

**Фармацевтичні
аспекти токсикології.
Антибіотики. Побічна дія**

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

**ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ТОКСИКОЛОГІЇ.
АНТИБІОТИКИ. ПОБІЧНА ДІЯ**

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
до курсів «Фармацевтичні аспекти токсикології»
та «Токсикологічна хімія»
для студентів факультету хімії та фармації

ОДЕСА
ОНУ
2023

УДК 543.06
Ф247

Укладачі:

Т. М. Щербакова, кандидат хімічних наук, доцент, завідувачка кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;

О. М. Гузенко, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;

В. А. Мамій, завідувачка лабораторії кафедри аналітичної та токсикологічної хімії.

Рецензенти:

О. М. Рахлицька, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;

Л. В. Еберле, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

*Рекомендовано вченою радою факультету
хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 8 від 12 травня 2023 р.*

Ф247 **Фармацевтичні аспекти токсикології. Антибіотики. Побічна дія** [Електронний ресурс] : електрон. метод. вказівки до курсів «Фармацевтичні аспекти токсикології» та «Токсикологічна хімія» для студентів ф-ту хімії та фармації / уклад.: Т. М. Щербакова, О. М. Гузенко, В. А. Мамій. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 39 с. – 0,9 МБ.

Методичні вказівки складено відповідно до програми курсу «Фармацевтичні аспекти токсикології». Вони містять розділ «Антибіотики. Побічна дія» та контрольні питання до нього.

Рекомендовані для студентів природничих факультетів при підготовці до занять з навчальних дисциплін, що присвячені токсико-фармакологічній характеристиці таких біологічно-активних речовин як антибіотики.

УДК 543.06

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ГАЛУЗІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ	5
1.1. Загальна характеристика антибіотиків	5
1.2. Причини зростання кількості антибіотиків.....	7
1.3. Класифікація антибіотиків.....	8
1.4. Галузі застосування антибіотиків.....	10
Контрольні питання до розділу 1	13
2. ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ	14
2.1. Побічна дія антибіотиків на органи та системи людини..	14
2.2. Антибіотикорезистентність.....	19
2.3. Загальна хіміко-фармакологічна характеристика аміноглікозидів	20
2.4. Побічна дія аміноглікозидів на органи і системи.....	27
2.5. Вторинні реакції аміноглікозидів	30
Контрольні питання до розділу 2	31
3. ГЕНТАМІЦИН – АНТИБІОТИК ГРУПИ АМІНОГЛІКОЗИДІВ	32
3.1. Особливості побічної дії гентаміцину	33
Контрольні питання до розділу 3	37
4. СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	38

ВСТУП

Дослідження та застосування біологічно-активних речовин є пріоритетним напрямком розвитку сучасної медицини, фармації та фармацевтичної хімії. До біологічно-активних речовин відноситься ряд класів органічних сполук, серед яких виділяються антибіотики. Антибіотики – це група природних або напівсинтетичних органічних речовин, здатних руйнувати мікроби або пригнічувати їх розмноження. Відкриття антибіотиків свого часу призвело до справжньої революції у медицині та дозволило лікувати велику кількість інфекційних захворювань, що вважалися раніше невиліковними, а також крупозне запалення легенів, сепсис, різні форми менінгіту тощо.

Дуже широкого застосування набули антибіотики у ветеринарії, рослинництві та харчовій промисловості. Вони дозволяють суттєво збільшувати продуктивність сільського господарства та подовжувати строки зберігання харчових продуктів. Проте згодом виявилось, що масове застосування антибіотиків призводить до виникнення цілої низки проблем. По-перше, патогенні мікроорганізми досить швидко пристосовуються до антибіотика та стають стійкими до нього. Тому виникає потреба у постійному виробництві нових видів антибіотиків. По-друге, після використання антибіотики виводяться з організму, потрапляють у навколишнє середовище, з рослинною їжею знову включаються у трофічні ланцюги та накопичуються у харчових продуктах. Антибіотики – це сучасні препарати, які є незамінними лікарськими засобами при численних захворюваннях. Проте, не дивлячись на їх безумовну користь, вони можуть викликати різні побічні ефекти.

Виникнення побічних реакцій на антибіотики – це складний патофізіологічний процес, у розвитку якого бере участь ціла низка чинників. З одного боку, ризик виникнення побічних реакцій визначається властивостями самого антибіотика, а з іншого – реакцією на нього організму хворого. Все це обумовлює необхідність більш уважного відношення до використання антибіотиків та дотримання правил антибіотикотерапії.

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ГАЛУЗІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ

1.1. Загальна характеристика антибіотиків

Антибіотики (від грец. *ἀντί* - anti - проти, *βίος* - bios - життя) – речовини природного або напівсинтетичного походження, що пригнічують ріст живих клітин, частіше всього прокаріотичних або найпростіших.

Антибіотик – речовина мікробного, тваринного або рослинного походження, здатна пригнічувати ріст мікроорганізмів або викликати їх загибель. Антибіотики природного походження найчастіше продукуються актиноміцетами, рідше – неміцеліальними бактеріями.

Деякі антибіотики виявляють сильну пригнічуючу дію на ріст і розмноження бактерій і при цьому відносно мало пошкоджують або зовсім не пошкоджують клітини макроорганізму, і тому застосовуються в якості лікарських засобів.

Антибіотики не впливають на віруси, і тому не ефективні при лікуванні захворювань, що викликаються вірусами (наприклад, грип, гепатити А, В, С, вітряна віспа, герпес, краснуха, кір).

Повністю синтетичні препарати, що не мають природних аналогів і надають схожий з антибіотиками пригнічуючий вплив на ріст бактерій, традиційно було прийнято називати не антибіотиками, а антибактеріальними хіміопрепаратами. Зокрема, коли з антибактеріальних хіміопрепаратів відомі були тільки сульфаніламід, прийнято було говорити про всі класи антибактеріальних препаратів як про «антибіотики і сульфаніламід». Однак в останні десятиліття у зв'язку з винаходом багатьох дуже сильних антибактеріальних хіміопрепаратів, зокрема фторхінолонів, що наближаються чи перевищують по активності «традиційні» антибіотики, поняття «антибіотик» стало розмиватися і розширюватися і тепер часто вживається не тільки по відношенню до природних та напівсинтетичним сполукам, але і до багатьох сильних антибактеріальних хіміопрепаратів.

Відкриття антибіотиків можна назвати революцією в медицині. Першими антибіотиками були пеніцилін і стрептоміцин.

У кінці XIX століття російські вчені В. А. Манассеїн і А. Г. Полотебнов показали, що гриби з роду *Penicillium* здатні затримувати в умовах *in vivo* розвиток збудників ряду шкірних захворювань людини. І. І. Мечников в 1894 році звернув увагу на можливість використання деяких сапрофітних бактерій у боротьбі з патогенними мікроорганізмами. У 1896 році Гозіо з культуральної рідини *Penicillium* виділив кристалічну сполуку – мікофенолову кислоту, яка характеризується пригнічуючою дією щодо зростання бактерій сибірської виразки. Еммеріх і Лоу в 1899 році повідомили про антибіотичну речовину, що утворюється *Pseudomonas pyocyanea*, вони назвали її піоціаназою; препарат використовувався при лікуванні як місцевий антисептик. У 1910-1913 роках Black O. і Alsberg U. виділили з гриба роду *Penicillium* пеніцилову кислоту, що мала антимікробні властивості. На жаль, ці та деякі інші спостереження і відкриття не отримали в той час подальшого розвитку, але вони зробили величезний позитивний вплив на подальші дослідження в галузі вивчення біологічно активних продуктів життєдіяльності організмів.

У 1929 році Олександром Флемінгом був відкритий новий препарат пеніцилін, який лише в 1940 році вдалося виділити в кристалічному вигляді. Ця нова і дуже ефективна хіміотерапевтична речовина була отримана в результаті життєдіяльності мікроорганізму, тобто біосинтетичним шляхом.

Застосування пеніциліну у боротьбі з різними інфекційними захворюваннями і запальними процесами стало потужним стимулом для пошуку нових, ще більш ефективних антибіотичних речовин, утворених різними групами мікроорганізмів (бактеріями, актиноміцетами), нижчими рослинами (дріжджами, водоростями, пліснявими грибами, вищими грибами), вищими рослинами і тваринними організмами.

