох тканинах і секретах організму, проходить через ГЕБ, плаценту. Частково метаболізується, виводиться переважно нирками в незміненому вигляді (65–75 %). Період напіввиведення – 5–6 діб (з урахуванням кумуляції), ефективний період напіввиведення – 24 год.

**Показання до застосування:** лікування хронічного гепатиту В у дорослих.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- ШКТ – нудота, блювота, діарея;
- нейротоксичність – головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, стомлюваність;
- підвищення рівня сироваткових трансаміназ.

**Препарати з розширеним спектром активності** (рибавірин, ламівудин, зидовудин, ритонавір, інтерферони).

**Рибавірин** – синтетичний препарат, близький за структурою до нуклеотиду гуанозину, викликає зменшення внутрішньоклітинного рівня гуанозину, послаблює синтез нуклеїнових кислот вірусів.

Препарат має активність проти респіраторно-синцитіального вірусу, проти вірусів, що викликають лихоманку Ласса, геморагічну лихоманку з нирковим синдромом, вірусний гепатит С.

**Фармакокінетика:** при пероральному прийомі біодоступність 45 %, максимальна концентрація в крові спостерігається через 1–1,5 год. При інгаляційному введенні високі концентрації утворюються в секретах дихальних шляхів. Проникає крізь ГЕБ. Метаболізується в печінці, екскретується з сечею. Період напіввиведення – 27–36 год.

**Показання до застосування:**

- інфекції, спричинені респіраторно-синцитіальним вірусом (тяжкий брон-

хіоліт, пневмонія у новонароджених і дітей раннього віку з імунодефіцитом, вадами серця, бронхолегеневою дисплазією, а також асоційовані з муковісцидозом або легеневою гіпертензією;

- лихоманка Ласса;
- геморагічна лихоманка з нирковим синдромом;
- гепатит С в комбінації з інтерфероном альфа.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- місцеві – висип, свербіж, подразнення шкіри, слизових оболонок очей і дихальних шляхів, бронхоспазм (насамперед при використанні аерозольної форми);
- гематотоксичність – гемолітична анемія, лімфоцитопенія;
- нейротоксичність – головний біль, стомлюваність, дратівливість, безсоння;
- ШКТ – металевий смак в роті, болі в животі, метеоризм, нудота;
- тератогенна дія.

**Ламівудин** є синтетичним аналогом нуклеозиду дезоксицитидину; в клітинах, уражених вірусом, активується, перетворюючись в ламівудину трифосфат, який інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В і зворотну транскриптазу ВІЛ.

Препарат має клінічну активність проти ретровірусів (ВІЛ) і вірусу гепатиту В.

**Фармакокінетика:** гарно і швидко всмоктується в ШКТ, біодоступність – 80–90 %, їжа не впливає на біодоступність, проте збільшує час досягнення пікової концентрації. Розподіляється в багатьох тканинах і секретах організму, проходить через ГЕБ, через плаценту. Частково метаболізується, приблизно 70 % виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напіввиведення – 2–11 год.

**Показання до застосування:**

- хронічний гепатит В;
- лікування і профілактика ВІЛ-інфекції.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні:**

- помірна гепатотоксичність – підвищення рівня трансаміназ, стеатоз печінки;



- нейротоксичність – стомлюваність, головний біль, запаморочення, безсоння, периферична невропатія, парестезії;
- гематотоксичність – нейтропенія, анемія.

**Інтерферони: рекомбінантний інтерферон альфа, пегінтерферон  $\alpha$ -2a** (пегасис), пегінтерферон  $\alpha$ -2b (пегінтрон) – біологічно активні білки, що синтезуються клітиною в процесі захисної реакції. Вони декретуються в позаклітинну рідину і через рецептори діють на інші клітини, підвищуючи стійкість до внутрішньоклітинних мікроорганізмів, насамперед до вірусів. В якості противірусних препаратів широко використовуються рекомбінантні  $\alpha$ -інтерферони. Вони представляють рекомбінантну форму  $\alpha$ -2-інтерферону людини, тому їх фармакологічна дія схожа. Залежно від вмісту амінокислот виділяють  $\alpha$ -2a-інтерферон і  $\alpha$ -2b-інтерферон. Останніми роками отримані і набули широкого клінічного застосування пегільовані інтерферони, отримані шляхом приєднання до молекули інтерферону поліетиленгліколю. Вони володіють довшим періодом напіввиведення і кращою клінічною ефективністю.

