

MOKYMAI

Antibiotikai

III-ias ciklas. Antibiotikų farmakologinių savybių apžvalga

2 tema. Atskirų antibiotikų grupių farmakologinių savybių apžvalga. Su antibiotikų vartojimu susijęs viduriavimas

Rasa Marinskienė, Vilniaus kolegijos Sveikatos priežiūros fakultetas

Antibiotikų grupės [2, 5, 7, 9]

- β laktaminiai antibiotikai (penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai, monobaktamai)
- makrolidai
- linkozamidai
- glikopeptidai
- oksazolidinonai
- chinolonai (fluorchinolonai)
- tetraciklinai
- chloramfenikoliai
- aminoglikozidai
- rifamicinai
- imidazoliai (trimetoprimas + sulfonamidai)
- kiti (fuzidino rūgštis, bacitracinas, mupirocinas)

Makrolidai

- eritromicinas, spiramicinas, klaritromicinas, azitromicinas, roksitromicinas, midekamicinas, telitromicinas
- Makrolidai veikia gramteigiamus kokus (stafilokokus, streptokokus) ir lazdeles (juodligė, maisto toksinės infekcijos, pvz., „kinų restorano liga“ dėl termiškai netinkamai apdorotų ryžių [2]). Gramneigiamas bakterijas makrolidai veikia silpniau, nes negali prasiskverbti per jų vidines ir išorines (sudėtingesnės sandaros nei gramteigiamų mikroorganizmų) sienes, išskyrus *Bordetella pertussis* (kokliušo sukėlėjas), *Campylobacter*, *Helicobacter*, legionėles. Makrolidai veikia mikobakterijas, mikoplazmas, chlamidijas, ureplazmas, spirochetas ir kt. [5]. Makrolidai veikia bakteriostatiškai, bet gali veikti ir baktericidiškai, priklausomai nuo bakterijų jautrumo jiems ir vaisto koncentracijos [5].

Be antibakterinio poveikio, makrolidai pasižymi labai svarbiu imunomoduliuojančiu poveikiu, kuris siejamas su jų gebėjimu slopinti prouždegiminių (uždegimą skatinančių) mediatorių citokinų produkciją, neutrofilų migraciją į uždegimo židinį, gleivių sekreciją ir kt. [13, 14, 18].

Nepaisant efektyvių antibiotikų, taikomos pneumokokinės vakcinacijos, pneumokokinė infekcija (*Streptococcus pneumoniae*) yra svarbiausia pasaulyje sergamumo ir mirtingumo nuo infekcinės ligos tarp vaikų ir suaugusiųjų priežastis (generalizuotas pneumokokinis meningitas, plaučių uždegimas, sepsis). Vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims pneumokokų sukeltos ligos yra viena dažniausių hospitalizavimo ir mirties priežasčių. Sergančiųjų lėtinėmis ligomis ši rizika yra net tris kartus didesnė [15].

Pneumokokinės komplikacijos (sunkus plaučių audinio pažeidimas, daugybinis organų nepakankamumas, šokas ir kt.) yra susijusios su mikroorganizmo ir jo gyvybinės veiklos produktų poveikiu organizmui bei paties organizmo imuninio atsako į infekciją – uždegimo – sukeliamais audinių pažeidimais. Uždegiminė reakcija reikalinga naikinant ligos sukėlėjus, bet pernelyg aktyvus uždegimas gali sukelti vietinių ir sisteminių pažeidimų. Todėl makrolidų gebėjimas sušvelninti uždegiminį atsaką įvairiais lygmenimis yra labai vertinga, nors iki galo neištirta, savybė. Makrolidų imunomoduliuojančios savybės naudingos esant tokioms ligoms, kaip, pvz., cistinė fibrozė, astma, bronchektazinė liga. Šių lėtinių ligų atvejais makrolidai sumažina ligos sunkumą, trumpina hospitalizacijos laiką, mažina mirtingumą [13].

Roksitromicino imunomoduliuojamasis poveikis yra stipresnis už klaritromicino ir azitromicino [5].

Senasis makrolidas eritromicinas bakteriostatiškai veikia pasirinktinai gramteigiamus mikroorganizmus ir kai kuriuos gramneigiamus mikroorganizmus (chlamidijas, mikoplazmas ir kt.). Vartojamas kaip rezervinis antibiotikas, kai neveikia penicilinai arba yra alergija jiems (jam labai greitai vystosi atsparūs m/o).

Eritromicinas iš dalies neatsparus rūgštims, skrandyje kiek ardomas, todėl jo tablečių, ypač padengtų, negalima kramtyti, negalima jo užsigerti rūgščių sultimis. Vaistas neretai sukelia virškinamojo trakto sutrikimų, vartojamas ilgai ir didelėmis dozėmis gali pažeisti kepenis. Eritromicino pusinės eliminacijos laikas yra trumpas – 1–1,5 val., vartojamas 4 kartus per parą. Eritromicinas slopina citochromo P450 fermentus, metabolizuojančius kai kuriuos vaistus. Nuslopinus metabolizmą didėja šių vaistų koncentracija plazmoje, stiprėja poveikis ir gali padidėti toksiškumas (karbamazepino, fenitoino, teofilino, varfarino ir kt.).

Naujieji makrolidai (klaritromicinas, azitromicinas, roksitromicinas ir kt.) šiek tiek skiriasi nuo eritromicino cheminės sandaros formule. Dėl šių pokyčių didėja vaistų bioprieinamumas, jie geriau penetruoja į audinius, mažėja poveikis virškinimo traktui, su citochromo P450 fermentų slopinimu susijusi vaistų tarpusavio sąveikos rizika ir kt. [5]. Taip pat ilgėja pusinės eliminacijos periodas, todėl vaistai vartojami 1–2 kartus per dieną.

Vartojant makrolidų jiems dažnai ir (arba) greitai vystosi atsparumas. Makrolidai vartojami viršutinių (sinusitas, faringitas, otitas), apatinių kvėpavimo takų infekcijoms (bronchitas, pneumonija), odos ir minkštųjų audinių infekcijoms, lytinių takų infekcijoms, toksoplazmozei gydyti ir kt.

Naujieji makrolidai rekomenduojami empiriniam visuo-
menėje įgytos pneumonijos gydymui, jeigu pacientas netoleruoja pirmojo pasirinkimo vaistų (amoksicilinas, tetraciklinas) arba yra alergiškas β laktaminiams antibiotikams arba aplinkoje cirkuliuoja atsparios pirmo pasirinkimo vaistams *Streptococcus pneumoniae* padermės [17, 18].