З одержуваних антибіотиків лише невелика частина знаходить застосування в медичній практиці: при лікуванні запальних процесів

(пневмонія, перитоніт, фурункульоз), різних форм туберкульозу, при боротьбі з багатьма інфекційними захворюваннями, що вважалися раніше невиліковними чи важко виліковними. Застосування цих сполук призвело до різкого зниження смертності при таких захворюваннях, як різні форми менінгіту, крупозне запалення легенів, сепсис тощо.

1.2. Причини зростання кількості антибіотиків

Причинами швидкого зростання кількості антибіотиків є:

1. Більшість антибіотичних речовини – незамінні лікувальні препарати.
Вони широко застосовуються при лікуванні великої кількості інфекційних захворювань, які раніше, до відкриття антибіотиків, вважалися невиліковними або супроводжувалися високою смертністю. До їх числа слід віднести деякі форми туберкульозу, чуму, холеру азіатську, черевний тиф, бруцельоз, пневмонію, різні септичні процеси.
2. Антибіотики – дуже корисні речовини в сільському господарстві, перш за все як лікувальні препарати у тваринництві, птахівництві, бджільництві та рослинництві, а окремі антибіотичні речовини – і як стимулятори росту тварин.
3. При широкому застосуванні антибіотиків в якості лікарських препаратів відбувається швидке накопичення резистентних до цих сполук форм мікроорганізмів. Проблема резистентності мікроорганізмів ставить завдання заміни одних антибіотиків іншими, тобто пошуку все нових і нових антибіотичних речовин.
4. Деякі з антибіотиків з успіхом застосовуються в харчовій та консервній промисловості в якості консервантів для продуктів, які швидко псуються (свіжої риби, м'яса, сиру, різних овочів).
5. Антибіотичні речовини представляють інтерес для фахівців в області хімії природних сполук.

6. Антибіотики знайшли широке застосування в наукових дослідженнях в якості речовин, що використовуються при вивченні окремих сторін метаболізму організмів, розкриття тонких молекулярних механізмів біосинтезу білка, механізму функціонування мембран та інших біохімічних перетворень як специфічні інгібітори певних реакцій.
7. Вивчення шляхів утворення антибіотиків сприяє глибокому проникненню у механізми синтетичної діяльності продуцентів цих біологічно активних сполук, розкриття основних етапів їх метаболізму.

1.3. Класифікація антибіотиків

Різноманітність антибіотиків та видів їх впливу на організм людини стало причиною класифікування і поділу антибіотиків на групи.

За характером впливу на бактеріальну клітину антибіотики можна розділити на три групи:

- бактеріостатичні (бактерії живі, але не в змозі розмножуватися);
- бактерициди (бактерії гинуть, але фізично продовжують бути присутнім у середовищі);
- бактеріолітичні (бактерії гинуть, руйнуються бактеріальні клітинні стінки).

Класифікація за хімічною структурою, яку широко використовують у медичному середовищі, складається з наступних груп:

- Бета-лактамі антибіотики, що діляться на дві підгрупи:
 - Пеніциліни – виробляються колоніями цвілевого грибка *Penicillium*;
 - Цефалоспорини – володіють схожою структурою з пеніцилінами. Використовуються по відношенню до пеніцилінстійких бактерій.

- Макроліди – антибіотики зі складною циклічною структурою. Дія – бактеріостатична.
- Тетрацикліни – використовуються для лікування інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів, лікування важких інфекцій типу сибірської виразки, туляремії, бруцельозу. Дія – бактеріостатична.
- Аміноглікозиди – характеризуються високою токсичністю. Використовуються для лікування важких інфекцій типу зараження крові або перитонітів.
- Левоміцетин – використання обмежено через підвищену небезпеку серйозних ускладнень – ураженні кісткового мозку, який виробляє клітини крові. Дія - бактеріостатична.
- Глікопептиди – антибіотики порушують синтез клітинної стінки бактерій. Надають бактерицидну дію, проте відносно ентерококів, деяких стрептококів і стафілококів діють бактеріостатично.
- Лінкозаміди – надають бактеріостатичну дію, що обумовлена пригніченням синтезу білка рибосомами. У високих концентраціях відносно високочутливих мікроорганізмів можуть проявляти бактерицидний ефект.
- Противогрибкові – руйнують мембрану клітин грибків і викликають їх загибель. Дія – бактеріолітична. Поступово витісняються високоефективними синтетичними протигрибковими препаратами.

За молекулярним механізмом дії виділяють наступні групи антибіотиків:

- інгібітори синтезу кліткової стінки мікроорганізмів (пеніциліни, циклосерин тощо);
- інгібітори функцій мембран, володіють детергентними властивостями (полієни, новобіоцин тощо);
- інгібітори синтезу білка і функцій рибосом (тетрацикліни, макролідні антибіотики тощо);
- інгібітори метаболізму РНК (наприклад, актиноміцини, антрацикліни) і ДНК (мітоміцин С, стрептонігрин).

По направленості (спектру) дії розрізняють наступні антибіотики:

- активні по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів – макролідні антибіотики, лінкоміцин, фузидин тощо;
- широкого спектра дії, тобто активні у відношенні як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів – тетрацикліни, аміноглікозиди тощо;
- протитуберкульозні – стрептоміцин, канаміцин, рифампіцин, циклосерин тощо;
- протигрибкові – головним чином полієни, наприклад, ністатин, леворин, гризеофульвін; всі вони діють на цитоплазматичну мембрану патогенних грибків; ефективні при мікозах різної етіології;
- активні щодо найпростіших – тріхоміцин, паромоміцин;
- протипухлинні – актиноміцин, антрацикліни, блеоміцини; інгібують синтез нуклеїнових кислот; як правило, застосовуються в комплексі з іншими препаратами (у т. ч. гормональними) поряд з променевою терапією і оперативним лікуванням.

Антибіотики на відміну від антисептиків характеризуються антибактеріальною активністю не тільки при зовнішньому застосуванні, але і в біологічних середовищах організму при їх системному (перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, вагінально тощо) застосуванні.

1.4. Галузі застосування антибіотиків

Антибіотики використовуються для запобігання та лікування запальних процесів, викликаних бактеріальною мікрофлорою. За впливом на бактеріальні організми розрізняють бактерицидні (вбивають бактерій, наприклад, за рахунок руйнування їх зовнішньої мембрани) і бактеріостатичні (пригнічують розмноження мікроорганізму) антибіотики.

Деякі антибіотики мають також додаткові цінні властивості, не пов'язані з їх антибактеріальною активністю, а що мають відношення до їх впливу на макроорганізм. Доксициклін і міноциклін, крім їх основних антибактеріальних властивостей, мають протизапальну дію при ревматоїдному артриті. Описана їх імуномодуюча (імуносупресивна або імуностимулююча) дія. Відомі протипухлинні антибіотики.

Антибіотики різних класів застосовують при лікуванні відповідних інфекційних захворювань у людей, а також в якості цитостатичних (протипухлинних) препаратів при лікуванні онкологічних захворювань.

Антибіотики застосовують при лікуванні інфекційних захворювань у тварин. Залежно від особливостей фармакокінетики препаратів в організмі тварин дози препаратів для окремих видів і вікових груп значно відрізняються. Скасовувати антибактеріальні препарати слід відразу після того, як їх дія стане зайвою. При поступовому зменшенні кількості лікарських речовин, особливо при неповному звільненні організму від збудника, може виникнути резистентність у мікроорганізмів, а іноді – і рецидиви. Захворювання у тварин часто не піддаються дії тих препаратів, які раніше застосовували успішно.

Антибіотики часто призначають тваринам ще до появи клінічних ознак захворювання, щоб попередити його розвиток. Безладне використання антибіотиків в якості профілактичних засобів може принести більше шкоди, ніж користі, внаслідок добору стійких штамів, можливості побічних реакцій, сенсibiliзації тварин.

