

**Гунчак В.М.**, д.вет.н., проф., чл.-кор. НААНУ

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С.З. Гжицького*

**Стецько Т.І.** ©

*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних  
препаратів та кормових добавок, м. Львів*

## **ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У СУЧАСНІЙ ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ**

*На основі аналізу фахових повідомлень у вітчизняній і зарубіжній літературі представлено загальну характеристику антибіотиків.*

**Ключові слова:** *антибіотики, фармакологія, фармакокінетика, антибіотикотерапія.*

З відкриттям у ХХ столітті перших антибіотиків здавалося, що проблема ефективної боротьби з інфекційними захворюваннями вирішена. Тривалий час саме з антибіотиками ветеринарні лікарі пов'язували свої сподівання на швидке й ефективне одужання тварин від більшості інфекцій, спричинених бактеріями. Однак, вже через десять років після початку застосування антибіотиків у клінічній практиці стала з'являтися інформація про зниження чутливості мікроорганізмів до їх дії. На жаль, у більшості випадків розповсюдження антибіотикорезистентності спричинене діями самих ветеринарних лікарів. Неправильне й нераціональне використання антибіотиків у ветеринарній медицині стало основною причиною появи та поширення у межах мікробної популяції антибіотикорезистентних штамів. Формування резистентності до антибіотиків — це перш за все блискуче підтвердження теорії Дарвіна: найбільш пристосовані штами мікроорганізмів виживають у процесі природного відбору під захистом антибіотиків [1].

Існують різні погляди щодо подолання проблеми антибіотикорезистентності. Деякі вчені вважають, що антибіотикотерапія у сучасному вигляді через прогресуюче розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів немає майбутнього. Проте більшість науковців стверджують, що на сьогоднішній день немає альтернативи антибіотикам у лікуванні інфекційних хвороб, і, щоб ефективно протидіяти антибіотикорезистентності, потрібно встановити принципи використання антибіотиків у ветеринарній медицині, враховуючи сучасні реалії. Щоб успішно вирішувати проблему резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, потрібно створити умови, що підтримують природну чутливу мікрофлору і сприяють відновленню чутливості штамів мікроорганізмів після антибіотикотерапії для встановлення попередньо існуючої рівноваги між чутливими і резистентними бактеріями. Перш за все, потрібно припинити практику необґрунтованого використання

антибіотиків. Їх часто застосовують для профілактики інфекційних захворювань у надії на ефективне лікування хоча б частини хворих тварин або з метою уникнення небажаного клінічного результату захворювання. Теоретично, широке застосування антибіотиків мало б попередити розвиток ускладнень іншими недиагностованими бактеріальними інфекціями, однак, будь-які системні підтвердження гіпотези позитивного ефекту нераціонального використання антибіотиків відсутні, тоді як, шкідливість нерозсудливого їх призначення як для окремої тварини, так і для популяції у цілому є очевидною. У тварини можуть виникати алергічні реакції (висипка, анафілактичний шок), побічні ефекти (диспепсія, дисбактеріоз), токсикоз, небажані лікарські взаємодії тощо [2], а на рівні популяції — зростає швидкість формування антибіотикорезистентних штамів бактерій, що веде до зниження терапевтичного ефекту та збільшення затрат на лікування тварин [3]. Зниження частоти застосування антибіотиків у популяції - важливий фактор обмеження росту числа інфекцій, викликаних чутливими до антибіотиків збудниками [4].

Щоб обмежити нераціональне застосування антибіотиків у ветеринарній медицині, перш за все, необхідно переглянути тактику антибіотикотерапії. Вибір антибактеріального засобу потрібно здійснювати за умови встановленого діагнозу, достовірності бактеріальної природи захворювання та показань до застосування антибіотика. На ефективність антибіотикотерапії часто впливає той факт, що в організмі хворої тварини вже циркулюють резистентні штами мікроорганізмів до багатьох антибактеріальних препаратів (полірезистентність) [5]. Відтак, вибір антибіотика повинен базуватися на дослідженні чутливості збудника чи збудників захворювання до антимікробних препаратів. Такий підхід є оптимальним у світлі сучасних уявлень про епідеміологію інфекційних захворювань. Особливо важливим є визначення антимікробної чутливості при виділенні кишкової палички, стафілокока, сальмонели, протею, синьогнійної палички та інших збудників інфекцій, резистентні штами яких зустрічаються найчастіше.