Legionelių sukeltas plaučių uždegimas skubiai gydomas penicilino ir makrolidų deriniu. Chlamidijos, mikoplazmos retai būna atsparios makrolidams, todėl naujieji makrolidai plačiausiai vartojami atipinėms chlamidijų ar mikoplazmų sukeltoms ligoms gydyti: atipinei pneumonijai, lytiniu keliu plintančioms chlamidiozei, ureplazmozei ir kt. [18].

Klaritromicinas vartojamas opalgei, kurią sukelia mikroorganizmas *Helicobacter pylori*, kompleksškai gydyti.

Azitromiciną ir klaritromiciną gerai toleruoja vaikai.

Nepageidaujamas poveikis. Injekcijos vietoje – dirginimas, flebitas, tromboflebitas. Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, viduriavimas (azitromicinas, klaritromicinas gerokai rečiau). Širdies aritmijos (azitromicinas, roksitromicinas rečiau). Ototoksinis poveikis. Skiriant į veną didelėmis dozėmis gali būti negrįžtamas (kurtumas). Alerginės reakcijos (retai). Disbakteriozė. Pseudomembraninis kolitas. Hepatotoksinis poveikis, suaktyvėję kepenų fermentai.

Linkozamidai

• linkomicinas, klindamicinas

Pagal veikimą artimi makrolidams. Bakteriostatiškai veikia gramteigiamus mikroorganizmus, tarp jų stafilokokus, stipriai veikia anaerobus. Neveikia gramneigiamų kokių (gonokokų, meningokokų). Išskirtinė farmakokinetikos savybė – geriau už daugelį kitų antibiotikų prasismelkia į kaulus, todėl tinka kompleksiniam osteomielitui gydyti. Vartojami kaip rezerviniai antibiotikai. Linkomicino negalima užsigerti vaisvandenių, kuriuose kaip saldiklis vartojamas ciklamatas, nes smarkiai pablogėja linkomicino rezorbcija.

Klindamicinas nuo linkomicino skiriasi tuo, kad jo rezorbcijai maistas neturi didelės reikšmės, jis dar stipriau veikia anaerobus. Jie gali sukelti pseudomembraninį enterokolitą. Dabar nustatyta, kad jį gali sukelti bet kurie antibiotikai ir visos kitos antimikrobiškai veikiančios chemoterapinės medžiagos. Pseudomembraninio kolito priežastis – disbakteriozė – žarnyne pradeda daugintis *Clostridium difficile*.

Glikopeptidai

• vankomicinas ir kt.

Stipriai baktericidiškai veikia stafilokokus, streptokokus (tarp jų ir enterokokus), *Clostridium difficile* (jos endotoksinai sukelia pseudomembraninį enterokolitą), difterijos korinebakterijas ir kitus gramteigiamus mikroorganizmus. Yra duomenų apie šiam antibiotikui atsparias stafilokokų padermes. Vankomicinu gydomas sunkios infekcijos, bakterinis endokarditas, meningitas, peritonitas, sepsis, kurias sukelia [7, 9]:

- meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus* ir kitos stafilokokų rūšys, atsparios penicilinams ir cefarosporinams (MRSA).
- *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokai), atsparūs β laktaminams ir kitiems antibiokams (pvz., meningitas);
- β hemolizinis streptokokas (faringitas – pūlinga angina), kai negalima skirti β laktaminių antibiotikų dėl alergijos arba sukėlėjo rezistentiškumo;

- enterokokai, kai vaisto negalima skirti dėl alergijos arba sukėlėjo rezistentiškumo;
- geriamasis vankomicinas naudojamas *Clostridium difficile* viduriavimui gydyti (antibiotikų sukeltas pseudomembraninis kolitas);
- difterijos korinebakterijos.

Nepageidaujamas poveikis. Iš virškinamojo trakto rezorbuojasi labai maži kiekiai, todėl vartojant geriamąją formą – netoksiškas. Infuzuojamas į veną (infuzijos trukmė mažiausiai 60 min.), negalima jo injekuoti į raumenis (dirgina, todėl labai skauda, gali prasidėti net raumenų nekrozė). Flebitas (retai). Švirkščiant per greitai vystosi raudonojo žmogaus sindromas – dėl išsiskyrusio histamino atsiranda niežulys, parausta veido, kaklo, pečių oda. Galimos kitos padidėjusio jautrumo reakcijos [7]. Vartojant parenteriniu būdu gali pasireikšti ototoksinis (pažeidžia klausą), nefrotoksinis poveikiai (nemetabolizuojamas kepenyse, per inkstus išsiskiria nepakitęs). Pykinimas, neutropenija, trombocitopenija ir kt. [7, 9].

Oksazolidinonai

• linezolidas

Rezervinis, plataus veikimo spektro antibiotikas, skiriamas gydyti sunkioms komplikuotoms infekcijoms, kurias sukelia atsparūs gramteigiami mikroorganizmai. Vankomicinui atsparūs enterokokai, meticilinui atsparūs stafilokokai (MRSA), makrolidams atsparūs streptokokai ir kt. [3, 5, 7, 9]. Vartojamas hospitalinei ir visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti, komplikuotoms minkštųjų audinių infekcijoms, sepsiui ir kt. [3, 9]. Pasižymi puikiu bioprieinamumu. Intraveninė vaisto vartojimo forma gali būti greitai pakeista geriamąja. Brangus, neveikia gramneigiamų mikroorganizmų. Mažai duomenų apie mikroorganizmų atsparumą [5].

Nepageidaujamas poveikis. Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, slopina kraujo gamybą, trombocitopenija, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, galimas neurotoksinis poveikis (periferinė neuropatija), kandidozė ir kt. [3, 5, 9]. Gali didinti arterinį kraujo spaudimą, todėl atsargiai skiriamas su simpatomimetikais (pseudoefedrinu, adrenalinu, dopaminu ir kt.). Kartu su vaistais, didinančiais serotonino kiekį (antidepresantais), gali sukelti gyvybei pavojingą serotoninerginį sindromą [5, 7, 9].