Крім терапевтичного та профілактичного застосування для боротьби з інфекційними захворюваннями антибіотики додають у корм для поліпшення його засвоюваності та стимуляції росту тварин. Введення антибіотиків домашнім тваринам призводить до забруднення харчових продуктів тваринного походження (молоко і молочні продукти, м'ясо домашніх тварин і продукти їх переробки, яйце і яєчні продукти). Ці сполуки, потрапляючи з продуктами харчування, впливають на мікроорганізми товстого кишечника і

сприяють розвитку у людини дисбактеріозу, а також звикання патогенних мікроорганізмів до цих антибіотиків.

Антибіотики застосовують при лікуванні інфекційних захворювань риби. У інфекційній патології риб в аквакультурі основне місце займають бактеріальні хвороби. Протягом тривалого часу антибактеріальні препарати (антибіотики, нітрофурани, сульфаніламід) були практично єдиними засобами боротьби з захворюваннями риб. Було встановлено, що застосування антибіотиків негативно впливає на клітинний та гуморальний імунітет риб.

Широке безконтрольне застосування антибіотиків призвело до різкого зниження їх ефективності, порушення екосистем і мікробіоценозів з усіма витікаючими наслідками.

Антибіотики застосовують при лікуванні інфекційних захворювань бджіл (сульфатіазол, стрептоміцин, тераміцин тощо).

Антибіотики застосовують при лікуванні інфекційних захворювань рослин. Антибіотики добре проникають в тканини рослин через коріння, стебла, листову поверхню, усмоктуються в насіння тощо. Особливо швидко проникають в тканини рослин антибіотики нейтральної і кислої природи (хлорамфенікол, пеніцилін). Пеніцилін при введенні через корінь виявляється в верхніх листках помідор через 30÷40 хв, стрептоміцин – через 2÷3 доби.

Антибіотики застосовують для збільшення терміну зберігання харчових продуктів. Для зберігання смаку, кольору і решти корисних якостей м'яса, антибіотик можна ввести в сонну артерію тварини незадовго до забою. Також допомагає подовжити термін зберігання м'ясних продуктів і обприскування розчином антибіотика уже оброблених тушок тварин. Термін придатності риби і птиці значно збільшується, якщо перед довготривалим перевезенням занурити їх у розчин антибіотика з концентрацією від 5 до 100 мг на літр води, чи в охолоджену морську солону воду, що містить 2 мг антибіотика у літрі. Другий метод зберігання риби та птиці – утримання на льодовій стружці, в якій міститься 1-2 мг/л хлортетрацикліна.

Що стосується молока, то найбільш ефективні для його зберігання тетрациклінові антибіотики, хлорамфенікол, пеніцилін. Так, наприклад, суміш патуліна з хлортетрацикліном запобігає псуванню молока протягом 10 діб. Перед уживанням консервант-антибіотик необхідно нейтралізувати. Необхідно зазначити, що і при зберіганні молока найбільш ефективними виявились тетрациклінові антибіотики, хлорамфенікол, пеніцилін. При подальшому використанні молока необхідно інактивувати доданий антибіотик: пеніцилін – добавкою пеніцилінази, а хлортетрациклін – трьохзаміщеного фосфата натрію; при цьому молоко зберігають протягом кількох годин при 20 °С. За ДСТУ України 3662-97 “Молоко і молочні продукти” регламентуються антибіотики тетрациклінової групи, стрептоміцин (ГДК – 0,01 од/г) и пеніцилін (ГДК – 0,5 од/г).

Використання антибіотиків при зберіганні та транспортуванні молока без охолодження дозволяє подовжити термін придатності до 4 діб при 30 °С.

Можливе використання антибіотиків і при виготовленні овочевих консервів, в цьому випадку часто використовують антибіотики, отримані із вищих рослин (фітонциди).

Результати дослідження показали, що в 200 г консервованого з уживанням антибіотика м'яса міститься приблизно 1/1000 частка добової лікувальної норми препарату. Такі дози є значно нижчими допустимих норм, але все ж таки, вони також можуть вплинути на життєдіяльність людини. Тому видаленню антибіотиків із продуктів харчування перед їх потраплянням до споживача потрібно приділяти максимальну увагу. Крім того, в харчовій промисловості бажано використовувати антибіотики такі, які не застосовуються в лікувальних цілях.

Контрольні питання до розділу 1

1. Надайте загальну характеристику антибіотиків.
2. Історія відкриття антибіотиків.

3. Причини зростання кількості антибіотиків.
4. Класифікація антибіотиків за хімічною структурою.
5. Які групи антибіотиків виділяють за молекулярним механізмом дії?
6. Які групи антибіотиків виділяють за направленістю (спектром) дії?
7. Наведіть галузі застосування антибіотиків.

2. ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ

2.1. Побічна дія антибіотиків на органи та системи людини

Антибіотики – це сучасні препарати, які є незамінними лікарськими засобами при численних захворюваннях. Проте, не дивлячись на їх безумовну користь, вони можуть викликати різні побічні ефекти.

Виникнення побічних реакцій на антибіотики – це складний патофізіологічний процес, у розвитку якого бере участь ціла низка чинників. З одного боку, ризик викликання побічних реакцій визначається властивостями самого антибіотика, а з іншого – реакцією на нього організму хворого. Побічні ефекти під час антибіотикотерапії залежить від багатьох факторів: властивостей самого антибіотика; індивідуальних властивостей макроорганізму; дози лікарського засобу; тривалості лікування; лікарської форми.

Розлади шлунково-кишкового тракту. Зазвичай вони проявляються нудотою, блювотою. Також часто з'являється запор або діарея. Такі симптоми виникають практично відразу після вживання пацієнтом препарату і закінчуються після завершення курсу лікування. Щоб вдалося уникнути цих неприємних наслідків, антибіотик, виготовлений у вигляді таблеток або капсул, можна замінити ін'єкціями. Звичайно ж, дати таку вказівку може тільки лікар. Крім цього, поліпшити самопочуття людини можна шляхом

прийому антибіотиків на заповнений шлунок. Це пов'язано з тим, що їжа захищає слизову оболонку від контакту з лікарським засобом.

Алергічні реакції. Наприклад, це може бути висип на шкірі або свербіж, набряк Квінке, кропив'янка і навіть небезпечний анафілактичний шок. В кожному окремому випадку важливо в найближчому часі звернутися за допомогою до лікаря, щоб він змінив призначений раніше препарат.

Дисбактеріоз кишківника. Як відомо, антибіотики знищують і патогенні, і корисні мікроби. Внаслідок цього склад мікрофлори кишківника суттєво порушується, що може проявлятися запорами, діареєю через кілька перших днів після початку прийому антибіотиків. Вони можуть навіть не пройти при завершенні лікування. Тому важливо паралельно приймати такі препарати, які нормалізують мікрофлору кишківника.

Проблеми з печінкою, нирками, а також ураження нервової системи. У таких випадках може піднятися висока температура. Колір шкіри може стати жовтуватим. Змінюється також колір калу і сечі. На те, що уражена нервова система, можуть вказувати біль в голові, а також запаморочення. У більш складних випадках з'являються проблеми із зором, слухом і навіть з координацією.

Оскільки антибіотики змінюють бактеріальний склад організму, то людина стає **вразливою до грибкових інфекцій**, наприклад, починають активно рости гриби *Candida* і інфекції з'являються у роті, на шкірі, на слизових оболонках, під нігтями.

Найбільш важкими побічними ефектами, що проявляються після прийому антибіотиків, є **гематологічні порушення**. Може виникнути навіть гемолітична анемія. Також можливі головні болі, які тривають короткий проміжок часу. Деякі антибіотики впливають на реакцію шкіри на ультрафіолетове світло. Збільшується ризик виникнення сонячних опіків, утворення пухирів і подальшого пошкодження клітин шкіри, особливо при прийомі тетрациклінів та фторхінолонів. Одночасний прийом антибіотиків з препаратами, які розріджують кров, антацидами, антигістамінними, протизапальними, болезаспокійливими, сечогінними, протигрибковими, стероїдами,

лікарськими засобами від діабету, мігрені, м'язовими релаксантами, антидепресантами призводить до зміни дії як антибіотика, так і іншої біологічно-активної речовини. Комбінація метронідазолу, тинідазолу, сульфаметоксазолу з алкоголем викликає головний біль, тахікардію, нудоту і блювоту. Тетрацикліни можуть призводити до появи плям та зміни кольору зубів у дітей. Деякі антибіотики викликають пошкодження сухожилів, що зв'язують м'язи з кісткою. Використання фторхінолону призводить до диплопії (двоїння в очах). Фторхінолони поряд з пеніциліном та іншими лікарськими засобами можуть спровокувати напади депресії і тривоги. Антибіотики змінюють склад мікробіома організму, що може вплинути на неврологічні шляхи, обмін речовин і імунітет, а значить – психічне здоров'я людини.