Визначення чутливості мікроорганізмів суттєво зменшить вартість лікування і значно підвищить його ефективність. Методами визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків є метод дифузії в агар із використанням стандартних дисків з антибіотиками, метод серійних розведень антибіотика у рідкому та щільному поживних середовищах, Е- тест та інші.

Проте, незважаючи на значні успіхи клінічної мікробіології, на початковій стадії антибіотикотерапії етіотропне лікування у більшості випадків є емпіричним і залишатиметься таким і у недалекому майбутньому. За емпіричного вибору лікування здійснюється ветеринарним лікарем, спираючись на його власний попередній досвід застосування тих чи інших антибактеріальних препаратів при терапії певного інфекційного захворювання та на очікуванні позитивного кінцевого результату. Емпіричний вибір одного або декількох антибіотиків являє собою результат комплексної оцінки відповідних факторів. До факторів, що стосуються хворої тварини, слід віднести стан імунної системи, функції нирок та печінки, можливість

виникнення алергічних явищ, здатність приймати препарат внутрішньо, важкість захворювання і вік. При лікуванні самок важливо враховувати можливу вагітність та період лактації. Щодо факторів, які стосуються збудника захворювання, за емпіричного вибору антибактеріального препарату необхідно визначити найбільш ймовірний для даної патології мікроорганізм, врахувати дані про його чутливість до антимікробних засобів та рівень його локальної резистентності до антибактеріальних засобів. Необхідно також взяти до уваги те, що при застосуванні антимікробних препаратів, особливо широкого спектру дії, можливі селекція стійких мікроорганізмів та розвиток суперінфекції. Кінцевий вибір лікувального засобу повинен визначатися його мікробіологічними, фармакокінетичними та токсикологічними властивостями. Режими дозування, спосіб введення препарату та тривалість лікування залежать від локалізації, типу і важкості інфекційного процесу та терапевтичної ефективності. В ідеалі емпіричне лікування антибіотиками потрібно застосовувати у випадках, коли передбачають, що інфекція може швидко прогресувати, і у тварини може наступити різке погіршення клінічного стану. У такому випадку антибіотики повинні підтримати стан хворої тварини до в'яснення справжньої причини захворювання та результатів тесту на антимікробну чутливість збудника інфекції [6].

При правильному призначенні антибіотика вже на третю добу помітні позитивні тенденції кінцевого одужання тварини, а кінець інфекційно-запального процесу настає на 7-10 добу. Якщо на третю добу позитивна динаміка не спостерігається, необхідно вносити у лікування корективи, враховуючи результати вивчення чутливості до антибіотиків виділеного збудника чи збудників захворювання. Якщо тест на чутливість показав опірність мікроорганізму до застосовуваного антибіотика, то його замінюють на інший, до якого він найбільш чутливий. Це дасть можливість оптимізувати подальше лікування [7].

Тварин, яким спочатку призначали парентеральне лікування антибіотиками, за певних умов бажано переводити на пероральну антибіотикотерапію цими ж антибактеріальними засобами. Передумовою для такого переходу є встановлення етіологічного агента бактеріальної інфекції та відома його чутливість до застосовуваних препаратів. Перехід на пероральну терапію можливий лише за умови, якщо доступний оральний препарат досягає адекватної терапевтичної концентрації у крові. Оскільки у більшості випадків визначити рівень препарату в крові є надто проблематично, на сьогодні єдино правильним критерієм переходу від парентеральної до пероральної антибіотикотерапії залишається оцінка клінічного стану тварини, тобто його покращення.

Зупинимось на характеристиці окремих, найбільш уживаних та перспективних у ветеринарній медицині на сьогоднішній день груп антибіотиків.

**Бета-лактами.** За кількістю зареєстрованих препаратів це одна з найбільш численних груп серед усіх антибактеріальних засобів. Мішенню дії

бета-лактамних антибіотиків у мікробній клітині є ферменти транспептидаза і карбоксипептидаза, які беруть участь у синтезі основного компонента зовнішньої мембрани як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій — пептидоглікана. Фактором, що обмежує доступ бета-лактамів до мішені їх дії, є ферменти бета-лактамази, які піддають антибіотики гідролізу. У результаті багаторічного міжвидового генного переносу бета-лактамази широко розповсюдилися серед мікроорганізмів, і в тому числі, патогенних.