**Фармакодинаміка.** Механізм противірусної дії інтерферонів полягає в пригніченні синтезу вірусних білків і реплікації вірусів. Рекомбінантні  $\alpha$ -інтерферони здійснюють противірусну активність за рахунок індукції в клітинах стану резистентності до вірусних інфекцій та модуляції відповідної реакції імунної системи, спрямованої на нейтралізацію вірусів або знешкодження інфікованих ними клітин.

**Спектр активності:** основне клінічне значення – активність проти вірусів гепатиту В, С, D.

**Фармакокінетика:** інтерферони – це білки, тому руйнуються в ШКТ, застосовуються тільки парентерально. При в/м та підшкірному введенні біодоступність складає 80 %, максимальна концентрація в крові досягається протягом 4 год. Концентрації інтерферонів у секретах дихальних шляхів, тканинах очей, ЦНС низькі. Період напівви-

ведення – 2–4 год. Швидко інактивуються в нирках, меншою мірою – в печінці.

**Показання до застосування:**

- гострий гепатит С;
- хронічний гепатит В;
- хронічний гепатит С (у вигляді монотерапії або в комбінації з рибавирином);
- хронічний гепатит D.

**Побічна дія, протипоказання та застереження при використанні.** Побічні ефекти є дозозалежними і поділяються на ранні (виникають протягом 1-го тижня лікування) та пізні (розвиваються на 2–6 тижні терапії).

**Ранні:** грипоподібний синдром (лихоманка, міалгія, болючість очних яблук) виникає практично у всіх хворих, не потребує відміни препаратів, для профілактики можливе використання парацетамолу перед введенням  $\alpha$ -інтерферону.

**Пізні** (часто потребують відміни препарату):

- гематотоксичність – анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз;
- нейротоксичність – сонливість, загальмованість, депресія, судоми, парестезії, тремор, свербіж;
- кардіотоксичність – аритмія, транзиторна кардіоміопатія, артеріальна гіпотензія, інфаркт міокарда;
- гепатотоксичність – підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, гіпербілірубінемія;
- ШКТ – анорексія, нудота, блювота, зміна смаку, сухість в роті, діарея, біль в животі.

**Лікарська взаємодія противірусних препаратів.** Комбінована терапія противірусних ЛЗ з іншими ЛЗ може призвести до фізико-хімічної та фармакокінетичної взаємодії. Пробенецид підвищує рівень ацикловіру в крові та збільшує період напіввиведення ганцикловіру. При комбінації ацикловіру з іншими нейро- або нефротоксичними засобами можливе підвищення ризику токсичності.

При одночасному застосуванні ганцикловіру та карбапенемів (тіенам) можливий розвиток генералізованих судом. ЛЗ, які пригнічують реплікацію клітин (дапсон, він-



кристин, вінбластин, амфотерицин В), можуть збільшувати ризик розвитку токсичних ефектів ганцикловіру. На площу під кінетичною кривою впливає одночасний прийом саквінавіру та ритонавіру, кларитроміцину.

Рифампіцин знижує, а кетоконазол підвищує концентрацію індинавіру, ритонавіру. Рівень індинавіру, ритонавіру знижують фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, дексаметазон. При одночасному застосуванні індинавіру з статинами (гіпохолестеринемічні засоби) підвищується ризик розвитку міопатії, рабдоміолізу.

Ритонавір підвищує сироваткові концентрації аміодарону, астемізолу, ітраконазолу, дигідроерготаміну, ерготаміну, піроксикаму,

пропафенону, клонідину, терфенадину. Одночасне застосування ритонавіру з транквілізаторами-бензодіазепінами, снодійними засобами підвищує ризик розвитку порушень дихання, астенії. Ритонавір знижує ефективність пероральних контрацептивів, теофіліну. Не рекомендується одночасний прийом його з анальгетиками, антигістамінними, антиаритмічними, седативними ЛЗ, антидепресантами, антипсихотиками, антагоністами кальцію.

При одночасному застосуванні зидовудину з дифеніламіном знижується рівень останнього в крові. Прийом парацетамолу під час лікування зидовудином підвищує ризик розвитку нейтропенії.