Классификация пенициллинов

1. **Природные:**

- **бензилпенициллин,**
- **Пероральные - феноксиметилпенициллин, бензатина бензилпенициллин (оспен);**
- **Пролонгированные – бензатина бензилпенициллин (бициллин-1, ретарпен, экстенциллин).**

2. **Антистафилококковые пенициллины** (изоксазолпенициллины) - оксациллин;

3. **Расширенного спектра** (аминопенициллины) – ампициллин, амоксициллин;

4. **Антисинегнойные** (карбоксипенициллины, уреидопенициллины) – карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин;

5. **Комбинированные с ингибиторами β-лактамаз** – амоксициллин/клавулонат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавулонат, пипероциллин/тазобактам.

Пенициллины (кинетика)

- Хорошо проникают в органы и ткани организма, за исключением ГЭБ (лучше при воспалении), внутренних сред глаза, простаты;
- Выводятся с мочой;
- Наиболее частый ПЭ – аллергия, вплоть до АШ (природные);
- Антибиотикоассоциированную диарею чаще вызывает ампициллин;
- Нельзя вводить эндолюмбально (по жизненным показаниям возможно бензилпенициллина натриевую соль);
- При ПН применяются осторожно (калиевая соль).

Природные пенициллины

- Применяются при инфекциях, вызванных стрептококками, менингококками, спирохетами;
- Антибиотики выбора при дифтерии, газовой гангрене, лептоспирозе, клещевом боррелиозе (болезнь Лайма);
- Резистентность у пневмококков низкая, у гонококков высокая;
- Применяют в основном парентерально (бензилпенициллин);
- Феноксиметилпенициллин – внутрь (менее активен).

Пролонгированные препараты пенициллина

- Суспензии,
- Вводятся только в/м, в верхний наружный квадрант ягодицы, при обязательном горизонтальном положении пациента, перед применением необходимо убедиться не находится ли игла в сосуде;
- Медленно всасываются;
- не создают высоких концентраций;
- Экстенциллин действует 3-4 нед, другие (бициллин-3, бициллин-5 не более 14 дней);
- Применяются для профилактики и долечивания стрептококковых инфекций и сифилиса.

Антистафилококковые пенициллины (оксациллин)

- Активен в отношении пенициллинорезистентного S. aureus;
- Не действует на метициллинрезистентный S. aureus, который резистентен также к ко всем другим β-лактамам (цефалоспоринам, карбапенемам), а также часто к макролидам, тетрациклинам, линкозаминам, аминогликозидам, фторхинолонам;
- Препаратами выбора при инфекциях вызванных MRSA – ванкомицин и линезолид, мупироцин (местно);
- Плохо всасывается при приеме внутрь, применяется в основном парентерально.

Группы риска по MRSA

- Люди с ослабленной иммунной системой;
- Больные сахарным диабетом;
- Люди, использующие инъекционные наркотики;
- Пациенты, принимающие хинолоны;
- Дети, пожилые люди;
- Студенты, проживающие в общежитиях;
- Лица, находящиеся или работающие в медицинских учреждениях в течение длительного периода времени;
- Люди, которые проводят время в прибрежных водах, на пляжах;
- Люди, которые проводят время в замкнутом

Принципы лечения стафилококковых инфекций

- При инфекциях, вызванных штаммами, чувствительными к оксациллину и не продуцирующими бета-лактамазы - природные пенициллины.
- Если продуцирует бета-лактамазы, но чувствителен к оксациллину - препарат выбора оксациллин или защищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы.
- При выявлении оксациллинрезистентных штаммов применение БЛА должно быть исключено. В части случаев активность могут сохранять рифампин, фузидиевая кислота, гликопептиды, линезолид, цефалоспорины V.

Пенициллины с расширенным спектром действия (аминопенициллины)

- Действуют также на грам(-) микробы семейства Enterobacteriacae, H. influenzae.
- Разрушаются β-лактамазами;
- Могут вызвать макулопапулезную (ампициллиновую) сыпь неаллергического генеза, проходит без лечения, без отмены препарата.