Стійкість до антибіотиків (антибіотикорезистентність) можна вважати одним із найбільш серйозних ризиків для життя людини з часів їх відкриття та початку застосування.

Деякі антибіотики володіють спектром неврологічних симптомів, серед яких відзначають: розлади сну, сплутаність свідомості, марення, судоми, непередбачувані зміни настрою, психози і галюцинації. Тип і частота змін психічного стану варіюються в залежності від класу застосовуваних протимікробних засобів, а ризик розвитку неврологічних симптомів збільшується в міру зростання дози. Наприклад, фторхінолони, цефалоспорини і макроліди найчастіше впливають на психічний статус пацієнтів. Причому рівень загрози варіюється для різних груп пацієнтів – від окремих симптомів приблизно у 15 % пацієнтів, що приймають цефепим, до понад 50 % пацієнтів літнього віку, котрі отримують високі дози кларитроміцину. Точні механізми, за допомогою яких протимікробні засоби провокують зміни психічного стану, поки не встановлені. Вважається, що вони здатні впливати на центральну нервову систему і напряду, і опосередковано. Наприклад, деякі антибіотики (зокрема фторхінолони, цефалоспорини, пеніциліни) змінюють активність нейротрансмітерів, таких як гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Негативні наслідки можуть

посилюватися при взаємодії з іншими ліками. Найбільш поширені неврологічні побічні ефекти антибіотиків приведені в табл. 1.

Таблиця 1

Найбільш поширені неврологічні побічні ефекти антибіотиків

Антибіотик	Поширені побічні ефекти з боку ЦНС	Чинники, що підвищують ризик розвитку нейротоксичності
Фторхінолони	Гострий психоз, сплутаність свідомості, марення, галюцинації, манія	Літній вік
Цефалоспорини (найбільш небезпечні цефепим, цефтазидим, цефазолін)	Марення, сплутаність свідомості, судоми	Вік, уже існуючий неврологічний діагноз, ниркова недостатність
Пеніциліни (особливо піперацилін-тазобактам)	Відхилення в поведінці, сплутаність свідомості, марення, дезорієнтація в просторі, галюцинації, судоми	Вік, уже існуючий неврологічний діагноз, ниркова недостатність
Карбапенеми (найбільш небезпечні іміпенем, ертапенем)	Погіршення когнітивних функцій, марення, галюцинації, психотичний синдром (психомоторне збудження), судоми	Вік, уже існуючий неврологічний діагноз, ниркова недостатність
Макроліди (найбільш небезпечні кларитроміцин й еритроміцин)	Гострий психоз, марення, манія	Вік, прийом індукторів цитохрому P450
Сульфаніламід	Гострий психоз, асептичний менінгіт, галюцинації	Вік, ВІЛ-інфекція, високі дози, ниркова недостатність
Метронідазол	Ажитація, змінений психічний стан, енцефалопатія, порушення координації, периферична невропатія, психоз, судоми, а також ототоксичність	Прийом інших ліків, зокрема, використання в поєднанні з дисульфірамом

Найбільш часті небажані ефекти спостерігаються при прийомі наступних антибіотиків:

- Пеніциліни – алергічні реакції (анафілактичний шок), реакція Яриша Герксгеймера.
- Цефалоспорини – алергічна реакція (анафілактичний шок), гематологічна реакція (анемія, лейкопенія), розлади функції печінки (гіпопротромбінемія, підвищення активності трансаміназ), нефротоксичність.
- Аміноглікозиди – ототоксичність (порушення функції вестибулярного і кохлеарного апаратів), нефротоксичність, нервово-м'язова блокада. Фторхінолони – гематологічні реакції (цитопенія, гемолітична анемія), гематотоксичність, збудження ЦНС (підвищення судомного порогу), диспепсичні розлади, порушення електричної активності серця.
- Лінкозаміди – диспепсії, псевдомембранозний коліт, гепатотоксичність, нефротоксичність, холестатична жовтяниця.
- Поліміксини – нефротоксичність, нейротоксичність, нервово-м'язова блокада, тромбоцитопенія, гіпокальціємія, гіпокаліємія.
- Глікопептиди (ванкоміцин) – алергічні реакції, панцитопенія, ототоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, флебіти, тромбофлебіти.
- Хлорамфенікол (левоміцетин) – гематотоксичність (агранулоцитоз, апластична анемія тощо), нейротоксичність (можливе ураження зорового нерва).
- Рифампіцин – гепатотоксичність, гематотоксичність (гемолітична анемія, тромбоцитопенія).
- Тетрацикліни – гепатотоксичність, нефротоксичність, диспепсичні розлади (дисбактеріоз), гематологічні зміни і вазопатія у дітей до 8-річного віку.
- Макроліди – диспепсії, гепатотоксичність порушення електричної активності серця.

При прийомі фторхінолонів і тетрациклінів може проявлятися такий небажаний ефект як фоточутливість, що проявляється швидким розвитком засмаги, потемнінням відкритих ділянок шкіри, вираженими сонячними опіками.

Як побічний ефект під час лікування за допомогою карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів досить часто розвивається гіпернатріємія, що пов'язано з високим вмістом натрію в ін'єкційних формах цих препаратів.

При вживанні антибіотиків у великих дозах і протягом тривалого часу різко пригнічується розвиток гуморальної імунної відповіді (зниження рівня IgA, IgM, IgG), є небезпека повторного захворювання (реінфекції), переходу інфекції в хронічну форму і рецидивів захворювання.

2.2. Антибіотикорезистентність

Антибіотикорезистентність – здатність мікроорганізмів виживати і розмножуватись, незважаючи на присутність антибіотиків.

Інфекційні хвороби, які спричинюють резистентні бактерії, важко, а інколи неможливо вилікувати. Стійкість до антибіотиків та поява мультирезистентних бактеріальних штамів є проблемою глобального значення, яка спричиняє серйозні загрози людству.

Причини стійкості до антибіотиків:

- надмірне використання антибіотиків;
- недотримання курсу лікування;
- надмірне використання антибіотиків у тваринництві;
- самолікування;
- відсутність нових антибіотиків.

До найбільш антибіотикостійких мікроорганізмів відносяться *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *M. tuberculosis* та інші.

Для визначення чутливості бактерій до антибіотиків (антибіотикограма) зазвичай застосовують:

1. *Методи серійних розведень* – базуються на прямому визначенні мінімальної подавляючої концентрації препарату, що характеризує мікробіологічну активність. Певні концентрації антибіотика вносять у поживне середовище, яке потім засівають культурою досліджуваного мікроорганізму і після інкубації оцінюють наявність або відсутність видимого росту.
2. *Методи дифузії в агарі* – у якості носія антибактеріального препарату використовують паперовий диск. Результати враховують через добу по наявності або відсутності росту мікробів навколо дисків. Результатом дослідження є віднесення мікроорганізму до однієї з категорій чутливості (чутливий, помірно стійкий або резистентний).
3. *Молекулярно-генетичні методи* (полімеразна ланцюгова реакція) дозволяють досліджувати геном мікробів і виявити в ньому гени, що є маркерами резистентності.

Для зменшення виникнення побічних реакцій та резистентності слід дотримуватись правил антибіотикотерапії:

- застосовувати антибіотики строго за показанням;
- обережно використовувати їх із профілактичною метою;
- через 10-15 днів антибіотикотерапії робити заміну антибіотика однієї групи на антибіотик іншої групи;
- лікування відповідно до чутливості бактерій до даного препарату;
- по можливості використовувати АБ вузького спектра дії;
- застосовувати пробіотики та пребіотики.