Антимікробний спектр дії природних пеніцилінів (бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну) є до грампозитивних мікроорганізмів, таких як стафілококи, стрептококи, диплококи, пневмококи, пастерели, спірохети та інші. До них не чутливі бактерії кишечно-тифозної групи, мікобактерії, бруцели, синьогнійна паличка, найпростіші, гриби та рикетсії. Природні пеніциліни швидко виводяться з організму, у зв'язку з чим потребують частого введення (у середньому 4 рази на добу). Бензилпеніцилін швидко руйнується в шлунково-кишковому тракті, тому його вводять, як правило, парентерально. Феноксиметилпеніцилін не руйнується соляною кислотою шлунка, тому його призначають внутрішньо. Застосовують і пролонговані препарати пеніциліну (бензатинпеніцилін або біцилін), які вводять внутрішньом'язово один раз у сім (біцилін-3) або у 10-15 (біцилін-1 і біцилін-5) діб.

Однією з найбільш поширених груп пеніцилінів залишаються напівсинтетичні амінопеніциліни (ампіцилін і амоксицилін). Вони характеризуються однаковим спектром антимікробної активності та існують у формах для парентерального і перорального введення. Ампіцилін погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті при призначенні *per os* (біодоступність становить 30-40%), тоді як біодоступність амоксициліну — 70-80%, він краще всмоктується незалежно від прийому корму, створюючи у крові і тканинах вищі концентрації. Амінопеніциліни є препаратами першого ряду в клінічній практиці при лікуванні інфекцій дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, сальмонельозу, колібактеріозу телят і поросят, а також при лікуванні тварин з акушерсько-гінекологічними захворюваннями і бешихи свиней.

Амоксицилін повільніше виводиться з організму і рідше викликає дисбактеріоз та діарею, ніж ампіцилін, тому при призначенні внутрішньо для лікування інфекцій перевагу віддають амоксициліну. Часто амоксицилін входить в склад комбінованих препаратів разом із інгібітором бета-лактамаз — клавулановою кислотою. Це речовина бета-лактамної природи, яка володіє мінімальною антибактеріальною активністю, але здатна з'єднуватися з бета-лактамами, інгібуючи, таким чином, їх активність. Застосування такого комбінованого препарату попереджує гідроліз антибіотика бета-лактамазами.

Спектр протимікробної дії пеніциліназостабільних пеніцилінів (метициліну, оскациліну, клоксациліну, диклоксациліну) подібний природним пеніцилінам, однак вони їм поступаються у антимікробній активності. Перевагою є стійкість по відношенню до стафілококових бета-лактамаз, через що ці напівсинтетичні пеніциліни вважаються препаратами вибору при

лікуванні встановленої або передбачуваної стафілококової інфекції. Ці антибіотики, крім метициліну, всмоктуються як при пероральному, так і внутрішньом'язовому введенні. Проте, при внутрішньому застосуванні оксациліну відзначається невисока його концентрація в крові, через що препарат бажано призначати парентерально. Оксацилін ще й краще переноситься, ніж метицилін, не поступаючись при цьому в антимікробній активності. Для перорального застосування краще використовувати клоксацілін або диклоксацілін.

Як антисиньогнійний препарат у ветеринарній медицині застосовується напівсинтетичний пеніцилін карбеніцилін. Карбеніцилін призначають парентерально при лікуванні інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*, або при підозрі на синьогнійну інфекцію, а також при наявності змішаної аеробно-анаеробної інфекції. Препарат чутливий до пеніцилінази, тому його не рекомендується застосовувати як монотерапію через можливість швидкого розвитку резистентності мікроорганізмів у процесі лікування.

Останнім часом широко стали застосовуватися бета-лактамі антибіотики цефалоспоринового ряду. Їхня популярність пояснюється широким спектром антимікробної дії, який охоплює майже всі мікроорганізми, за винятком ентерококів, мікоплазм і хламідій, бактерицидним механізмом дії, стійкістю по відношенню до бета-лактамаз стафілококів у цефалоспоринів I і II покоління та бета-лактамаз грамнегативних бактерій у цефалоспоринів III і IV покоління, добрим перенесенням та невеликою частотою побічних проявів.