Отличительные особенности амоксициллина и ампициллина:

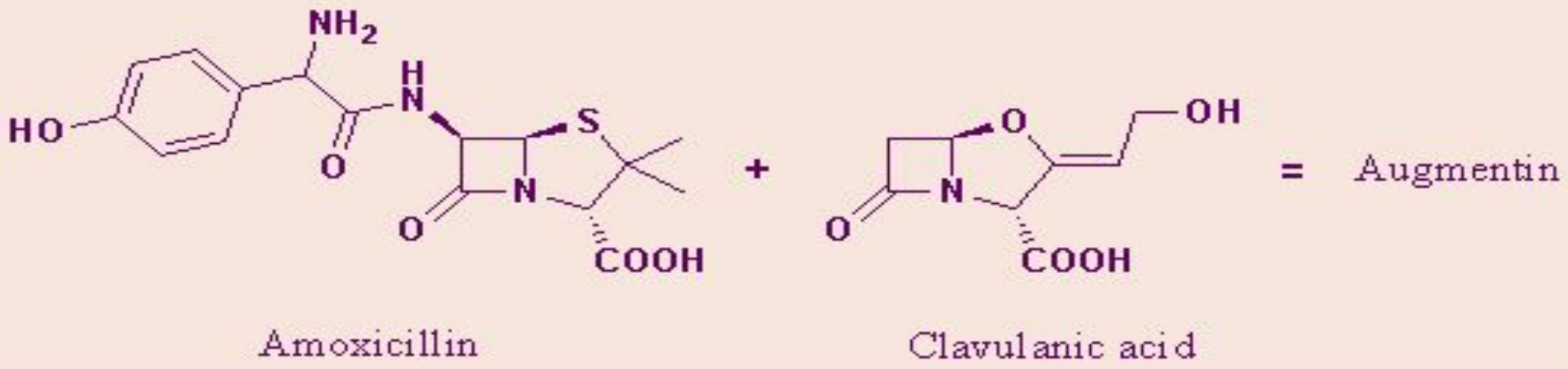
- Амоксициллин лучше, чем ампициллин и пенициллин, действует на пневмококки, H. pylori;
- Кислотостабилен, имеет в 2-2,5 раза большую биодоступность при приеме п/о;
- лучше переносится;
- Реже вызывает диарею;
- В нижних отделах ЖКТ концентрация амоксициллина низкая – не применяется при кишечных инфекциях (сальмонеллез и др.)
- Ампициллин чаще применяют парентерально (только свежеприготовленный раствор).

Особые указания при использовании амоксициллина

- 1. Плохо распределяется в **гнойной** мокроте
- 2. Разрушается пенициллиназой, клебсиеллы, псевдомонады, большинство штаммов стафилококка устойчивы к амоксициллину.
- 3. Между приемом внутрь амоксициллина и антацидными ЛС (алмагель, маалокс, фосфалюгель и т.п.), препаратами глюкозамина (румалон, хондроксид и т.п.), слабительными ЛС **должен быть промежуток 2-3 часа**!
- **4. Уменьшает эффективность пероральных эстроген-содержащих контрацептивов.**

Ингибиторозащищенные пенициллины

- Комбинация пенициллина и ингибитора β-лактамаз (клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама);
- Применяются при устойчивости флоры и периоперационной профилактики в абдоминальной хирургии;
- Наиболее мощный – пиперациллин/тазобактам (тазоцин).



Амоксиклав

- 1. Клавулановая кислота «защищает» амоксициллин от бактериальных β-лактамаз
- 2. Клавулановая кислота способна влиять на хламидий и легионелл (возбудителей атипичной пневмонии)
- 3. Снижает эффективность пероральных контрацептивов, повышает риск «кровотечения прорыва»
- 4. На протяжении всего курса + 5-7 дней после терапии избегать приема алкоголя!

Антисинегнойные пенициллины

- Уреидопенициллины более активны в отношении синегнойной палочки;
- Разрушаются β-лактамазами;
- Ввиду высокой резистентности и отсутствия преимуществ перед другими АБ, практически потеряли свое значение;
- По действию на синегнойную палочку : азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин.
- При тяжелых инфекциях продолжают использовать комбинированные препараты – тикарциллин/клавулонат, пиперациллин/тазобактам.

Цефалоспорины

Цефалоспорины I поколения

Цефалексин, Цефазолин, Цефадроксил

- Действуют преимущественно на грам(+) флору (стафилококки, стрептококки, пневмококки),
- Грам(-) микробы к ним резистентны, за исключением Кишечная палочка
- и P. mirabilis.
- Применяют при инфекциях кожи, мягких тканей, для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии.

Цефалексин, цефадроксил

- Применяются п/о;
- При стрептококковом фарингите, стрептококковых и стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести;
- Не следует использовать при острых отитах и синуситах, т.к. слабо влияют на Гемофильная инфекция и плохо проникают в синусы и среднее ухо.

Цефазолин

- **Плохо проникает через ГЭБ, выводится с мочой; вводят 2-3 р/сут.**
- **Не эффективен в отношении анаэробов**
- **Возможна положительная проба Кумбса**
- **Возможна ложноположительная проба на глюкозурию**
- **При беременности – только по жизненным показаниям!**
- **При лактации практически не проникает в грудное молоко**
- **Повышает риск кровотечений на фоне пероральных антикоагулянтов (варфарин)**

Цефалоспорины II поколения

Цефуроксим, Цефуроксима аксетил, Цефаклор

- Более предыдущих влияют на грам(-) флору, прежде Гемофильная инфекция.
- Хорошо распределяются (кроме ЦНС),
- Выделяются почками;
- Применяются при внебольничных инфекциях, для периоперационной профилактики,
- Цефуроксим удобен для ступенчатой терапии;
- Цефаклор не применяют при остром среднем отите.

Лоракарбеф

- Карбоксилированный аналог цефаклора
- Более стабилен, способен создавать действующую концентрацию в среднем ухе
- Самое частое побочное действие – диарея (чаще у детей до 12 лет)

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефоперазон

- Высокая активность в отношении грам(-) флоры,
- Не инактивируются большинством β-лактамаз, продуцируемых грам(-) микробами;
- Разрушаются β-лактамазами расширенного спектра и класса С;
  - Цефтазидим, цефпирамид и цефоперазон активны против Синегнойная палочка
- Менее активны в отношении стафилококков, но в отношении стрепто- и пневмококков цефотаксим и цефтриаксон превосходят, не разрушаются их β-лактамазами.

- Хорошо проникают в ткани, через ГЭБ (кроме цефоперазона),
- Выводятся почками и печенью (цефтриаксон, цефоперазон);
- Применяются при тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекциях, вызванных грам (-) флорой;
- Цефтриаксон не используют при инфекциях ЖВП (псевдохолелитиаз), п/п новорожденным (риск развития ядерной желтухи);
- Цефоперазон вызывает гипопротромбинемию, тетурамоподобный синдром.

Цефтриаксон

- Самый длительнодействующий ЦС 3 поколения
- Повышает риск кровотечения на фоне антиагрегантов (аспирин) и антикоагулянтов (варфарин)
- С целью увеличения антианаэробного действия используется вместе с метронидазолом
- Выпадает в виде солей желчи.
- Может приводить к летальному исходу у новорожденных, получающих кальцийсодержащие растворы.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим (максипим), Цефпиром

- **Высокоактивен против грам(+) и грам(-), включая Синегнойная палочка;**
- **Более устойчив к действию β-лактамаз;**
- **Цефепим водят в/в (не менее 30 мин) и в/м** (только при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей легкой и средней тяжести, вызванных *E. coli*)**;**
- **Применяют при тяжелых нозокомиальных инфекциях, в том числе в ОИТ, у пациентов с нейтропенией.**
- **Цефепим может вызвать судороги!**

Цефалоспорины V поколения
Цефтаролин, Цефтобипрол

- обладают уникальной для β-лактамов активностью в отношении MRSA.
- Активны в отношении широкого спектра грамположительных возбудителей: *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, включая штаммы, резистентные к традиционно применяемым антибиотикам; грамотрицательных патогенов: *H. influenzae*, энтеробактерий (кроме штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия — БЛРС), некоторых изолятов *P. Aeruginosa (кроме цефтаролина)*.
- Показаны при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, включая пациентов с инфицированной диабетической стопой без сопутствующего остеомиелита, внебольничной пневмонии (цефтаролин)

- Назначаются в дозе 2 раза в сутки в виде 60-мин в/в инфузии при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей, внебольничной пневмонии (цефтаролин).
- Рекомендуемая длительность терапии составляет 7-14 дней.

Карбапенемы

Имипинем, меропенем, эртапенем, дорипенем, фаропенем, биапенем

- Самые широкоспекторные β-лактамы;
- Не действуют на MRSA, внутриклеточные возбудители;
- Не разрушаются большинством β-лактамаз;
- Вводятся только парентерально;
- Проходят через ГЭБ;
- Используют, обычно в виде монотерапии;
- При тяжелых инфекциях различной локализации, на фоне иммунодефицитов; при смешанной полирезистентной флоре;
- Имипинем не применяется при менингите.

Отличия меропенема от имипинема

- Более активен в отношении грам(-) флоры;
  - Менее активен против стафило- и стрептококков, не действует на Энтерококки
- Не разрушается почечной дегидропептидазой I;
- Не обладает просудорожной активностью;
- Вводится только в/в;
- Не применяется при инфекциях костей и суставов, бакэндокардите.

Отличия эртапенема

- Не действует на P. aeruginosa и Acinetobacter;
- Вводится 1 р/сут в/в в течение 30 мин. или в/м;
- Предпочтителен при внебольничных инфекциях.

- Карбапенемы мощные индукторы β-лактамаз!

Монобактамы

Азтреонам

- Имеет узкий спектр, действует только на грам (-) флору;
- Активен в отношении микроорганизмов семейства Enterobacteriacae, P. aeruginosa, в том числе нозокомиальных штаммов, резистентных к аминогликозидам, уреидопенициллинам, цефалоспоринам;
- Вводится в/в (струйно) или в/м
- Может вызвать желудочковые аритмии!
- Может влиять на выполнение потенциально опасных видов деятельности!

Макролиды

- I – олеандомицин, эритромицин;
- II – рокситромицин (рулид), спирамицин, мидекамицин (макропен), кларитромицин;
- III – азитромицин (сумамед).

Макролиды

- Нарушают синтез белка;
- Обладают противовоспалительным, иммуностимулирующим и мукорегуляторным действием.
- Наиболее активны в отношении Гр+кокков и внутриклеточных возбудителей;
- Кларитромицин против H.pylori и M. avium;
- Азитромицин против H. Influenzae;
- Спирамицин, азитромицин активны в отношении токсоплазм.

- Противовоспалительное действие (снижают количество интерлейкинов IL-1,IL-2,IL-8, снижает TNF-альфа, активацию и хемотаксис полиморфонуклеарных лейкоцитов, а также увеличивают количество IL-10 (противовоспалительного цитокина), повышает фагоцитоз и усиливает активность клеток-киллеров)
- Ослабление бронхиальной гиперчувствительности у больных астмой
- Бронхолитический эффект
- Подавление образования слизи

Постантибиотический эффект

Постантибиотический эффект - это персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом

Препарат	Средняя длительность, час
Бензилпенициллин	2,33
Азитромицин	2,83
Кларитромицин	3,6

Общее антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется.

Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., et al. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects and effects on bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41: 781-784.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

ГРАМ(+) КОККИ

Staphylococcus spp.
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae

ГРАМ(-) КОККИ

Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

ГРАМ(-) ПАЛОЧКИ

Helicobacter pylori
Haemophilus influenzae

«АТИПИЧНЫЕ» МИКРООРГАНИЗМЫ

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae
Legionella pneumophila
Chlamydophila pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma hominis

Фармакокинетика

- Применяются внутрь, в/в, местно;
- Тканевые антибиотики, создают высокие концентрации в тканях и органах, в том числе внутриклеточно;
- для II и III поколения характерна энтерогепатическая циркуляция;
- угнетают микросомальные ферменты печени:

1) Слабо – спирамицин, джозамицин, мидекамицин;
2) Средне – кларитромицин, рокситромицин, азитромицин;
3) Сильно – эритромицин.

- При печеночной недостаточности – коррекция дозы, кроме азитромицина, кларитромицина.

Побочные эффекты

- Диспепсия;
- Повышение уровня печеночных трансаминаз;
- Нейротоксичность;
- Удлинение интервала QT;
- Флебиты, тромбофлебиты (при в/в введении);
- Повышение риска летального исхода у лиц с ИБС на фоне приема кларитромицина,
- Психические нарушения (кларитромицин),
- Ототоксичность (азитромицин)

Низкий риск развития побочных эффектов

Coles SJ, Macklin JM, Humphreys JM. In: Scientific posters presented at the international conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Lisbon, Portugal - January 1996; Poster No. 14.05: VI/8-9.

Показания к применению

- Стрептококковые инфекции;
- Инфекции ВДП и НДП;
- Дифтерия;
- Коклюш;
- Ородентальные инфекции;
- Кампилобактериоз;
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Внутриклеточные инфекции;
- Токсоплазмоз, криптоспорадиоз (спирамицин)
- Малярия,
- ЗППП, в т.ч. сифилис
- Профилактика менингита у контактных лиц