2.3. Загальна хіміко-фармакологічна характеристика аміноглікозидів

Багато груп антибіотиків, зокрема, аміноглікозиди мають побічну дію, але відмовитися від застосування цих препаратів буває

складно. Для лікування пневмоній, туберкульозу, гайморитів і внутрішньолікарняних інфекцій застосовують:

- стрептоміцин, канаміцин, неоміцин;
- еритроміцин, гентаміцин, сизоміцин, тобраміцин, нетилміцин, рифампіцин, флориміцин;
- амікацин, ристоміцин;
- ізепаміцин, азитроміцин.

Найтоксичніші — неоміцин, гентаміцин і амікацин, найменш токсичний - еритроміцин.

Аміноглікозиди є одним з ранніх класів антибіотиків. Перший аміноглікозид – стрептоміцин був отриманий в 1944 р. Нині виділяють три покоління аміноглікозидів (табл. 2). Основне клінічне значення аміноглікозиди мають при лікуванні нозокоміальних інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними збудниками, а також інфекційного ендокардиту.

Таблиця 2

Класифікація аміноглікозидів

I покоління	II покоління	III покоління
Стрептоміцин Неоміцин Канаміцин	Гентаміцин Тобраміцин Нетилміцин	Амікацин Сизоміцин

Від I-го покоління до III-го збільшується сила антибактеріального впливу на грамнегативну флору та зменшується вірогідність нефротоксичного ефекту.

Аміноглікозиди мають потенційну нефротоксичність, ототоксичність і можуть викликати нервово-м'язову блокаду. Проте облік чинників ризику, одноразове введення усієї добової дози, короткі курси терапії можуть зменшити міру прояву негативних реакцій. Аміноглікозиди виявляють бактерицидну дію, яка пов'язана з порушенням синтезу білка рибосомами. Міра антибактеріальної активності аміноглікозидів залежить від їх максимальної (пікової) концентрації в сироватці крові. При спільному використанні з пеніцилінами або цефалоспоринами спостерігається синергізм

відносно деяких грамнегативних і грампозитивних аеробних мікроорганізмів. Аміноглікозиди розподіляються в позаклітинній рідині, включаючи сироватку крові, ексудат абсцесів, асцитичну, перикардіальну, плевральну, синовіальну, лімфатичну і перитонеальну рідини. Здатні створювати високі концентрації в органах із значним кровопостачанням: печінці, легенях, нирках (де вони накопичуються в корковій речовині). Низькі концентрації накопичуються в мокротинні, бронхіальному секреті, жовчі, грудному молоці. Аміноглікозиди не метаболізуються, виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації в незміненому вигляді, створюючи високі концентрації в сечі. Аміноглікозиди уражають нирки (нефротоксичний ефект), призводять до порушення координації рухів, нестійкості ходи, запаморочення; пригнічення дихання аж до повного паралічу дихальних м'язів; головний біль, загальна слабкість, сонливість, сіпання м'язів, парестезії, судоми. Ризик появи проблем зі слухом збільшується, якщо аміноглікозид приймається більш як 10 днів, при одночасному прийомі 2-х і більше препаратів, а також при поєднанні з сечогінними.

Аміноглікозиди проникають крізь плаценту, тим самим підвищуючи ризик народження дитини з глухотою. Також вони проникають в кров через шкіру, тому навіть у формі мазей мають ототоксичний вплив.

Аміноглікозиди належать до бактерицидних антибіотиків широкого спектру дії. Механізм їх антибактеріального впливу пов'язаний з необоротним зв'язуванням з 30S субодиницями рибосом, що призводить до дефектів зчитування коду і-РНК та включення незвичних амінокислот в пептидний ланцюг. Препарати впливають на аеробних грамнегативних та деяких грампозитивних збудників. Аміноглікозиди не активні у відношенні "атипових" мікроорганізмів, грибів, вірусів та переважної більшості анаеробних бактерій.

Стійкість до аміноглікозидів у клінічних штамів мікроорганізмів частково перехресна. Резистентність до аміноглікозидів у мікроорганізмів обумовлена здатністю продукувати специфічні

ферменти (аміноглікозидацетилтрансферази, N–фосфаттрансферази, O–нуклеотидтрансферази), які інактивують ці антибіотики.

Фармакокінетичні особливості аміноглікозидів наведені в табл. 3. Всі препарати цієї групи мають короткий період напіввиведення, вони переважно не піддаються метаболізму та виводяться з сечею в активному стані. Така особливість фармакокінетики зумовлює високу вірогідність нефротоксичного ефекту та здатність до кумуляції при порушенні функції нирок.

Таблиця 3

Фармакокінетичні параметри аміноглікозидів

Препарати	T _½ (год.)	Зв'язок з білком (%)	Нирковий кліренс (мл/хв.)	Виведення з сечею (%)
Стрептоміцин	2-3	25-35	70	60
Канаміцин	2-2,5		75-84	50-80
Гентаміцин	1,7-2,3	25-30	47-119	59-100
Тобраміцин	2-2,5	0	37-57	90
Амікацин	2-3	4-11	79-100	65-94
Нетилміцин	1,5-2,7		80-87	45-90

Дозовий режим (табл. 4) при застосуванні аміноглікозидів необхідно обов'язково коригувати хворим із ступенем проявів ниркової недостатності. Корекцію дози проводять з урахуванням кліренсу креатиніну або рівня креатиніну крові.

При застосуванні аміноглікозидів в складі комбінованої терапії слід брати до уваги можливість фізико-хімічної взаємодії (табл. 5). Особливо необхідно враховувати неможливість змішування в одному шприці аміноглікозидів з будь-якими іншими антибіотиками. Вірогідність нефротоксичної дії підвищується при одночасному застосуванні з нефротоксичними препаратами інших лікарських груп.

Таблиця 4

Дозовий режим при застосуванні аміноглікозидів у дорослих

Препарат	Спосіб введення	Разова доза	Максимальна добова доза	Кратність введення	Особливості застосування
Стрептоміцин	в/м	0,5-1 г	2 г	3-4	При лікуванні туберкульозу застосовують 1 раз на добу
Канаміцин	в/м	0,5 г	2 г	2-3	
Гентаміцин	в/м	0,8 мг/кг	5 мг/кг	3-4	Корекція дози при порушенні функції нирок
Тобраміцин	в/м, в/в	0,6-1 мг/кг	5 мг/кг	3	Корекція дози при порушенні функції нирок
Амікацин	в/м, в/в	7-5 мг/кг	1,5 г	2	Корекція дози при порушенні функції нирок
Нетилміцин	в/м, в/в	2-3 мг/кг	7,5 мг/кг	2-3	

Ускладнення терапії мають загальний характер. Найбільш вірогідними є ото- та нефротоксичність препаратів. Ототоксичність пов'язана з загибеллю закінчень слухового нерва, вона є необоротною і може проявлятися у вигляді кохлеарного або вестибулярного варіантів. Нефротоксичність зумовлена некрозом епітеліальних клітин ниркових канальців. Першими ознаками її є поліурія, потім з'являються білок в сечі та зростання рівня креатиніну крові. З метою своєчасного виявлення цих ускладнень терапії є необхідним запис аудіограми кожні 10 діб та контроль функції нирок.