Цефалоспорини I покоління (цефалоридин, цефалотин, цефалексин, цефазолін) ефективні по відношенню до грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів, пневмококів), деяких грамнегативних бактерій. Вони володіють особливо високою протистафілоковою активністю, у тому числі проти пеніциліназоутворюючих, стійких до бензилпеніциліну штамів. Застосування цефалоспоринів I покоління у клінічній практиці виправдане при доведеній або ймовірній стафілококовій інфекції, і вони є альтернативою пеніциліназостійким пеніцилінам. Бета-лактами цієї групи вважаються ефективними засобами профілактики постхірургічних ускладнень. При лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів, при сепсисі та пневмонії цефалоспорини I покоління доцільно застосовувати лише у комбінації з іншими антибактеріальними препаратами, активними щодо грамнегативних мікроорганізмів (аміноглікозидами, фторхінолонами). Цефалоспорини I покоління практично не діють на синьогнійну паличку.

Цефалоспорини II покоління (цефамандол, цефуроксим, цефаклор) також володіють високою активністю по відношенню до стафілококів, у тому числі до їх пеніциліназорезистентних штамів, а також по відношенню до кишкової палички і протей. Всі цефалоспорини цієї групи менш активно, ніж цефалоспорини I покоління, діють на інші грампозитивні коки. Цефуроксим і цефаклор є препаратами вибору при лікуванні інфекцій дихальних шляхів і альтернативними засобами при лікуванні гострих і хронічних інфекцій сечовивідних шляхів, шкіри і м'яких тканин. Цефуроксим володіє властивістю

накопичуватися у кістковій тканині і застосовується при лікуванні кісткових інфекцій.

Цефалоспорины III покоління (цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим, цефтізоксим, цефтріаксон, цефтіофур) володіють вищою активністю *in vitro* щодо грамнегативних бактерій, ніж цефалоспорин II покоління. Важлива властивість цефалоспоринів III покоління — здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Ці антибіотики використовуються для лікування різноманітних важких інфекцій, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, у тому числі — полірезистентними (пневмонія, пієлонефрит, остеомиєліт, інфекції черевної порожнини і малого тазу, ранева інфекція, абсцеси, флегмони, сепсис).

Цефалоспорины IV покоління з'явилися нещодавно, і їх місце в лікуванні бактеріальних інфекцій у тварин ще добре не вивчено.

**Тетрацикліни.** Антибіотики цієї групи продовжують широко застосовуватися у ветеринарії, хоча їх значення поступово знижується через поширення резистентності мікроорганізмів до їх дії. До природних антибіотиків відносяться тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, напівсинтетичними антибіотиками є метациклін і доксициклін. Ця група препаратів володіє широким спектром антимікробної дії, вони високоактивні по відношенню до більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, діючи на них бактеріостатично. Чутливі до дії тетрациклінів сальмонели, кишкова паличка, лістерії, пастерели, стафілококи, стрептококи, клостридії, лептоспіри, рикетсії, бруцели, спірохети, мікоплазми. Механізм антибактеріальної дії тетрациклінів полягає у блокуванні функцій рибосом, як наслідок, пригнічується білковий синтез у бактеріальній клітині. Характерною особливістю тетрациклінів є те, що мікроорганізм, стійкий до одного з тетрациклінів володіє перехресною резистентністю до інших антибіотиків цієї групи.

Тетрациклінові препарати призначаються, в основному, перорально і внутрішньом'язово. Місцево тетрацикліни застосовують у вигляді мазей та аерозолів.

Напівсинтетичні тетрацикліни, порівняно з природними тетрацикліновими антибіотиками, мають певні переваги: вони у більшій мірі всмоктуються у шлунково-кишковому тракті і більш широко розповсюджуються в організмі тварин, володіють більш тривалим періодом виведення. Це дозволяє використовувати їх у менших дозах і з більшими інтервалами.

Тетрацикліни застосовують при лікуванні сальмонельозу, колібактеріозу, стафілококозу, стрептококозу, диплококової септицемії, лістеріозу, кокцидіозу, респіраторних інфекцій, інфекцій сечовивідних шляхів, гастроентеритів, метритів, маститів, інфекцій шкіри, а також раневих інфекцій, бешихи свиней, респіраторного мікоплазмозу птиці та інших захворювань, викликаних чутливими до тетрациклінів мікроорганізмами.

