



Національний фармацевтичний університет



Побічна дія антибіотиків на організм людини

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Автори: Бабич Дарина Олександрівна,

Лугова Діана Олегівна, Шаповалова Ольга Вікторівна

Доповідач: Бабич Д.О., Лугова Д.О.

19 листопада 2020 року, м. Харків

Вступ:

В наш час антибактеріальні препарати широко застосовуються в медичній практиці з метою ерадикації збудників інфекційних захворювань та є однією з найбільш часто використовуваних груп лікарських засобів. Моніторингові дані свідчать, що за останні десять років глобальне споживання антибіотиків у медицині зросло на 36%, хоча динаміка споживання по країнах різниться. В Україні споживання антибіотиків знаходиться на більш низькому рівні у порівнянні з іншими країнами Європи. При цьому найбільш часто призначуваними антибіотиками є пеніциліни, і рівень їх використання майже в 2 рази вище, ніж препаратів інших груп. На другому місці знаходяться фторхінолони.

- ▶ **Антибіотики** - це хімічні речовини біологічного походження та їх напівсинтетичні похідні, що вібірково гальмують зростання, розмноження або викликають загибель мікроорганізма.

ОСНОВНІ ОЗНАКИ АНТИБІОТИКІВ:

- ▶ кінцеві продукти обміну, за біологічними властивостями є антиметаболітами
- ▶ мають високу біологічну активність стосовно чутливих до них організмів
- ▶ вибірковість дії. Кожний з них виявляє свою дію лише відносно певних видів, не здійснюючи помітного впливу на інші форми живих істот

Механізм дії антибіотиків:

- ▶ порушення синтезу клітинної стінки бактерій (бета-лактами, глікопептиди)
- ▶ порушення проникненості цитоплазматичної мембрани (поліміксин, ністатин, леворин)
- ▶ порушення синтезу білка на рибосомах (макроліди, тетрацикліни, аміноглікозиди, лінкозаміди)
- ▶ порушення синтезу бактеріальної РНК (рифампіцин), ДНК (фторхінолони), пуринів та піримідинів

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

- ▶ *Бактерицидна дія:* викликає загибель мікроорганізму за рахунок руйнування мембрани та денатурації білків (пеніциліни, цефалоспорини, карбопенени, фторхінолони, аміноглікозиди)
- ▶ *Бактеріостатична дія:* Затримка росту та розмноження бактерій за рахунок порушення синтезу білка в клітині (тетрацикліни, левоміцетини, макроліди, аміноглікозиди)

Вимоги, яким повинен відповідати антимікробний препарат:

- мінімальна органотропність: мінімальна токсична дія на органи, тканини, організм хворого в цілому
- максимальна етіотропність: висока токсична дія на збудника інфекційної хвороби
- етіоспецифічність: здатність препарату діяти вибірково на певний вид збудника

Виникнення побічних явищ

В основному антибіотики - малотоксичні для людини речовини. Проте в процесі лікування здатні оказувати побічні дії на організм хворого.

- ▶ *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.

Викликання побічних явищ під час антибіотикотерапії залежить від багатьох факторів: властивостей самого антибіотика; індивідуальних властивостей макроорганізму; дози лікарського засобу; тривалості лікування; лікарської форми.

Найбільш розповсюджені побічні ефекти після прийому антибіотиків:

- ▶ Алергічні реакції
- ▶ Токсичні реакції
- ▶ Явища пов'язані з хіміотерапевтичною дією антибіотиків:
 - Лікарський дисбактеріоз
 - Ендогенна суперінфекція
 - порушення вітамінного обміну
 - Неповноцінний протиінфекційний імунітет
 - Реакція загострення

Алергічні реакції

- ▶ Можуть виникнути на всі відомі антибіотики. Найчастіше алергічні реакції розвиваються при застосуванні В-лактамних антибіотиків (особливо напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринів I-II поколінь).

Різна ступінь вираженості реакції залежить від:

- Дози і методу введення
- Режиму лікування
- Тривалості застосування

Залежно від часу поділяються на:

1. Негайні (до 30 хв): тяжкі – анафілактичний шок, набряк Квінке, бронхоспазм; помірні – кропив'янка.
2. Швидкі (1-48 год): тяжкі – набряк Квінке, бронхоспазм; помірні – кропив'янка, шкірний свербіж, еритема, риніт.
3. Відтерміновані (> 48 год): найтяжчі – дискразія крові, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєла, сироваткова хвороба; помірні – кропив'янка, еритема, артрит, гемолітична анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, інтерстиційний нефрит, васкуліт, вовчакоподібний синдром, гарячка