Таблиця 5

Взаємодія аміноглікозидів з іншими лікарськими засобами

Препарати	Несумісні комбінації
Гентаміцин	Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами; не призначати одночасно з ото- та нефротоксичними препаратами. Препарати, що блокують нервово-м'язову передачу, підвищують токсичність гентаміцину

Препарати	Несумісні комбінації
Тобраміцин	Не призначати одночасно з іншими ото- та нефротоксичними препаратами. Токсичність особливо підвищують петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота). Гальмування нервово-м'язової передачі підсилюється при одночасному застосуванні з міорелаксантами, загальними анестетиками, поліміксином, масивній трансфузії. Тобраміцин може підсилювати пригнічення дихального центра наркотичними анальгетиками
Амікацин	Несумісний в розчині з пеніцилінами, цефалоспоринами, алефотерицином, гідрохлортіазидом, еритроміцином, гепарином, нітрофурантоїном, тетрациклінами, вітамінами групи В, вітаміном С, калія хлоридом. Ото- та нефротоксичні препарати підвищують токсичність амікацину. Ефір та блокатори нейром'язової передачі при одночасному застосуванні з амікацином викликають пригнічення дихання
Нетилміцин	Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. Ото- та нефротоксичні препарати підсилюють токсичність нетилміцину. Не застосовувати одночасно з курареподібними засобами

Спектр активності, швидка бактерицидна активність та сприятливі хімічні та фармакокінетичні властивості аміноглікозидів роблять їх клінічно корисним класом препаратів. Аміноглікозиди використовуються як окремі засоби, так і в поєднанні з іншими антибіотиками як в емпіричній, так і в остаточній терапії для широкого спектру показань.

У пацієнтів з серйозними інфекціями, спричиненими грамнегативними збудниками, отримання комбінованої емпіричної терапії, що містить принаймні один антимікробний засіб, до якого патоген сприйнятливий, призводить до зниження смертності та поліпшення результатів. Аміноглікозиди часто поєднують з β -lakтамами для емпіричного лікування важкого сепсису та деяких внутрішньолікарняних інфекцій у пацієнтів з високим ризиком смертності або коли є занепокоєння, що збудник може бути стійким до засобів, що частіше використовуються.

Останнім часом аміноглікозиди дедалі частіше стають важливими компонентами терапії для пацієнтів, інфікованих

мультирезистентними мікроорганізмами, такими як стійкі до карбапенему ентеробактерії. В даний час новий аміноглікозид плазоміцин зараз перебуває на стадії дослідження для лікування серйозних інфекцій, спричинених ними.

Аміноглікозиди також є важливим компонентом комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу та деяких нетуберкульозних мікобактеріальних інфекцій. Кожен із цих засобів має потужну бактерицидну активність проти *M. tuberculosis*.

Аміноглікозиди залишаються найкращою терапією деяких зоонозних інфекцій, таких як чума та туляремія. Незважаючи на те, що стрептоміцин традиційно є агентом вибору для цих типів інфекцій, гентаміцин зараз широко використовується через більшу доступність цього агента.

Показано, що інгаляційна терапія тобраміцином у хворих на муковісцидоз з хронічною легеневою інфекцією, спричиненою *P. aeruginosa*, покращує дихальну функцію, зменшує кількість госпіталізацій, зменшує системне застосування антибіотиків та сприяє значному збільшенню виживаності пацієнтів.

В даний час інгаляційні аміноглікозиди, окремо або як частина комбінованої терапії, перебувають на стадії оцінки в якості допоміжних засобів для лікування додаткових типів респіраторних інфекцій, включаючи хронічні інфекції легенів, пов'язані з бронхоектатичними захворюваннями та рефрактерними інфекціями легенів. Через низьку оральну біодоступність аміноглікозиди є ключовим елементом режимів деколонізації / знезараження ротоглотки або кишечника. Метою цих режимів знезараження є викорінення потенційних збудників хвороб із ротоглотки та травного тракту пацієнтів із ризиком внутрішньолікарняних або післяопераційних інфекцій. Селективна дигестивна дезактивація складається з введення в ротоглотку та шлунок невсмоктуваних антибіотиків, що не мають анаеробної активності (часто поліміксину, аміноглікозиду та амфотерицину), а також короткий курс системної антибіотикотерапії. Селективна дезінфекція ротоглотки передбачає застосування невсмоктуваних антибіотиків лише у ротоглотці.

Більшість небажаних ефектів аміноглікозидів є дозозалежними, а багато з них є оборотними; вони найтісніше пов'язані з високими концентраціями препарату або загальною експозицією препарату.

2.4. Побічна дія аміноглікозидів на органи і системи

Серцево-судинна система. Рідко спостерігається анафілактичний шок, інші побічні реакції з боку серцево-судинної системи недостатньо документовані.

Дихальна система. Реакції підвищеної чутливості можуть перебігати внаслідок нервово-м'язової блокади.

Нервова система. Ототоксичність є клінічно найбільш важливою побічною дією препаратів цієї групи. Її прояву сприяють: порушення функції нирок; рівень в крові, що перевищує терапевтичний діапазон концентрації; тривале застосування (> 2-3 тижні); попереднє застосування інших аміноглікозидів; попереднє або комбіноване призначення потужних діуретиків; дегідратація; похилий вік.

Ототоксичність антибіотиків аміноглікозидної структури приводить до втрати слуху. Спочатку клінічні прояви проявляються дзвоном у вухах (цей симптом спостерігається не в усіх випадках). При аудіометричному обстеженні виявляється зниження сприйняття високих тонів (> 4000 Гц). Спочатку хворі помічають зниження сприйняття розмовної мови. Часто ототоксичні зміни мають зворотний характер, але як правило, залишкові явища стійкі, а іноді навіть втрата слуху залишається незворотною.

Ототоксичність канаміцина та амікацина більша, ніж гентаміцина або тобраміцина, однак клінічних даних для абсолютно точної диференціації препаратів щодо їх ототоксичності на теперішній час недостатньо. За ступенем впливу на вестибулярну функцію аміноглікозидні лікарські засоби можна розташувати за активністю проявів наступним чином: канаміцин → стрептоміцин → сисоміцин → гентаміцин → тобраміцин. За впливом на функцію органу слуху

найбільш токсичні канаміцин, амікацин, сизоміцин, дещо менш токсичні гентаміцин і тобраміцин.

Нервово-м'язова блокада. Аміноглікозидам властива курареподібна дія. Вони викликають міорелаксацію, яку можна усунути за допомогою препаратів кальцію і прозерину. У випадку загальної анестезії при застосуванні недеполяризуючих міорелаксантів (d-тубокурарін, сукцинілхолін), аміноглікозиди можуть поглиблювати порушення нервово-м'язової провідності.

Міорелаксація при лікуванні цими антибіотиками має клінічне значення у хворих з респіраторним ацидозом, при міастенії та при інших захворюваннях, зумовлених змінами нервово-м'язових синапсів. Призначення аміноглікозидів шляхом введення в серозні порожнини підвищує ризик виникнення ефекту релаксації. Найбільш токсичний в цьому відношенні неоміцин, при використанні якого описані тяжкі порушення дихання і навіть смерть. Препарати, які призначаються у невеликих дозах (гентаміцин, тобраміцин), рідко викликають тяжкі порушення функції нервово-м'язових синапсів, які можуть бути усунені призначенням прозерину.

Сечовидільна система. Аміноглікозидні антибіотики можуть викликати гострий тубулярний некроз або повільноперебігаючу неолігуричну ниркову недостатність. Відомо, що препарати цієї групи акумулюються в корковому та мозковому шарах нирок і екскретуються іноді до 11 діб після відміни препарату. При призначенні інших нефротоксичних препаратів у сечі з'являються ниркові ферменти (лужна фосфатаза, лейцинамінопептидаза та аланінамінопептидаза). За показаннями концентрації аміноглікозидів в крові буває важко визначити ризик нефротоксичності у даного пацієнта, так як підвищення концентрації препарату в крові може відбивати вже існуючу патологію нирок. Крім того, нефротоксичність препаратів спостерігається не тільки, коли у крові містяться надтерапевтичні концентрації, але і при концентраціях, які відповідають рівню терапевтичної концентрації препарату в крові. Хоча накопичення антибіотиків аміноглікозидів відіграє головну роль у пошкодженні ниркової тканини, необхідно врахувати наявність

ендотоксемії, інфекційних захворювань, шоку, дегідратації та порушень електролітного балансу тощо.

В клінічних умовах на основі визначення кореляції нефротоксичності та екскреції аланінамінопептидази встановлено, що відповідно ступеню зниження екскреції аланінамінопептидази найбільш нефротоксичним є амікацин, потім – гентаміцин, далі – тобраміцин. Нефротоксичність може виникати через тиждень та більше від початку лікування. Після відміни препарату концентрація креатиніну може підвищуватись протягом 9 діб. Однак ці прояви, як правило, зворотні.