**Аміноглікозиди.** Це бактерицидні антибіотики, механізм дії яких оснований на пригніченні синтезу білка рибосомами бактерій. В основному це природні антибіотики (стрептоміцин, дигідростептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, тераміцин, сизоміцин, апраміцин), окрім амікацину, який є напівсинтетичним похідним. Аміноглікозиди володіють широким спектром антимікробної дії, включаючи більшість грамполозитивних і грамнегативних бактерій. Як правило, найбільш активні аміноглікозиди по відношенню до аеробної грамнегативної мікрофлори сімейства *Enterobacteriaceae*, причому до амікацину можуть бути чутливими штами стафілококів, стійкі до інших аміноглікозидів. Анаеробні бактерії, в основному, резистентні до аміноглікозидів. Стретоміцин і канаміцин активні по відношенню до мікобактерій туберкульозу, а гентаміцин, тобраміцин і амікацин - по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*.

Основним механізмом виникнення резистентності до аміноглікозидних антибіотиків є їх ферментативна інактивація шляхом модифікації: модифіковані молекули аміноглікозидів втрачають здатність з'єднуватися з рибосомами та інгібувати біосинтез мікробного білка. Опірність мікроорганізмів до стрептоміцину розвивається значно швидше, ніж до інших аміноглікозидів. Резистентність мікроорганізмів до аміноглікозидів частково перехресна. Так, штами мікроорганізмів, резистентні до стрептоміцину, часто є чутливими до всіх інших аміноглікозидів, тоді як, гентаміцинорезистентні штами опірні і до неоміцину, і до канаміцину.

Антибіотики цієї групи практично не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, однак за умови запальних процесів у травному тракті ймовірність абсорбції збільшується. При пероральному введенні діють лише на мікрофлору кишечника. За внутрішньом'язового введення аміноглікозиди швидко поступають у кров, а через неї до більшості органів і тканин, зберігаючи терапевтичні концентрації упродовж 8-12 годин. Призначаючи аміноглікозиди, слід пам'ятати, що вони погано проникають у бронхолегеневий секрет, ліквор, жовч та виводяться нирками, не метаболізуючись. Тому при нирковій недостатності можлива кумуляція препаратів, що потребує корекції доз. Спостерігаються тяжкі побічні ефекти застосування аміноглікозидів — нефро- і ото токсичність, тому при їх призначенні повинні бути чітко обгрунтовані показання.

**Макроліди.** Не втрачають свої популярності антибіотики макролідного ряду (еритроміцин, олеандоміцин, тилозин, спіраміцин, тилмікозин, тулатроміцин). Це, певним чином, пов'язано зі збільшенням в останні роки етіологічної ролі внутрішньоклітинних патогенів, зростання їх резистентності до пеніцилінів та цефалоспоринів, що посприяло відродженню цієї групи у лікуванні інфекційно-запальних захворювань. Спектр дії макролідів подібний до спектру дії бензилпеніциліну: вони активні по відношенню до більшості грамполозитивних і деяких грамнегативних мікроорганізмів. Оскільки ці сполуки є переважно високомолекулярними, їх дифузія через пори ліпополісахаридного шару клітинної стінки грамнегативних бактерій ускладнена. До макролідів

чутливі рикетсії, мікоплазми, хламідії і клостридії. Часто макроліди застосовують в якості резервних антибіотиків при лікуванні захворювань, викликаних збудниками, резистентними до інших антибіотиків (наприклад, стрептококів і пневмококів, стійких до бензилпеніциліну). Макроліди нової генерації (тилмікозин, тулатроміцин) в останні роки стали ефективною альтернативою пеніцилінам і цефалоспорином у лікуванні типової пневмонії, викликаній *Pasterella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*. До тогож, тулатроміцин від інших макролідів відрізняється пролонгованою дією (період напіввиведення для ВРХ становить 90 годин, а для свиней - 91 годину). Цей антибіотик проявляє активність проти *Moraxella bovis*, бактерії, яка найчастіше пов'язана з інфекційним кератокон'юктивітом ВРХ.