Важливість даної побічної дії обумовлює один з критеріїв вибору антибіотика - відсутність в анамнезі відомостей про алергічні реакції на конкретний препарат або групу препаратів

Для визначення гіперчутливості використовують:

1. **Внутрішньошкірну пробу** - розчин АБ вводять під шкіру на передпліччі в об'ємі 0,1мл. Результат враховують через 20 хв за діаметром зони еритеми (папули) у місці введення. Реакція позитивна, якщо розмір папули більше 1см
2. **Під'язиковий метод** - під язик кладуть 1/8 таблетки. Результат вважається позитивним, якщо через 20 хв спостерігаються алергічні прояви.
3. **Імуноблотинг** - високочутливий метод, який заснований на виявленні антитіл до окремих антигенів на нітроцелюлозних мембранах, на яких визначають преципітацію за допомогою мічених атиглобулінових сировоток. Позитивною реакцією вважається при появі темної смужки.
4. **Імуноферментний аналіз** - кількісний метод виявлення наявності IgE до алергену в лунках планшету. Після з'єднання антигену з міченою ферментом імунною сироваткою в суміш додають субстрат/хромоген. Субстрат розщеплюється ферментом і змінюється колір продукту реакції; інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості молекул антигену і мічених антитіл, що зв'язалися. При позитивному результаті змінюється колір хромогену.

► До небезпечних побічних ефектів належить виникнення **лікарської хвороби** - стійкої специфічної імунологічної реактивності організму, у розвитку якої виділяють 4 стадії:

1. Преімунологічна - поява повноцінних антигенів
2. Імунологічна - утворення комплексу антиген-антитіло
3. Патохімічна - вивільнення біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, кінину)
4. Патофізіологічна - патогенетична дія біологічно активних речовин на органи та тканини

► *За тяжкістю перебігу розрізняють три ступені: легка форма (набряк Квінке, кропив'янка); середньої тяжкості (екзематозний дерматит, багатформна еритема); тяжка форма проявляється анафілактичним шоком, приєднуються ураження внутрішніх органів.*

Сенсибілізація виникає тільки до певної групи антибіотиків.

Сенсибілізація і алергічні реакції можуть виникнути не тільки у хворих, але і у осіб, що контактують з препаратами.

При роботі з антибактеріальними препаратами слід уникати потрапляння препарату на поверхню тіла.

Токсичні реакції

- ▶ Ці реакції обумовлені фармакологічною дією антимікробного агента на органи і тканини макроорганізму і мають пряму залежність від кількості введеної речовини. Їх виявляють, як правило, тільки при передозуванні препарата.

Прояви токсичних явищ:

- ✓ **Нейротоксичність** - проявляється у вигляді поліневритів, нервово-м'язового блоку, ураження зорового аналізатора, судом, галюцинацій, периферійної нейропатії, парестезій. Найчастіше дані розлади виникають при застосуванні аміноглікозидів, лінкозамідів, поліміксинів, ристоміцину, амфотерицину В, ванкоміцину. Факторами ризику розвитку нейротоксичності є похилий вік, ниркова недостатність, призначення аміноглікозидів у поєднанні з петлевими діуретиками.
- ✓ **Нефротоксичність** - може проявлятися у вигляді симптомів гломерулонефриту, пієлонефриту, розвитком гострої ниркової недостатності. Групами ризику є пацієнти віком старше 50 років, жінки, пацієнти із захворюваннями нирок, що супроводжуються розвитком олігурії, анурії, артеріальною гіпотензією. Найчастіше нефротоксичність розвивається при застосуванні антибіотиків із груп поліміксинів, цефалоспоринів, тетрациклінів. Найнебезпечнішими є комбінації аміноглікозидів із тіазидними діуретиками, аміноглікозидів з ванкоміцином, аміноглікозидів з цефалоспоринами I покоління.

- ✓ **Гепатотоксичність** - лікарські засоби та їх токсичні метаболіти спричиняють некроз та апоптоз гепатоцитів.
- ✓ **Гематотоксичність** - одним із провідних проявів є геморагічний синдром, який розвивається під час лікування цефалоспорином, тетрацикліном. Важливим проявом гематотоксичності є нейтропенія/агранулоцитоз. Найчастіше це ускладнення викликають хлорамфенікол, нітрофурані. Апластична анемія розвивається на тлі прийому хлорамфеніколу і характеризується пригніченням функції кісткового мозку, лейкопенією, тромбоцитопенією, анемією.
- ✓ **Ураження травного каналу** - пошкодження травного каналу може спостерігатися під час застосування будь-яких антибіотиків. Часто спостерігають розвиток гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериту. Окрім найбільш поширених побічних ефектів, таких як нудота, діарея, блювання, додатково можуть спостерігатися анорексія, «металевий» присмак у роті, біль у животі.
- ✓ **Токсичний вплив на імунну систему** - пригнічення АТ-утворення, фагоцитозу.
- ✓ **Кардіотоксичність** - макроліди та фторхінолони здатні викликати порушення електричної активності серця. З метою виявлення реакцій даного типу застосовують клінічні та біохімічні тести, для виявлення гострої та хронічної токсичності - біологічний метод.

Лікарський дисбактеріоз

- Це якісна та кількісна зміна мікрофлори організму під дією антимікробного препарату. Дисбактеріози відзначають при пероральному застосуванні багатьох антибіотиків, особливо при їх тривалому прийомі.

У більшості випадків порушення рівноваги мікрофлори відновлюється після припинення лікування.

Супроводжується:

- Метеоризмом, бурчанням, здуттям живота
- Дискомфортом, відчуттям важкості
- Нестійкий стул
- Біллю(спастичний або тупий, ниючий)
- Кандидозом

Призначення пробіотиків (препаратів, які містять живі мікроорганізми) та пребіотиків (неперетравлювані компоненти, які стимулюють ріст або активність захисної мікрофлори) надає в таких випадках високий терапевтичний ефект. Антибіотики пригнічують розмноження будь-яких одних видів мікроорганізмів, створюючи тим самим умови для надлишкового розвитку інших видів. Так, наприклад, надмірно можуть розвиватися гриби роду *Candida*, що призводить до розвитку кандидомікозів.

Ендогенні суперінфекції

- ▶ **Суперінфекція** - це інфікування макроорганізму тим же збудником до повного видуження.

Інфекції можуть бути ендогенного та екзогенного походження.

- ✓ Джерелом ендогенних суперінфекцій можуть служити стафілококи, кишкові палички, протеї, синьогнійна паличка, патогенні гриби.
 - ✓ Екзогенна суперінфекція може бути обумовлена вторинним інфікуванням нового збудника або стійкою мікрофлорою того ж виду, що й збудник первинного інфікування.
1. бактеріальної етіології - протейна, синьогнійна, ешерихіозна інфекції
 2. грибкової етіології - плісневі мікози (аспергільоз), кандидози (кандидомікоз)

Частіше виникає при прийомі тетрациклінів або комбінованих препаратів.

Порушення вітамінного обміну

- Порушення вітамінного обміну пов'язані із пригніченням нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, що синтезує вітаміни групи В. Ці явища виникають при тривалому застосуванні антибактеріальних засобів.

Зазвичай не носять вираженого характеру та легко усуваються при додаванні в раціон продуктів багатих на вітаміни цієї групи (яйця, соняшникове насіння, яловичина, молоко, морепродукти, зелень), або проведенням вітамінотерапії

Неповноцінний протиінфекційний імунітет

Вплив антимікробних препаратів на імуногенез залежить від дози, тривалості застосування та способу введення лікарської речовини. При призначенні препаратів в терапевтичних дозах їх імунодепресивні властивості мінімальні. 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.

Реакція загострення

- Характеризується швидким погіршенням клінічного стану хворого.

Ця реакція виникає, як правило, на початку лікування і у всіх випадках повністю зберігає специфічні патоморфологічні особливості відповідної інфекції.

Реакції загострення спостерігають при введенні великих доз препарату.

Вони обумовлені швидким розпадом мікроорганізмів із звільненням значної кількості ендотоксинів. Останні утворюють сальмонели, ешерихії, синьогнійна паличка, протей.

Антибіотикорезистентність

- ▶ Антибіотикорезистентність — здатність мікроорганізмів виживати і розмножуватись незважаючи на присутність антибіотиків. Інфекційні хвороби, які спричиняють 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 АБП. Певні концентрації антибіотику 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** (ПЛР та ін.) 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 АБ строго за показанням
- ❖ Обережно використати їх із профілактичною метою
- ❖ Через 10-15 днів антибіотикотерапії робити заміну АБ однієї групи на АБ іншої групи
- ❖ Лікування відповідно до чутливості бактерій до даного препарату
- ❖ По можливості використовувати АБ вузького спектра дії
- ❖ Застосовувати пробіотики та пребіотики

Найбільш часті небажані ефекти антибіотиків:

- ▶ **Пеніциліни** - алергічні реакції (анафілактичний шок), реакція Яриша-Герксгеймера
- ▶ **Цефалоспорины** -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 та ін.), 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

На тлі прийому 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.

Висновок:

Отже, у зв'язку з можливим виникненням побічних реакцій слід дотримуватись правил антибіотикотерапії:

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

Дякую за увагу