Шкіра. У зв'язку з тим, що існує підвищена перехресна чутливість до аміноглікозидів, то місцево не рекомендується застосовувати навіть неоміцин і стрептоміцин, які в клініці використовуються рідко.

Таблиця 6

Ускладнення терапії при застосуванні аміноглікозидів

Препарат	Побічна дія
Гентаміцин Тобраміцин Амікацин Нетилміцин Стрептоміцин	Ототоксична дія (шум у вухах, зниження гостроти слуха в ділянці високих тонів, глухість), вестибулопатії (запаморочення, ністагм, синдром Мін'єра), оборотна нефротоксична дія (ураження клубочків та канальцевий некроз з протеїнурією, лейкоцитурією, мікрогематурією, транзиторне підвищення концентрації сечовини та креатиніну в сироватці крові). Можливі периферичні нейропатії, парестезії, м'язові фібриляції та судоми, алергічні реакції (свербіж, еозинофілія, лихоманка, артралгії, ангіоневротичний набряк, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенічна пурпура, анемія), суперінфекція, нудота, блювання, алопеція, гіперсалівація, пневмофіброз, артеріальна гіпо- або гіпертензія, біль в місці введення. Може розвинути нервово-м'язова блокада та параліч дихального центру. Можливі підвищення вмісту у крові глюкози, ЛФ, АсАТ, АлАТ, білірубину, калію

В табл. 6 приведені ускладнення терапії при застосуванні аміноглікозидів (побічні дії).

2.5. Вторинні реакції аміноглікозидів

Резистентність бактерій. Механізми розвитку резистентності до аміноглікозидів в теперішній час розглядаються таким чином:

1. Мікроорганізми стають здатними виробляти ферменти, які інактивують аміноглікозиди аденіліюванням, ацетилюванням або фосфорюванням. Це основний тип резистентності серед грамнегативних бактерій кишкової групи, який контролюється плазмідами, і має велике клінічне та епідеміологічне значення;
2. Можуть виникати зміни на поверхні бактеріальної клітини, через яку здійснюється доступ або транспорт аміноглікозида в цитоплазму. Такі зміни регулюються хромосомами;
3. Рецепторний блок 30S-субодиниці рибосоми може бути відсутній або змінюватись внаслідок хромосомної мутації.

Анаеробні мікроорганізми (анаеробна клостридіальна інфекція – «газова гангрена») стійкі до аміноглікозидів. Тому при лікуванні призначають лінкозаміди (кліндаміцин, лінкоміцин) разом із аміноглікозидами (гентаміцин, амікацин) та інші антибіотики.

Вплив на плід. Аміноглікозиди проникають через плацентарний бар'єр. Стрептоміцин та дигідрострептоміцин можуть викликати важкі ураження органу слуху у плода. Для гентаміцина та тобраміцина така побічна дія не доведена, але теоретично вірогідна.

Передозування. При передозуванні аміноглікозидів найбільш ефективною процедурою є застосування гемодіалізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При сумісному застосуванні аміноглікозидних антибіотиків з цефалоспоринами суттєво зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності.

Серед лікарських засобів, які посилюють нефротоксичність аміноглікозидів, найбільшу небезпеку представляють фуросемід та етакринова кислота.

Антибіотики аміноглікозидної структури не рекомендують застосовувати одночасно з карбеніциліном в інфузійних розчинах в зв'язку з втратою антибактеріальних властивостей.

Контрольні питання до розділу 2

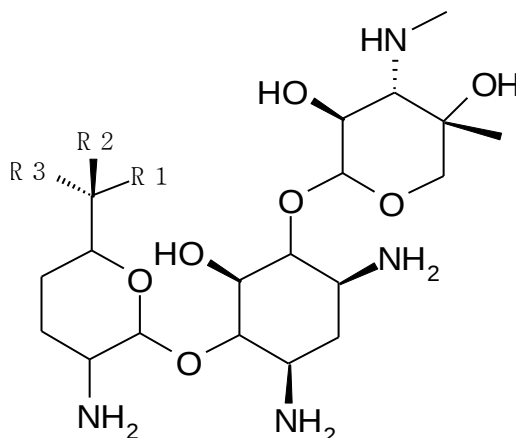
1. Від яких факторів залежать побічні ефекти під час антибіотикотерапії?
2. На які органи та системи організму людини спрямована побічна дія антибіотиків?
3. Які найбільш поширені неврологічні побічні ефекти антибіотиків?
4. Поняття «антибіотикорезистентність». Причини стійкості до антибіотиків.
5. Надайте загальну хіміко-фармакологічну характеристику аміноглікозидів.
6. Класифікація аміноглікозидів.
7. Наведіть приклади взаємодії аміноглікозидів з іншими лікарськими засобами.
8. Яка можлива побічна дія аміноглікозидів з боку органів і систем?
9. Які можливі ускладнення терапії при застосуванні аміноглікозидів?
10. Які вторинні реакції аміноглікозидів?

3. ГЕНТАМІЦИН – АНТИБІОТИК ГРУПИ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Гентаміцин є бактерицидним антибіотиком з групи аміноглікозидів. Він гальмує синтез білків у бактеріальній клітині шляхом зв'язування з субодинамиами рибосом. Основне значення має активне проникнення гентаміцину через стінку клітини бактерії. Гентаміцин активний відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Показання: Лікування інфекцій сечовивідних шляхів, дихальних шляхів, вторинні інфекції при опіках, травмах та хірургічних втручаннях.

Гентаміцину сульфат являє собою суміш антибіотиків гентаміцинів (табл.7):



Таблиця 7

Суміш антибіотиків гентаміцинів

	R₁	R₂	R₃
C ₁	CH ₃	NH CH ₃	H
C _{1a}	CH ₃	NH ₂	H
C ₂	H	NH ₂	H
C _{2a}	H	NH ₂	CH ₃

Хімічна (брутто) формула – C₁₉₋₂₁H₃₉₋₄₃N₅O₇ · 2.5 H₂SO₄ ; молярна маса – 694.75 - 723.75 г/моль; рН (4 % водн. розчину) – 3,5-5,5.

В медицині використовують розчин гентаміцину у вигляді сульфату. Це прозорий, безбарвний чи злегка жовтуватого кольору розчин, практично без механічних домішок; склад: 1 мл розчину містить 40 мг гентаміцину у вигляді сульфату; 2 мл розчину містять 80 мг гентаміцину у вигляді сульфату; допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, динатрію едетат, натрію метабісульфіт, вода для ін'єкцій.

Гентаміцин є одним з найбільш часто призначуваних антибіотиків групи аміноглікозидів. Зазначені обставини вимагають здійснення більш жорсткого контролю за безпечністю гентаміцину при його застосуванні в медичній практиці.

3.1. Особливості побічної дії гентаміцину

Нервова система. Гентаміцин більш токсичний по відношенню до вушного лабіринта, реєструється деструкція волоскових клітин при тривалому впливі високих доз препарату (> 10 мкг/мл). Ототоксичність гентаміцина спостерігали навіть при використанні препарату зовнішньо – на обпалену поверхню. Оскільки в останні роки у світі антибіотики аміноглікозиди використовують більш обачно, випадки ототоксичності не перевищують 1 %. Ступінь ризику ототоксичності у новонароджених та дітей раннього віку і хворих старше 60 років вище, ніж інших вікових групах.

Чутливість до гентаміцину є індивідуальною, гіперчутливість зустрічається рідко. Визначення концентрації препарату в крові суттєво не допомагає при прогнозуванні ступеню ризику. При лікуванні препаратом клінічно важливіше регулярно контролювати функцію органу слуху (аудіометричні дослідження необхідно проводити у хворих, які отримують препарат більше 7-10 днів), оскільки з боку вестибулярної функції при призначенні препарату важкохворим дуже важко виявити появу побічної дії. Якщо порушення вестибулярного апарату виявляють рано, то в 50 % випадків вони можуть бути зворотними.

Застосування гентаміцину для лікування запалення середнього вуха, навіть при збереженій барабанній перетинці, є ризикованим.

Нервово-м'язова блокада розвивається рідко і тільки при наявності додаткових факторів ризику. При її розвитку застосовують як антидоти глюконат кальцію або неостігмін.