Chinolonai (fluorchinolonai)

- pipemido rūgštis, ciprofloksacinas, ofloksacinas, norfloksacinas, levofloksacinas, moksifloksacinas, pefloksacinas

Chinolonai dar vadinami girazės inhibitoriais. Girazė yra fermentas, reikalingas mikroorganizmų ląstelėse ilgiesiems DNR siūlams sujungti. Sutrikus šiam procesui, mikroorganizmai žūva – taigi, girazės inhibitoriai veikia bakteriocidiškai. Chinolonų poveikio spektras yra platus. Jie veikia ir gramteigiamus (jautrius ir nejautrius meticilinui stafilokokus, *Streptococcus pneumoniae*, enterokokus ir kt.), ir daugiau gramneigiamus mikroorganizmus (*P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Gonococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus influenzae* ir kt.), taip pat chlamidijas, mikoplazmas, legionėles [9].

Jie greitai ir gerai absorbuojasi iš virškinamojo trakto, veikli antimikrobinė koncentracija kraujyje ir audiniuose išlieka daug ilgiau, nors jie vėliau taip pat daugiausiai nepakitę išsiskiria pro inkstus. Gera fluorchinolonų koncentracija susidaro

ne tik šlapime, bet ir prostatoje, plaučiuose, tulžyje ir kt. [7]. Jie plačiai vartojami šlapimo takų, virškinimo trakto, kvėpavimo sistemos infekcijoms (bronchitas, sinusitas) gydyti, taip pat odos ir minkštųjų audinių, kaulų, sąnarių, ginekologinėms ligoms, septicemijai, gonorėjai ir kitoms lytiškai plintančioms infekcinėms ligoms gydyti.

Plačiai vartojant fluorchinolonų, didėja ir mikroorganizmų atsparumas jiems, ypač vyresnės kartos atstovams [7]. Pasaulio sveikatos organizacijos ataskaitose atkreipiamas dėmesys į didėjančią *E. coli* atsparumą šiems vaistams.

Gramteigiamus mikroorganizmus veikia antros kartos chinolonai (ciprofloksacinas, norfloksacinas, ofloksacinas) [3].

Trečios kartos levofloksacinas, moksifloksacinas, pasižymi dar stipresniu poveikiu gramteigiamiems kokams, ypač pneumokokui. Šių vaistų grupei priklauso vadinamieji naujieji fluorchinolonai: levofloksacinas, gatifloksacinas, gemifloksacinas, moksifloksacinas. Veiksmingiausias gydant pneumokinę infekciją yra gemifloksacinas. Naujųjų preparatų veikimo pusperiodis yra ilgas, todėl jie vartojami vieną kartą per parą [3].

Nepageidaujamas poveikis. Virškinimo trakto dirginimo (viduriavimas, vėmimas, dispepsija) ir poveikio CNS reiškiniai: galvos skausmas, mieguistumas, nemiga, galvos svaigimas, tremoras, traukuliai, haliucinacijos ir kt.). Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) gali stiprinti fluorchinolonų stimuliuojantį CNS poveikį [7]. Periferinė neuropatija gali atsirasti netrukus po vartojimo ir gali būti nuolatinė. Jei pasireiškia simptomai (skausmas, deginimas, dilgčiojimas, tirpimas, silpnumas, jutimų sutrikimai), fluorchinolonų vartojimas turėtų būti sustabdytas siekiant išvengti negrįžtamų pažeidimų. Tendinopatija (sąnarių sausgyslių pažeidimas), įskaitant Achilo sausgyslės plyšimą, gali atsirasti net po trumpalaikio fluorchinolonų vartojimo. QT intervalo pailgėjimas, bradikardija, skilvelių aritmija, asistolija. Negalima vartoti su proaritminį poveikį turinčiais vaistais.

Fluorchinolonų vartojimas labai siejamas su *Clostridium difficile* sukeliama viduriavimu (pseudomembraniniu kolitu). Virulentiški *C. difficile* štamai, gaminantys žarnyno sienelę pažeidžiančius toksinus, yra atsparūs fluorchinolonams [6, 7].

Teratogeninis poveikis, slopinamas kaulinio audinio vystymasis. Tačiau kai kurie ekspertai teigia, kad šio poveikio įrodymai silpni ir rekomenduoja juos kaip antro pasirinkimo vaistus, apribojant jų vartojimą kai kuriomis situacijomis [7]. Vaistai išsiskiria į motinos pieną. Vartojant vaistą, žindyti nerekomenduojama dėl galimų artropatijų.

Tetraciklinai [7]

- tetraciklinas, doksiciklinas

Tetraciklinų veikimo spektras labai platus. Jie veikia bakteriostatiškai gramteigiamus ir gramneigiamus kokus ir bakterijas, taip pat riketsijas, mikoplazmas, spirochetas, chlamidijas, aktinomicetus, o didesnės jų dozės – ir entamebas. Gramteigiamus mikroorganizmus jie veikia silpniau už penicilinus.

Tetraciklinai vartojami kaip rezerviniai antibiotikai jiems jautrių mikroorganizmų sukeltoms ligoms gydyti, kai sukėlėjų neveikia penicilinai ir kiti mažiau toksiški antibiotikai arba kai ligonis jiems yra alergiškas. Jie ypač indikuotini leptospirų, riketsijų, mikoplazmų sukeltoms ligoms, taip pat bruceliozei, tularemijai, juodligei, cholerei, Laimo ligai gydyti. Skiriami

ir mišrių infekcijų sukeltoms, taip pat sunkioms generalizuotoms infekcinėms ligoms gydyti.

Nepageidaujamas poveikis. Pykinimas, vėmimas, gali sutrikdyti virškinimą, nes dirgina virškinimo trakto gleivinę (ypač juos geriant nevalgius), jei ryjamas neužgeriant vandens, gali sukelti erozijas, taip pat slopina virškinimo fermentų aktyvumą. Kadangi jie nuslopina žarnyno mikroflorą, tai virškinimo trakte kartais pradeda intensyviai daugintis tetraciklinams atsparūs mikroorganizmai – vystosi vidaus organų kandidamikoze, stafilokokinis enterokolitas (dėl disbakteriozės ligonis truputį viduriuoja, jam pučia vidurius), galimas pseudomembraninis kolitas (*C. difficile* antrinė infekcija). Didelės tetraciklinų dozės gali pažeisti kepenis (hepatotoksinis veikimas), sutrikdyti kasos funkciją. Šis nepageidaujamas veikimas labiausiai pasireiškia nėščiosioms ir tada, kai skiriami kiti hepatotoksiškai veikiantys vaistai.

Išskirtina tetraciklinų savybė – kauptis daug kalcio turinčiuose audiniuose: kauluose, dantyse, naguose, navikuose – ir sudaryti ten netirpius junginius (chelatus). Todėl vaikams iki 8 metų amžiaus jie gali sutrikdyti kaulų augimą, dantų vystymąsi. Dantys gali pagelsti, vėliau paruduoti. Net išaugusius nuolatinius dantis dažniau pažeidžia ėduonis. Tetraciklinai praeina pro placentą, todėl, jeigu juos vartos nėščiosios, naujagimis gali gimti su kaulų ir dantų vystymosi sutrikimais. Tetraciklinai gali sukelti odos alergines reakcijas, fotodermatozes. Vartojant doksicikliną negalima degintis saulėje, nes galimos fototoksinės reakcijos. Jos panašios į nudegimą saulėje: paraudimas, patinimas, kartais skausmingos pūslelės su skysčiu. Ūmiam periodui praėjus, gali likti pigmentacija [19].

Tetraciklinų rezorbciją blogina daug kalcio, magnio, aliuminio, geležies turintys maisto produktai ir vaistai. Tetraciklinų negalima skirti alergiškiems ligoniams, nėščiosioms, vaikams iki 8 metų amžiaus, esant kepenų, inkstų nepakankamumui. Tetraciklinas yra senosios kartos preparatas, vartojamas vietiskai paprastiesiems spuogams gydyti.

Doksiciklinas yra naujesnės kartos mažiau toksiškas preparatas. Geriau už kitus tetraciklinus absorbuojasi iš virškinimo trakto (90 proc.), jungiasi su kraujo plazmos baltymais, gerai patenka į audinius, veikia ilgai, nes jo pusinės eliminacijos periodas yra apie 20 val. Pirmą gydymo dieną geriama 200 mg (po 100 mg 2 kartus), vėliau po 100 mg vieną kartą per parą (sunkiais atvejais 2 kartus). Visi tetraciklinai turi būti geriama valgant arba tuoj po valgio, užsigeriant didesniu skysčių kiekiu (tik ne pienu, turinčiu daug kalcio). Doksiciklino absorbcijai iš virškinamojo trakto pienas ir jo produktai didesnės įtakos neturi.

Chloramfenikolis (levomicetinas)

Chloramfenikolis (levomicetinas) gaminamas tik sintetiniu būdu. Preparatas labai kartus. Jo veikimo spektras labai platus: veikia gramteigiamus bei gramneigiamus kokus ir bakterijas, iš jų vidurių šiltinės, paratifų sukėlėjus, influencos lazdeles, taip pat spirochetas, leptospiras, aktinomicetus, riketsijas, chlamidijas ir kai kuriuos kitus mikroorganizmus. Veikimo pobūdis bakteriostatinis [7, 9].

Nepaisant labai plataus veikimo spektro, dėl didelio toksiškumo (hematotoksinis veikimas), chloramfenikolis turi būti skiriamas gydyti tik sunkioms infekcinėms ligoms, kurių sukėlėjai neįsitraukė kitiems antimikrobiniais preparatais (tai yra rimto rezervo antibiotikas). Tai visų pirma vidurių šiltinė,

kitos sunkios salmoneliozės, *Haemophilus influenzae* sukeltos ligos (ypač meningitas, epiglotitas), riketsiozė, plaučių infekcija, gramneigiamų bakterijų sukeltas sepsis ir kt.

Nepageidaujamas poveikis. Dažniau už kitus antibiotikus chloramfenikolis slopina kaulų čiulpus. Gydymo pradžioje jis gali grįžtamai nuslopinti eritropoezę, o gydant ilgai ir didelėmis dozėmis gali sukelti ir negrįžtamus kraujodaros pakitimus – aplazinę ir hipoplazinę anemiją, trombocitopeniją, leukopeniją, granulocitopeniją. Norint to išvengti, chloramfenikolis turi būti vartojamas tik sunkioms infekcinėms ligoms gydyti. Reikia vengti pakartotinių gydymo kursų, negydyti juo ilgiau nei 7–10 dienų, reguliariai tirti ligonio kraują. Negalima kartu su chloramfenikoliu vartoti kitų hematotoksiškai veikiančių vaistų. Žmonėms, kuriems iš prigimties trūksta fermento gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės, chloramfenikolis gali sukelti ir hemolizinę anemiją. Vartojant chloramfenikolį vietiskai, maži vaisto kiekiai gali absorbuotis ir retais atvejais sukelti aplazinę anemiją. Kadangi chloramfenikolis vietiskai dirgina, jį vartojant gali sutrikti virškinimas (pykinimas, vidurių pūtimas ir kt.). Disbakteriozę jis sukelia rečiau negu tetraciklinai. Alergines reakcijas preparatas taip pat sukelia retai.

Labai atsargiai chloramfenikolį reikia skirti naujagimiams, ypač neišnešiotiems, nes jų organizme preparato pusinės eliminacijos periodas yra daug ilgesnis. Dėl to chloramfenikolis kumuliuojasi ir gali sukelti pilkąjį sindromą. Jo priežastis – nepakankamas fermentų, metabolizuojančių chloramfenikolį, aktyvumas. Šio sindromo reiškiniai – pilvo pūtimas, vėmimas, cianozė, gali sutrikti kvėpavimas ir širdies veikla. Nenutraukus gydymo, naujagimis kartais net miršta.

Skiriant dideles chloramfenikolio dozes vidurių šiltinei gydyti, gali pasireikšti Jarišo-Herksheimerio sindromas, nes, žūstant bakterijoms, atsipalaiduoja daug endotoksinų (krinta kraujospūdis, atsiranda tachikardija). Ilgai vartojant didelėmis dozėmis, chloramfenikolis gali veikti neurotoksiškai.

Aminoglikozidai

- amikacinas, gentamicinas, kanamicinas, neomicinas, streptomycinas, tobramicinas

Aminoglikozidų veikimo spektras yra platus. Jie stipriau veikia gramneigiamus kokus (gonokokus, meningokokus) ir bakterijas (bruceliozės, tulielemijos, maro, kokliušo, dizenterijos sukėlėjus, influencos, žarnų lazdelę ir kt.). Jie veikia, nors ir silpniau, gramteigiamus kokus (stafilokokus, enterokokus) ir bakterijas, tarp jų – tuberkuliozės sukėlėją. Aminoglikozidai veikia bakteriocidiškai ir besidauginančius, ir ramybės stadijoje esančius mikroorganizmus. Skirtingų aminoglikozidų poveikio spektras skiriasi.

Šie antibiotikai dažniausiai vartojami kartu su kitais preparatais gydant sunkias gramneigiamų organizmų, pvz., *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, ir kitų atsparių mažiau toksiškiems antibiotikams bakterijų sukeltas infekcijas. Derinant su plataus spektro β laktaminiais antibiotikais ir vankomicinu, pasireiškia jų sinerginis poveikis – suduodamas dvigubas smūgis infekcijai [3, 5, 7, 9].

Aminoglikozidai vartojami parentaliai. Išgerti labai blogai rezorbuojasi, todėl veikia tik virškinamojo trakto mikroflorą. Jie greitai ir gerai rezorbuojasi iš serozinių ertmių, taip pat ir sušvirkšti į raumenis. Serozinių ertmių skysčiuose, kavarnose, bronchų sekrete susidaro užtekina jų koncentracija.

cija. Išgerti aminoglikozidai pasišalina su išmatomis, o išvirkšti – antimikrobiškai aktyvia forma pro inkstus.

Aminoglikozidai gali būti skiriami virškinimo trakto, šlapimo takų, kvėpavimo organų ligoms, meningitui, bakteriniam endokarditui, peritonitui, sepsiui, žaizdų, kaulų infekcijoms, bruceliozei, marui, tulieemijai ir kitoms jiems jautrių (ypač gramneigiamų) mikroorganizmų sukeltoms ligoms gydyti. Mikroorganizmų atsparumas aminoglikozidams auga.

Visų aminoglikozidų cheminė struktūra, farmakokinetika ir nepageidaujamos reakcijos yra panašūs. Jie gerai tirpsta vandenyje, tirpalai šaldytuve išlieka aktyvūs keletą mėnesių.

Nepageidaujamas poveikis. Aminoglikozidai yra toksiški. Jie visi veikia neurotoksiškai ir ototoksiškai (pažeidžia periferinį klausos ir pusiausvyros organą, VIII galvos nervų porą), todėl gali sutrikti klausos ir pusiausvyra, ligonis kartais apkursta. Streptomycinas, gentamicinas labiau veikia pusiausvyrą, amikacinas, kanamicinas – klausą. Dažniausiai ototoksinių sutrikimų pasireiškia pacientams, aminoglikozidais gydomiems ilgai ir didelėmis dozėmis, taip pat vartojantiems kilpinių diuretikų, kurie veikia sinergiškai. Daugeliu atvejų klausos praradimas yra vėluojantis (po latentinio periodo), abipusis ir sunkus. Ototoksinio poveikio rizikos veiksniai taip pat yra jaunas amžius, inkstų funkcijos sutrikimai, triukšmo poveikis, galvos srities spindulinis gydymas, infekcinės vidurinės ausies ligos [18]. Gali sukelti ir kitų neurotoksinių reiškinių: galvos svaigimą, nemigą, nerimą, periferinius neuritus ir kt.

Visi aminoglikozidai veikia nefrotoksiškai. Nereikia kartu su jais vartoti kitų ototoksiškai ir nefrotoksiškai veikiančių vaistų. Prieš pradedant gydyti aminoglikozidais ir jais gydant, reikia tikrinti ligonio klausą, pusiausvyrą, inkstų funkciją, tirti aminoglikozidų koncentraciją kraujyje.

Aminoglikozidai praeina pro placenta. Nėščiosioms jie gali pažeisti vaisiaus periferinį klausos ir pusiausvyros organą (gims kurčėnėlysi). Aminoglikozidai gali sukelti alerginių reakcijų (dažniau streptomycinas). Negalima skirti alergiškam ligoniui, vengti skirti nėščiosioms, jei nėra gyvybinių indikacijų, atsargiai esant klausos ir pusiausvyros sutrikimams, sutrikus inkstų funkcijai.

Streptomycinas, kanamicinas ir neomicinas yra senosios kartos aminoglikozidai. Streptomycinas vartojamas gydyti tulieemijai, marui ir kartu su kitais vaistais vis dar skiriamas tuberkulozei gydyti. Tačiau dėl toksiškumo ir greitai besivystančio mikroorganizmų atsparumo, jo vartojimas ribotas [7]. Švirkščiamas giliai į raumenis. Injekcijų vietą reikia dažnai keisti, kad būtų išvengta audinių nekrozės.

Kanamicinas yra toksiškesnis už streptomyciną ir vartojamas kompleksiai gydant tuberkulozę, kaip II eilės vaistas, taip pat sunkioms, gramneigiamų mikroorganizmų sukeltoms ligoms gydyti. Dėl didelio toksiškumo neomicinas vartojamas tik vietiskai (sudėtinis „Baneocin“ tepalas ir milteliai odos, paviršinėms pooperacinėms žaizdų, gleivinių infekcijoms ir kt.).

Amikacinas, gentamicinas, tobramicinas yra naujesnės kartos aminoglikozidai. Gentamicinas daugumą gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų veikia daug stipriau, gali veikti net senesnės kartos aminoglikozidams atsparių mikroorganizmų biotipus. Stipriai veikia klebsieles, *Proteus* lazdeles, jos veikia ir *P. aeruginosa*.

Amikacino spektras dar platesnis. Jis gali veikti net kai mikroorganizmai atsparūs visiems aptartiems aminoglikozidams.

Rifamicinai

Plačiausiai vartojamas **rifampicinas**. Baktericidiškai veikia tik besidauginančius gramteigiamus, tarp jų ir stafilokokus, o didesnės dozės – ir gramneigiamus mikroorganizmus. Tai I eilės prieštuberkuliozinis vaistas. Mikobakterijų atsparumas jiems vystosi greitai, todėl tuberkulozei gydyti vartojami kompleksiskai su kitais prieštuberkulioziniais vaistais.

Vartojamas įvairios lokalizacijos tuberkulozei, profilaktiškai pacientams, kurių yra teigiamas tuberkulino mėginys, meningokokinio meningito profilaktikai, stafilokokinei infekcijai, kai neefektyvūs kiti vaistai, bruceliozei, gonorėjai ir kitoms infekcijoms gydyti.

Rifampicinas gali sukelti dispepsijos simptomų, pažeisti kepenis (ypač jei vartojamas kartu su izoniazidu, o ligonis dar geria ir alkoholinius gėrimus), sukelti neurologinių sutrikimų, alerginę reakciją. Rifampicinas indukuoja kepenų mikrosomų fermentus, kurie skaldo vaistus, todėl kartu vartojamas gali silpninti geriamųjų antikoagulantų, geriamųjų hormoninių kontraceptikų ir kitų vaistų poveikį [7].

Kai kurie antimikrobiniai vaistai (ne antibiotikai)

Sulfonamidai ir trimetoprimas

• sulfametoksazolis ir trimetoprimas („Biseptolis“)

Sudėtinis antimikrobinis preparatas, trimetoprimo ir sulfonamido sulfametoksazolio, veikiančių sinergistiškai, derinys. Baktericidiškai veikia daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų mikroorganizmų, pirmuonis. Derinys neaktyvus prieš anaerobus, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *P. aeruginosa*.

Enterokokai, daugelis enterobakterijų ir *Streptococcus pneumoniae* padermių yra atsparios šiam vaistui. Sulfametoksazolio ir trimetoprimo derinys nėra kliniškai veiksmingas gydant A grupės streptokokų sukeltą faringitą [7].

Kotrimazoliu gydamos šlapimo takų infekcijos, prostatitas, lytinių organų, ausų, nosies, gerklės infekcijos, pneumonijos (tarp jų pneumocistinė), meningitai, žarnyno infekcijos (vidurių šiltinė, salmoneliozė), toksoplazmozė ir kt. Preparatas gerai rezorbuojasi iš virškinamojo trakto. Prasiskverbia į daugelį organizmo audinių ir skysčių, tarp jų į smegenų skystį, prasismelkia pro placenta, patenka į motinos pieną. Didžioji dalis pasišalina pro inkstus.

Nepageidaujamos reakcijos. Dažniausiai pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, padidėjusio jautrumo reakcijos. Kitos – kristalurija (rekomenduojama vartoti daug skysčių), oligurija, anurija. Aseptinis meningitas, kraujodaros slopinimas (agranulocitozė, trombocitopenija, anemija), Stivenso ir Džonsono sindromas, toksiinė epidermio nekrolizė, vaskulitas, seruminė liga, vaisto sukeltas karščiavimas, anafilaksija, angioedema, žaibinė kepenų nekrozė, pseudomembraninis kolitas ir kt.

Su trimetoprimu susijęs folio rūgšties trūkumas (makrocitinė anemija), todėl reikia vartoti folio rūgšties.

Nitroimidazoliai

Metronidazolis – tai sintetinis plataus veikimo spektro antimikrobinis vaistas. Baktericidiškai veikia anaerobus ir pirmuonis. Vartojamas anaerobų sukeltoms infekcijoms gydyti: peritonitui (derinant su kitais antimikrobiniais vaistais, pvz.,

gentamicinu), kepenų, plaučių, smegenų abscesui, dujinei gangrenai, anaerobiniam sepsiui, osteomielitui, pseudomembraniniam kolitui, meningitui ir kt. Vartojami storosios žarnos ir dubens organų pooperacinės infekcijos profilaktikai. Pirmuonių sukeltai infekcijai gydyti: trichomonozė, liambliozė, amebiazė. Preparatas efektyviai veikia *Helicobacter pylori* (kartu su kitais vaistais), sergant skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opalige. Skiriamas *Clostridium difficile* sukeltam pseudomembraniniam kolitui gydyti. Plačiai vartojamas esant bakterinei vaginozei.

Nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios: dispepsija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nemalonūs skonis burnoje. Galimas galvos svaigimas, mieguistumas, dilgėlinė, niežulys, flebitas po intraveninės injekcijos, makšties kandidozė ir kt.

Nitrofurantai

Nitrofurantoinas (furadoninas) – nitrofurano grupės antibakterinis vaistas. Baktericidiškai veikia uropatogenus, tokius kaip *E. coli*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*. Vartojamas kaip rezervinis preparatas nekomplikuotoms šlapimo takų infekcijoms gydyti, lėtinių pasikartojančių šlapimo takų infekcijų ilgalaikiai profilaktikai. Nepageidaujamas poveikis dažniausias yra pykinimas, vėmimas. Toksinis poveikis plaučiams (progressuojanti intersticinė fibrozė), periferinė neuropatija (parestizijos), hepatotoksinis poveikis, anemija, leukopenija, granulocitopenija ir kt.

Su antibiotikų vartojimu susijęs viduriavimas

Vieni dažnesnių antibiotikų vartojimo padarinių, neigiamai veikiančių gyvenimo kokybę ir galinčių sukelti gyvybei pavojingų komplikacijų, yra disbakteriozė ir viduriavimas. Su antibiotikų vartojimu susijęs viduriavimas – tai dažnas tuštėjimas vandeningomis išmatomis be aiškos priežasties, kaip atsakas į infekcijos gydymą. Paprastai viduriuoti pradeda dar gydantis ar per savaitę nuo antibiotikų vartojimo pabaigos. Lengvo viduriavimo gydyti nereikia. Kartais pakanka tiesiog nutraukti gydymą antibiotikais [4].

Sunkiausią su antibiotikais susijusį viduriavimą sukelia *Clostridium difficile*. Tai viena iš normalios žarnyno mikrofloros bakterijų. Vartojant antibiotikus vienos bakterijos išnyksta, o šios, būdamos atsparios, įsivysto, sparčiai dauginasi ir sukelia storosios žarnos uždegimą – pseudomembraninį kolitą. Pacientas viduriuoja, gali tuštinti su krauju ir (ar) gleivėmis. Viduriuojant 2–3 savaites atsiranda daug komplikacijų: elektrolitų disbalansas, dehidratacija, organizmas nualinamas. Be viduriavimo, *C. difficile* infekcija pasireiškia aukšta temperatūra, pilvo skausmais. Užsitęsęs šiems simptomams, gresia organizmo išsekimas, žarnų perforacija, išsiplėtusi storoji žarna (*megacolon*) ar net mirtis [4].

Plataus spektro antibiotikai, taikomos sudėtinės antibakterinių vaistų schemas siejamos su didesniu pavojumi kilti *C. difficile* infekcijai. Tačiau bet kuris antibiotikas gali sutrikdyti storosios žarnos mikroflorą, ypač klindamicinas, cefalosporinai, fluorochinolonai [1]. *C. difficile* infekcija gali atsirasti ir po įprasto antibiotikų terapijos kurso. Žinoma, ji dažnesnė, kai antibiotikų kursai kartojasi dėl atsinaujinančių infekcijų, tačiau net ir vienas antibiotikų kursas gali išderinti žarnyno veiklą ir pusiausvyrą [12]. Viduriavimas dėl *C. difficile* infekcijos gali pasireikšti ne antibakte-

rinio gydymo metu, o po 2–3 ir net 8 savaičių nutraukus gydymą antibiotikais [1].

Yra trys pagrindiniai rizikos veiksniai *C. difficile* infekcijai išsivystyti: antibiotikų vartojimas, vyresnis pacientų amžius ir hospitalizacija [1, 6, 8]. Šia liga dažniau serga vyresni kaip 65 metų asmenys, neseniai gydyti ligoninėje ar slaugos namuose, ilgą laiką vartoję antibiotikų, turėję virškinamojo trakto operacijų, sergantys gretutinėmis sunkiomis ligomis, paveikiančiomis žarnyną, pvz., Krono liga, celiakija, vartojantys protonų siurblio inhibitorių ir kt. [1, 4, 6]. Tačiau yra duomenų, kad pastaraisiais metais ja vis dažniau suseraga ir jauni, iki tol buvę sveiki, nevartoję antibiotikų ir negydyti ligoninėje asmenys. Vienintelis jų rizikos veiksnys buvo kontaktas su sergančiuoju *C. difficile* infekcija, todėl manoma, kad infekcija plinta tiesioginiu žmogus žmogui perdavimo būdu. Vadinas, galimi *C. difficile* infekcijos protrūkiai [1, 6, 10]. Čia labai svarbi aseptika ir higienos normų laikymasis.

Taigi, sergamumas šia infekcija didėja, tačiau didžiausią nerimą kelia, kad daugėja sunkios infekcijos atvejų, didėja mirtingumas [1, 6, 10]. Skaičiuojama, kad JAV kasmet apie 10–30 tūkst. žmonių miršta dėl nesiliaujamo viduriavimo – pseudomembraninio kolito [4, 12].

C. difficile yra normalios žarnyno mikrofloros dalis, tačiau nustatyta, kad infekcijos protrūkių sukelia labai virulentiški šių bakterijų štamai, gaminantys A ir B toksinus. Toksinai tvirtinasi prie žarnų epitelio ląstelių ir jos žūsta. Sunki *C. difficile* infekcija pasireiškia pseudomembraniniu kolitu, ryškia leukocitoze, ūminiu inkstų nepakankamumu, hipotenzija. Virulentiški *C. difficile* štamai yra atsparūs plačiai vartojamiems fluorochinolonams ir klindamicinui [6].

C. difficile infekcija gydoma metronidazoliu, sunkesniais atvejais – geriamuoju vankomicinu [6, 12]. Nepaisant sėkmingo gydymo, apie 20 proc. pacientų *C. difficile* infekcija pasikartoja. Atkrytis dažniausiai ištinka praėjus 4 savaitėms po gydymo. *C. difficile* infekcija suseraga tik apie pusę ligoninėje antibiotikais gydytų pacientų ir turinčių toksinus gaminančių *C. difficile* štamų. Kiti tampa simptomų neturinčiais bakterijų nešiotojais [6].

C. difficile infekciją sukelia ir jos atsinaujinimą skatina storosios žarnos mikrofloros disbalansas, sukeltas antibiotikų ir toliau palaikomas infekcijos gydymui skiriamo metronidazolio ir (arba) vankomicino. Siekiant iš naujo suderinti žarnyno veiklą mikrofloros funkcijoms atkurti, dėmesys buvo nukreiptas į probiotikus [1, 4]. Buvo tiriamos įvairių bakterijų probiotinės savybės, įskaitant *Lactobacillus rhamnosus* GG, įvairios *Lactobacillus* ir *Bifidobacterium* padermės ir mielių *Saccharomyces boulardii*. Tyrimai parodė, kad tik dalis bakterijų pasižymi probiotiniu poveikiu. Pvz., *Lactobacillus rhamnosus* GG yra specifinės bakterijų padermės, teikiančios probiotų poveikį su antibiotikų vartojimu susijusio viduriavimo prevencijai. Kitų *Lactobacillus rhamnosus* rūšių padermės, *Lactobacillus* genties padermės šio poveikio gali neturėti, nes skirtingos bakterijų padermės pasižymi skirtingomis savybėmis, pvz., atsparumu skrandžio rūgščiai ir tulžiai, gebėjimu kolonizuoti žarnyno gleivinę ir antimikrobinu aktyvumu [1].

Daugiausiai įrodymų apie teigiamą poveikį gydant viduriavimą (ne tik antibiotikų sukeltą) turinčios probiotikų rūšys yra *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG ir *Lactobacillus reuteri*. *Saccharomyces boulardii* yra grybelinės kilmės probiotikas, todėl atsparus antibiotikams ir tinkamas var-

toti vienu metu su antibakteriniu gydymu. Ypač tinka antibiotikų sukeltam viduriavimui gydyti. Klinikiniai tyrimai rodo, kad geriausias efektas *C. difficile* sukeltam kolitui gydyti ir atkryčių profilaktikai gaunamas paskyrus *Saccharomyces boulardii*, nes mieliagrybio nenaikina standartiniai antibiotikai [1, 8].

Probiotikai, vartojami kartu su antibiotikais, sumažina su antibiotikų vartojimu susijusio viduriavimo ir *C. difficile* infekcijos išsivystymo riziką [1, 8, 10].

Literatūroje minimi probiotiniai jogurtai. Jie gaminami pieną fermentuojant raugo bakterijomis *Lactobacillus delbrueckii* porūšiu *bulgaricus* ir *Streptococcus thermophilus*. Nors jogurtas yra produktas, su kuriuo probiotinės bakterijos gali patekti į žarnyno apatinę dalį, turima mažai įrodymų, kad konkrečiai šios padermės gali pasižymėti teigiamu poveikiu (su antibiotikais susijusio viduriavimo prevencijai) [1].

Labai retai sunkiai sergantiems, nusilpusio imuniteto pacientams probiotinės bakterijos iš žarnyno gali patekti (translokacija) į sritinius limfmazgius, blužnį, kepenis, kraujotaką, širdies vožtuvus, kitus audinius ir sukelti infekcijas, bakteriemiją, sepsį [1].

Probiotinės bakterijos palankiai pakeičia žarnyno mikroflorą, gerina žarnyno barjerinę funkciją, pasižymi imunomoduliaciniu poveikiu, mažina osmosinį viduriavimą ir kt. Prie žmogaus žarnyno enterocitų prisijungusios gerosios bakterijos neleidžia prisitvirtinti enterotoksinams ir enteropatogeniniams mikroorganizmams [4, 10, 20].

Probiotikai yra veiksmingi gydant paprastą antibiotikų sukeltą viduriavimą, tačiau jų skyrimas *C. difficile* sukeltam viduriavimui gydyti pasiteisina ne visada [6].

Probiotikų poveikį gali padidinti papildomai vartojami prebiotikai. Prebiotikai – tam tikros balastinės nesuvirškinamos angliavandenių skaidulos, sudarančios geras maitinimosi,

augimo ir (arba) dauginimosi sąlygas probiotinėms bakterijoms. Nesuvirškintos nei seilių, nei plonojo žarnyno fermentų jos beveik nepažeistos pasiekia storąjį žarnyną, ten suardomos ir veikia kaip maistingas faktorius žarnyno mikroflorai. Probiotikų ir prebiotikų deriniai vadinami simbiotikais. Nors žinoma, kad maistinės skaidulos ir sveika žarnyno mikroflora sveikatą veikia palankiai, simbiotikų vartojimas sveikatos priežiūrai prieš pradėdant juos vartoti komercijos tikslais turi būti patvirtintas [1].

Vienas veiksmingiausių *C. difficile* infekcijos gydymo būdų yra žarnyno turinio su bakterijomis (mikrobiotos) transplantavimas iš sveiko žmogaus į sergančiojo plonąją žarną (*Faecal microbial transplantation* – išmatų mikroorganizmų transplantacija). Donorais pasirenkami jauni, sveiki asmenys. Jie išsamiai ištiriami dėl užkrečiamųjų ligų (hepatitų A, B, C, ŽIV, sifilio) ir išmatose galinčių būti parazitų bei ligas sukeliančių bakterijų. Procedūros metu per zoną, įstatytą į plonąją žarnyną, ligoniui transplantuojama paruošta sveiko žmogaus žarnyno mikroflora. Šis metodas pripažintas viena iš dešimties pažangiausių 2014 m. medicinos naujovių. Žarnyno mikrobiotos transplantacijos efektyvumas, gydant antibiotikams atsparią *C. difficile* infekciją, siekia 90–95 proc. [12, 20].

Naujasis gydymo metodas pagrįstas moksliniais tyrimais ir patvirtintas tik šiai vienai indikacijai. Mikrobiotos transplantacija skiriama tik esant atspariai *C. difficile* infekcijai. Paprastai bakterija *C. difficile* veiksmingai gydoma metronidazoliu, o jei jis nepadeda – geriamuoju vankomicinu. Žarnyno bakterijų persodinimo procedūrą rekomenduojama atlikti tik tada, jei, skiriant šių vaistų, viduriavimas išlieka arba kartojasi *C. difficile* sukeltos infekcijos [12]. Šiuo metu pasaulyje atliekami moksliniai tyrimai dėl metodo veiksmingumo sergant Krono liga, opiniu kolitu ir metaboliniu sindromu [12].

Literatūra

1. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic – associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. Therapeutic Adv Gastroenterology, 2011 May; 4 (3): 185–197. Prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105609/>
2. Pavišonis A., Lasinskaitė-Čerkasina A., Vaičiuvėnas V. Diagnostinė mikrobiologija. KMU, Kaunas, 2007.
3. Valavičius A. Sunkių ligonių gydymas antibiotikais. Lietuvos gydytojų žurnalas Pulmonologija, imunologija ir alergologija. 2008, Nr. 1 (3).
4. Su antibiotikų vartojim susijęs viduriavimas. Internistas, 2016, 3 (160).
5. Penicilins/cefalosporins/Emedexpert. Prieiga: <http://www.emedexpert.com/compare/penicillins.shtml>
6. Vaitkevičius L. Aktuali problema – *Clostridium difficile* sukeltas viduriavimas. Internistas. Infekcinės ligos, 2009, 3.
7. Hans P. Schlecht, MD, MSc, Christopher Bruno, MD. Penicillins. Merck Manuals Professional Edition. Prieiga: <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/vancomycin>; <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/aminoglycosides>; <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/chloramphenicol>; <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/fluoroquinolones>
8. Kučinskienė R. Probiotikų nauda gydant viduriavimą – neabejotina. Internistas, 2015, 6 (153).
9. Vancomycin. Overview. Liver tox. National institute of health. National library of medicine. US. Prieiga: <https://livertox.nlm.nih.gov/Vancomycin.htm>
10. Pattani R. and all. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Open Med, 2013; 7 (2). Prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863752/>
11. Sai Manasa Jandhyala and all. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterology, 2015. Prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>
12. Mikrobiotos transplantacija jau priinama Lietuvoje. Prieiga: <http://www.medpraktika.lt/naujienos/naujiena/997/Mikrobiotos-transplantacija-jau-prieinama-ir-Lietuvoje>
13. Kovalevska A., et all. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. Oxford Journals/ Medicine&Health/ Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2011.
14. Soichiro Kanoh and Bruce K. Rubin. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. Prieiga: <http://cmr.asm.org/content/23/3/590.full>
15. Ambrozaitis A. Pneumokokinė infekcija: naujos galimybės prevencijos strategijoje. Internistas. Infekcinės ligos, 2012, Nr. 6.
16. Suaugusiųjų kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos pulmonologų susitarimas, 2006. Prieiga: http://www.emedicina.lt/site/files/algoritmai/susitarimas_2006.pdf
17. Pilkauskaitė G. Makrolidų vaidmuo gydant plaučių ligas. LSMU. Pulmonologijos ir imunologijos klinika, 2012. Prieiga: http://www.emedicina.lt/lt/gydytojui/lietuvos_naujienos/makrolidu_vaidmuo_gydant_plauciu_ligas.html
18. Alzbutienė G., Lebedeva M. Vaikų ototoksikozė. LSMU MAAusų, nosies, gerklės ligų klinika, 2013. Prieiga: http://www.emedicina.lt/lt/gydytojui/lietuvos_naujienos/vaiku_ototoksikoze.html
19. Śpiewak R. Fotoalerginis ir fototoksinis dermatitas: etiologija, klinika, diagnostika. Internistas, 2012, 6 (123). Prieiga: <http://www.radoslawspiewak.net/2012-07.pdf>
20. Cairtona M. Guinane, Paul D. Corter. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Therap Adv Gastroenterol; 2013 Jul, 6 (4). Prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667473/>