Основним механізмом бактеріостатичної дії антибіотиків макролідного ряду є інгібування синтезу білка у мікробній клітині шляхом сполучення з 50S-рибосомальною субодиницею. Резистентність бактерій до макролідів розвивається досить швидко. Найбільш розповсюдженим механізмом виникнення резистентності мікроорганізмів до макролідних антибіотиків є модифікація чутливої мішені — ділянки їх сполучення з рибосомою. Нерідко, мікроорганізми, резистентні до одного з макролідів, стійкі й до інших представників цієї групи, а також до лінкоміцину.

Особливістю кінетики цієї групи антибіотиків є здатність накопичуватися у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації цих препаратів в альвеолярних макрофагах і нейтрофілах. Ступінь проникнення антибіотиків макролідної групи у клітину є досить високим: серед відомих на сьогоднішній день антибіотиків тільки макроліди та фторхінолони створюють у клітинах терапевтично високі концентрації. Через цю основну фармакокінетичну властивість макроліди ефективні при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника.

**Лінкоміцин.** За антибактеріальною дією лінкоміцин схожий з антибіотиками макролідного ряду, хоча відрізняється від них хімічною будовою. Він активний по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів, пневмококів) і деяких анаеробів, а також мікоплазм; на грамнегативні мікроорганізми не діє. У терапевтичних дозах лінкоміцин проявляє бактеріостатичну дію. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу мікробного білка. Резистентність мікроорганізмів до лінкоміцину розвивається повільно.

Застосовується препарат при лікуванні важких інфекцій органів дихання, органів малого тазу, черевної порожнини, шкіри, м'яких тканин, отитів та інших інфекційних захворювань, викликаних чутливими до лінкоміцину мікроорганізмами, і особливо інфекцій, спричинених стійкими до пеніцилінів та інших антибіотиків збудниками, а також при алергії до пеніцилінів. Оскільки лінкоміцин накопичується у кістковій тканині, він є одним із найбільш ефективних препаратів при лікуванні гострих та хронічних остеомиєлітів, а також інших інфекційних уражень кісток і суглобів. Лінкоміцин не слід



призначати одночасно з макролідними антибіотиками із-за можливого антагонізму.

**Спектиноміцин.** Антибіотик за хімічною будовою не подібний на інші антибіотики. Спектиноміцин діє бактеріостатично на більшість грампозитивних та деякі грамнегативні бактерії (коки, ешеріхії, клостридії, сальмонели та ін.) і бактерицидно — на мікоплазми. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу білка мікробними клітинами. Резистентність до антибіотика розвивається досить швидко. З іншими антибіотиками не викликає перехресної резистентності. Ефективну синергічну дію проявляє комбінація спектиноміцину з лінкоміцином (лінко-спектин).

**Фторхінолони.** Ця група антибіотиків на сьогодні вийшла на провідні позиції у ветеринарній антибіотикотерапії. Фторхінолони — це синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектра дії. Наявність атома фтору (одного або кількох) визначає особливості антибактеріальної активності та фармакокінетичні властивості антибіотиків. Спектр антимікробної дії фторхінолонів включає грамнегативні та грампозитивні аеробні бактерії (окремі препарати активні також по відношенню до анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми. Вони проявляють швидку бактерицидну дію на бактерії як у стадії розмноження, так і на неактивні мікроорганізми. Проникаючи також у клітини (наприклад, у фагоцити), ефективно діють на окремі атипові збудники, такі як мікобактерії і бактерії *Legionella spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamidia spp.*, *Coxiella spp.*, *Ehrlichia spp.*, *Rickettsia spp.* Більшість фторхінолонів діє на мікроорганізми, резистентні до бета-лактамних антибіотиків, тетрациклінів, аміноглікозидів, антагоністів фолієвої кислоти та інших антибактеріальних речовин. Як малотоксичні й ефективні препарати фторхінолони відіграють важливу роль у лікуванні, у першу чергу, важких, загрожуючих життю тварин, інфекцій. Вони добре зарекомендували себе при лікуванні захворювань сечостатевої системи.

Для фторхінолонів характерний унікальний серед антимікробних препаратів механізм дії — інгібування ферментів бактеріальної клітини ДНК-гірази і топоізомерази IV, що приводить до порушення поділу бактеріальних клітин. Дуже важливим є той факт, що резистентність мікроорганізмів до фторхінолонів розвивається повільно. Основним механізмом розвитку опірності мікроорганізмів до фторхінолонів є модифікація мішені (ДНК-гірази і топоізомерази IV), а основою формування опірності до фторхінолонів є мутації (амінокислотні заміни) у цих ферментах. З інших механізмів резистентності до фторхінолонів має значення зниження проникності цитоплазматичної мембрани клітинної стінки мікроорганізму та активне виведення антибіотика (ефлюекс), проте, про їх частоту мало даних, а відповідно, і про їх клінічне значення судити важко.

Фторхінолонові антибіотики слід з обережністю застосовувати молодим тваринам через їх негативний вплив на ріст і розвиток хрящової та кісткової тканин. Виявлені у процесі терапії фторхінолонами небажані реакції у вигляді

підвищення активності печінкових ферментів, фототоксичності з'являються не часто, є зворотними та, як правило, зникають після відміни препаратів.

Найпопулярнішим серед фторхінолонів на сьогоднішній день залишається енрофлоксацин. Іншими фторхінолоновими антибіотиками для ветеринарної медицини є норфлоксацин, марбофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, гатіфлоксацин, данофлоксацин. Флюмеквін є нефторованим хінолоновим антибіотиком.

**Поліміксини.** Антибіотики цієї групи активні в основному по відношенню до грамнегативним бактерій (кишкової та синьогнійної паличок, пастерели, сальмонели, шигели), при чому діють на мікроорганізми, розташовані поза клітиною, як у стадії розмноження, так і в стадії спокою. До поліміксинів резистентні грампозитивні коки, мікобактерії, протей. Механізм дії полягає у порушенні цілісності цитоплазматичної мембрани мікробної клітини, у блокуванні її фосфоліпідних компонентів, що приводить до виходу в навколишнє середовище водорозчинних сполук цитоплазми. У звичайних терапевтичних дозах поліміксини діють бактеріостатично.

У шлунково-кишковому тракті поліміксини практично не всмоктуються, відтак вони особливо ефективні за перорального застосування при лікуванні важких інфекцій шлунково-кишкового тракту молодняка сільськогосподарських тварин та птиці. Довготримале застосування поліміксинів може привести до розвитку дисбактеріозу. Найбільш широко використовуваним поліміксином у ветеринарній медицині є колістин.

**Феніколи.** До класу феніколів відносяться такі антибіотики: хлорамфенікол, синтоміцин (рацемат (1:1) хлорамфеніколу), тіамфенікол, флорфенікол. Хлорамфенікол, як і його ізомер синтоміцин, через серйозний токсичний вплив на тварин, а через продукцію тваринного походження - на здоров'я людей, заборонені в Україні для застосування у ветеринарній медицині. Тіамфенікол вивчений у недостатній мірі і обмежено застосовується у клінічній практиці. Останнім часом широкого застосування набув дериват тіамфеніколу флорфенікол.

Флорфенікол є антибіотиком широкого спектру дії. Він ефективний відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій: *Pasteurella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella* spp., *Esherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Flexibacter* spp., *Vibrio* spp.), деяких видів мікоплазм, рикетсій, спірохет, а також штамів бактерій, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів. У звичайних дозах діє бактеріостатично. Слабо активний по відношенню до кислотостійких бактерій, синьогнійної палички, кластридій і найпростіших.

Флорфенікол гальмує синтез білків у клітинах бактерій. У протоплазмі він зв'язується з 70S-рибосомальними субодинамиціями, в яких він пригнічує ферментну активність пептидилтрансферази, зменшуючи, таким чином, синтез білків у рибосомах відповідних бактерій.

Після перорального введення дуже добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті і розподіляється в організмі. Великих концентрацій досягає в легенях, нирках і жовчі, а також у м'язах, кишечнику, серці, печінці, селезінці і сироватці крові. Флорфенікол - препарат вибору для профілактики і лікування захворювань органів дихання у свиней. Показаний також для лікування інший захворювань, викликаних чутливими до флорфеніколу мікроорганізмами.

**Тіамулін.** Тіамуліна гідрогенфумарат — напівсинтетичний антибіотик з групи плевромугілінів; активний відносно переважно грамозитивних (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Erysipelothrix* spp., *Listeria* spp.) і деяких грамнегативних (*Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *Haemophilus* spp., *Fusobacterium* spp., *Campylobacter* spp., *Bacteroides* spp.) мікроорганізмів, а також мікоплазм і спірохет. Тіамулін діє бактеріостатично, а у великих концентраціях — бактерицидно. Механізм антибактеріальної дії тіамуліну пов'язаний з пригніченням синтезу протеїнів бактерій шляхом сполучення з 70S-субодиницею рибосом і порушенням процесу формування комплексу «мРНК-тРНК». Після застосування всередину тіамулін добре і швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, проникаючи в усі органи і тканини організму. Препарат застосовують для профілактики і лікування свиней при дизентерії, ентероколітах спірохетної етіології, ензоотичній бронхопневмонії та пневмонії бактеріального походження, мікоплазмозних артритів; для профілактики і лікуванні птиці при мікоплазмозних інфекціях.

**Триметоприм.** Антибактеріальний засіб, похідний діамінопірамідину, є антагоністом фолієвої кислоти, активний по відношенню до грамнегативних (кишкова паличка, протей, клебсієла) і деяких грамозитивних мікроорганізмів, діючи бактеріостатично. Триметоприм пригнічує активність ферменту дигідрофолатредуктази у процесі синтезу тетрагідрофолієвої кислоти. Це приводить до зменшенню фолатів, основного кофактора синтезу нуклеїнових кислот, у результаті чого порушується їх продукція, а відтак і продукція бактеріального білка. Ефект проявляється на етапі синтезу фолатів, безпосередньо наступним за тим етапом, на якому діють сульфаніламіді. Тому у ветеринарії в лікуванні інфекційних захворювань незаразної етіології часто застосовують препарати триметоприму в комбінації з сульфаніламідом у відношенні 1 : 5. Ця комбінація антимікробних речовин забезпечує подвійну блокаду тетрагідрофолату і проявляє синергічний бактерицидний ефект, хоча кожний препарат окремо діє бактеріостатично. Така комбінація є ефективною при лікуванні інфекцій, викликаних сульфаніламідорезистентними грамнегативними і грамозитивними мікроорганізмами.

Таким чином, можна зробити висновок, що, покращити ситуацію у боротьбі з інфекційними захворюваннями тварин незаразної етіології може лише комплексний підхід до застосування антибіотиків, що дозволить зменшити рівень та ризик розвитку набутої та підтримати рівень природної резистентності мікроорганізмів. Раціональна антибіотикотерапія у ветеринарії потребує глибоких знань фармакодинаміки антибіотиків з урахуванням

сучасних тенденцій розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів, особливостей фармакокінетики, негативних побічних ефектів та алгоритму вибору антимікробного засобу в кожному конкретному випадку. Ветеринарні лікарі повинні постійно ознайомлюватися з новинками на ринку антимікробних препаратів в Україні, що дасть можливість раціоналізувати антибіотикотерапію та підвищити її ефективність, одночасно зменшуючи негативний вплив антибіотиків на здоров'я та природну резистентність тварин.

#### Література

1. Kunin С. М. Resistance to antimicrobial drugs — a worldwide calamity // Ann. Intern. Med. — 1993, —V. 118. —Р. 557-56.
2. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В.Ф. Ковалёв, И.Б. Волков, Б.В. Виолин, Р.А. Ортман, В.С. Хоменко, Р.Н. Хоменко — М.: Агропромиздат, 1988. — 223 с.
3. Witte W. Ecological impact of antibiotic use in animals on dofferent complex microflora: environment // Int. J. Antibiot. Agents. — 2000. — Vol. — P. 321-325.
4. Косенко М.В., Музика В.П., Косенко Ю.М., Стецько Т.І. Раціональне використання антимікробних препаратів як фактор стримування розвитку антибіотикорезистентності // Ветеринарна медицина України. — 2007. — № 8. — С. 40- 41.
5. Авдеева Л.В. Проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків // Лабораторна діагностика. — 1998. — № 3(5). — С. 36-38.
6. Стецько Т.І. Засади ефективної антибіотикотерапії у ветеринарній медицині // Ветеринарна біотехнологія. — 2008. — № 13 (1). — С. 194-203.
7. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антимикробная терапия // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. — № 11. — С. 717-725.

#### Summary

*On the basis of professional posts in the domestic and foreign literature presents general characteristics of antibiotics.*

**Key words:** *antibiotics, pharmacology, pharmacokinetics, therapy antibacterialis*

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.