Кров. Дуже рідко розвивається гранулоцитопенія та тромбоцитопенія.

Печінка. Рідко при лікуванні гентаміцином в сироватці крові підвищується концентрація трансаміназ.

Сечовидільна система. При нирковій недостатності слід корегувати дози або інтервали між введенням препарату відповідно до зниження кліренса креатиніну.

Нефротоксичність гентаміцину може перебігати в двох формах:

- 1) У 5-10 % хворих, які отримують гентаміцин в повній терапевтичній дозі протягом 2 тижнів, поступово зростає кліренс креатиніну. Після відміни препарату екскреторна функція нирок швидко відновлюється.
- 2) Рідко розвивається гостра ниркова недостатність внаслідок тубулярного некрозу, який супроводжується олігурією, що настає після діуретичної фази. Як правило, ця патологія відмічається у хворих, які мають провокаційні фактори, такі як захворювання нирок, вивільнення токсинів при інфекційних захворюваннях, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, або які отримують інші нефротоксичні засоби.

Частота уражень першого типу корелює з величиною добової дози та концентрацією препарату в крові; вона не залежить від загальної дози препарату на курс лікування, але концентрацію 12 мкг/мл в сироватці крові не слід перевищувати.

Випадки токсичності гентаміцину почали знижуватись, коли його почали призначати під контролем концентрації препарату в сироватці крові. Дози, які забезпечують в сироватці крові пік концентрації 6-10 мкг/мл, достатні для антибактеріального ефекту і не викликають нефротоксичної дії.

Алергічні реакції. Відома контактна сенсибілізація до гентаміцину при інфекційних захворюваннях шкіри. При парентеральному застосуванні гентаміцину підвищена чутливість розвивається рідко. При алергії на канаміцин ризик розвитку реакції підвищеної чутливості до гентаміцину дуже високий. Але взагалі частота алергічних реакцій обґрунтована недостатньо.

Особливі випадки застосування гентаміцину. Застосування гентаміцину для стерилізації кишківника практикується рідко, хоча в цьому відношенні він також ефективний. Слід мати на увазі, що при запаленні слизової оболонки кишківника вона може всмоктувати до 10 % від прийнятої дози препарату.

В реанімаційних відділеннях при проведенні трахеотомії хворим іноді використовують ендотрахеальний спосіб введення гентаміцину. Тому при нирковій недостатності вірогідність всмоктування певної кількості препарату через органи дихання слід приймати до уваги.

При вагітності препарат проникає через плацентарний бар'єр і в амніотичній рідині міститься від 1/3 до 2/3 концентрації препарату в крові матері. Останнє може завдати шкоди вестибулярному та слуховому апарату плода. Тому гентаміцин призначають вагітним лише в ситуаціях, коли потенціальна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Достатнє обґрунтування даних про вплив препарату на плід не існує.

Застосування в період лактації. При годуванні дитини грудним молоком та одночасній необхідності призначення матері за показаннями гентаміцину слід приймати рішення або про припинення годування груддю, або відміни лікування з відповідною заміною на інший протимікробний лікарський засіб.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При взаємодії з індометацином підвищується ризик порушення функції нирок у зв'язку з інгібуванням простагландинсинтетази. Ниркова екскреція збільшується при одночасному призначенні з новокаїном, хінідином, циклофосфаном, гангліоблокаторами. Взагалі ризик нефротоксичності збільшується при взаємодії з іншими аміноглікозидними антибіотиками: амфотерицином В,

циклоспорином, кліндаміцином, піперациліном, метоксифураном, фоскарнетом, верапамілом, внутрішньовенними радіоконтрастними засобами, поліглюкіном і цисплатіном.

Ототоксичність збільшується на фоні або при сумісному призначенні етакринової кислоти, фуросеміду, маніту, тіазидів у зв'язку з уповільненням елімінації гентаміцину. Морфін та інші опіати також сприяють затримці елімінації цього антибіотика. Гентаміцин підвищує антимікробний ефект офлоксацину. Підвищує токсичність дігосину та одночасно зменшується вплив на нервово-м'язову передачу. Підвищує ефект пероральних антикоагулянтів. Певні особливості має взаємодія гентаміцину з іншими антибіотиками на реалізацію антибактеріального ефекту. Так, посилення антимікробної дії спостерігається при одночасному застосуванні гентаміцину (при відповідних показаннях) з цефалоспоринами, беталактамними антибіотиками, поліміксинами, амфотерицином В, ванкоміцином, тіенамом. Разом з тим, з макролідними антибіотиками антибактеріальний ефект знищується. Відомі також негативні наслідки фармацевтичної взаємодії: лактамні антибіотики дезактивують гентаміцин *in vitro*.

Контроль за безпекою при застосуванні. Існують принципово прийняті підходи для контролю за безпекою гентаміцину незалежно від показань його медичного застосування: контроль за функцією дихання, аудіо- та вестибулограмою, діурезом, концентрацією препарату в сечі, а також кальцію та магнію у сироватці крові.

Таким чином, у зв'язку з можливим виникненням побічних реакцій слід дотримуватись правил антибіотикотерапії: застосовувати антибіотики суворо за показанням; обережно використовувати їх із профілактичною метою; через 10-15 днів антибіотикотерапії робити заміну антибіотиків однієї групи на антибіотики іншої групи відповідно до чутливості бактерій до даного препарату; по можливості використовувати антибіотики вузького спектра дії; застосовувати пробіотики та пребіотики, а також здійснювати розробку нових антимікробних препаратів та пошук їхніх альтернатив із принципово іншим механізмом дії.

Контрольні питання до розділу 3

1. Яку функцію виконує гентаміцин як антибіотик?
2. Загальна характеристика гентаміцину.
3. Які особливості побічної дії гентаміцину?
4. Яка побічна дія гентаміцину на нервову систему?
5. Яка побічна дія гентаміцину на сечовидільну систему?
6. Приведіть особливі випадки застосування гентаміцину.
7. Які особливості взаємодії гентаміцину з іншими лікарськими засобами?

4. СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ніженковська І. В., Вельчинська О. В., Кучер М. М. Токсикологічна хімія : підручник. К. : ВСВ "Медицина", 2020. 372 с.
2. Лікарська та аналітична токсикологія : метод. рек. до практ. занять для студ. спец. «Фармація». С. В. Баюрка, В. С. Бондар та ін. Х. : НФаУ, 2017. 106 с.
3. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних антимікробних засобів : навчально-методичний посібник для студентів 3-4 курсів медичних факультетів. / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, Н. В. Бухтіярова та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 111 с.
4. Баюрка С. В., Бондар В. С., Мерзлікін С. І. Аналітична токсикологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. Харків : НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 384 с.
5. Фармакологія : підручник для студентів медичних факультетів. / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Козак та ін. Вінниця : Нова книга, 2017. 784 с.
6. Фармакологія з основами патології : підручник. / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев та ін. Запоріжжя, 2017. 526 с.
7. Дроговоз С. М. Лікарська токсикологія : підручник-довідник / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман. Х. : Титул, 2015. 592 с.
8. Дроговоз С. М. Фармакологія на долонях : навч. посіб.-довід. для студ. вищ. мед. фармац. навч. закл. / С. М. Дроговоз, К. Г. Щокіна ; за ред. С. М. Дроговоз. Харків : Плеяда, 2015. 112 с.
9. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту : підруч.-довід. Харків : ХАІ, 2015. 480 с.

Навчальне видання

ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ТОКСИКОЛОГІЇ. АНТИБІОТИКИ. ПОБІЧНА ДІЯ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
до курсів «Фармацевтичні аспекти токсикології»
та «Токсикологічна хімія»
для студентів факультету хімії та фармації

Електронне практичне видання

Укладачі:

Щербакова Тетяна Михайлівна

Гузенко Олена Михайлівна

Мамій Вікторія Андріївна

В авторській редакції

Затвердж. авт. 01.08.2023. Шрифт Times New Roman.
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним
забезпеченням для читання файлів формату PDF.
Обсяг 0,9 МБ. Зам. № 2624.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua