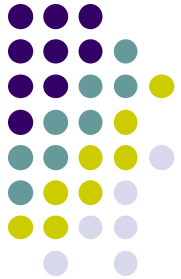
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Химиотерапевтические препараты - группа лекарственных средств, действие которых избирательно направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний, таких как ***бактерии, грибы, простейшие, вирусы*** и др.,

а также опухолевых клеток

Классификация химиотерапевтических средств



I. Противомикробные средства

1. Антисептические и дезинфицирующие средства.

2.1. Антибиотики.

2.2. Сульфаниламиды.

2.3. Синтетические антибактериальные препараты разных хим. групп.

2.4. Противотуберкулезные средства.

2.5. Противосифилитические средства.

3. Противомикозные средства.

II. Противопаразитарные средства.

1. Средства, применяемые для лечения и профилактики малярии.

2. Средства, применяемые для лечения амебиаза.

3. Средства, применяемые для лечения лямблиоза.

4. Средства, применяемые для лечения трихомонадоза.

5. Средства, применяемые для лечения токсоплазмоза.

6. Средства, применяемые для лечения балантидиаза.

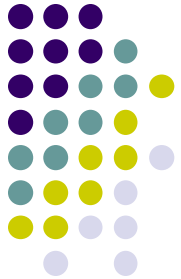
7. Средства, применяемые для лечения лейшманиоза.

8. Противоглистные средства.

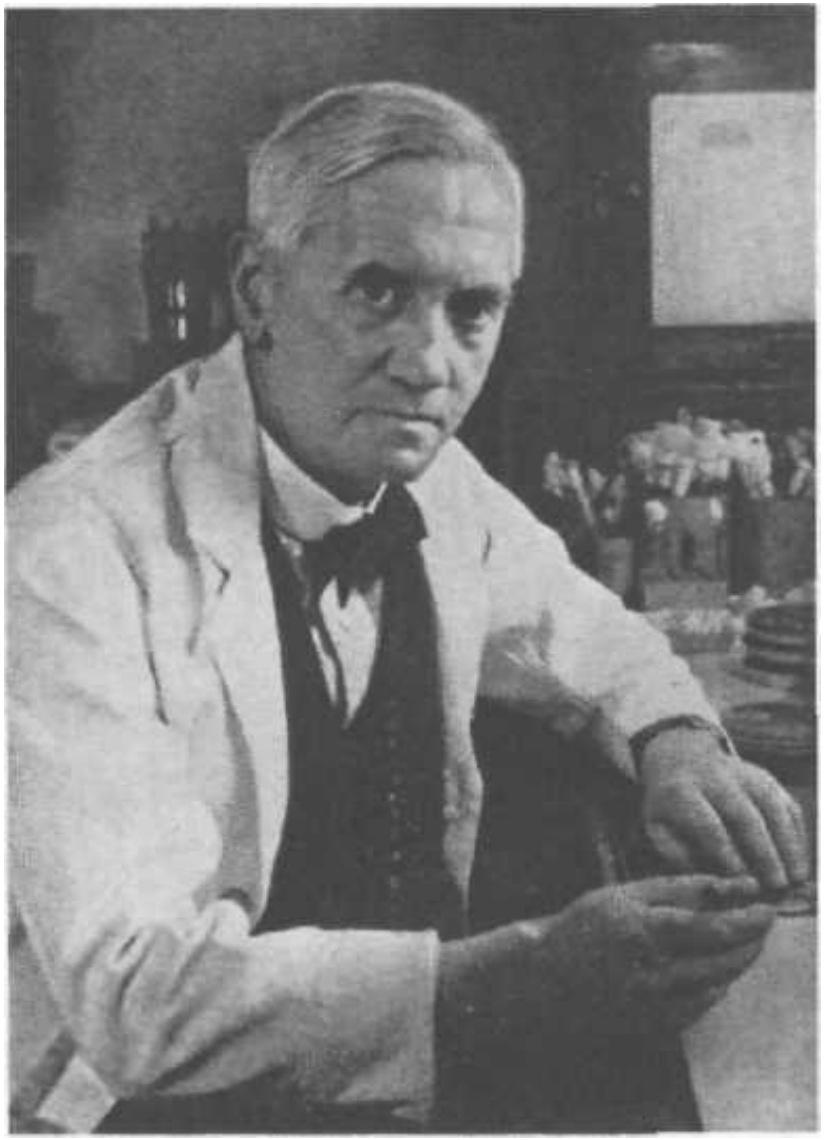
III. Противовирусные средства.

IV.Противоопухолевые средства

Антибиотики ("anti" - против, "bios" - жизнь)



Антибиотики - это химические вещества, вырабатываемые грибами, актиномицетами и бактериями, обладающие способностью избирательно подавлять рост и размножение микроорганизмов, простейших, грибов, некоторых вирусов и задерживать рост злокачественных опухолей.



А. ФЛЕМИНГ (1881 — 1955)

В 1929 г. открыл пенициллин. В очищенном виде пенициллин был получен в 1940 г. Х. В. Флори и Э. Б. Чейном.

человечеству пенициллин в 1928 году.
За это в 1945 году он и его коллеги получили Нобелевскую премию.

Открытие пенициллина – яркий пример счастливой «случайности» в науке. Ученики Флеминга Х.Флори и Э.Чейн интенсивно трудились на получением новых лекарств. В открытую чашку Петри со стафилококками случайно попала плесень *P.notatum,* образовавшая зону задержки роста бактерий.

В 1985 г. в архивах Лионского университета была найдена научная работа рано скончавшегося студента-медика ***Эрнеста Августина Дюшене,*** который за 40 лет до Флеминга подробно охарактеризовал открытый им препарат из плесени *P.notatum,* активный против многих патогенных бактерий.

З.Ваксман в 1944 *со своими студентами Университете Ратджерса, США, занимался актиномицетами (такими, как Streptomyces) и открыл стрептомицин, эффективное средство лечения туберкулеза и других заболеваний.*

ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА ЕРМОЛЬЕВА (1898—1974)

Автор первого советского пенициллина (1942).

Независимо от А.Флеминга советский микробиолог З.В. Ермольева получила очищенный препарат пенициллина (из штамма *P.Crustosum*)

Антимикробные препараты представляют собой самую многочисленную группу ЛС. В настоящее время используется более **30** различных их групп, а число препаратов (без учета генериков) превышает **200.** Все антимикробные препараты, несмотря на различия в химической структуре и механизме действия, объединяет ряд специфических свойств:

- Во-первых, своеобразие антимикробных препаратов определяется тем, что в отличие от других ЛС мишень их действия находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизмов.
- Во-вторых, активность антимикробных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости (резистентности). Такая резистентность является закономерным биологическим явлением, и избежать ее практически невозможно.

- ***Антибиотики*** — это химические соединения биологического происхождения, оказывающие повреждающее или губительное действие на микроорганизмы в очень низких концентрациях по принципу антибиоза (биологического антагонизма).
- ***Источники получения антибиотиков:***

1. Плесневые грибы (пенициллин)
2. Актиномицеты (стрептомицины, тетрациклины и др.)
3. Бактерии (полимиксины, грамицидин)
4. Грибы (фузидин)
5. Лишайники (усниновая кислота)
6. Растения (иманин, рафанин, фитонциды)
7. Животные (экмолин, эритрин, лизоцим и др.)
8. Синтетические аналоги природных антибиотиков (оксацилин, доксициклин).

Пеницилл

Аспрегилл

- ***По направленности фармакологического действия антибиотики делятся на:***

- ***Антибактериальные***
- ***Противогрибковые***
- ***Противоопухолевые***
- ***Стимуляторы роста и продуктивности животных***

Классификация

1.Бета-лактамные антибиотики

1.1 Пенициллины

1.2 Цефалоспорины

1.3 Карбапенамы

1.4 Монобактамы

2. Макролиды и азалиды

3. Тетрациклины

4. Левомицетин

5. Аминогликозиды

6. Полипептиды

7. Гликопептиды

8. Полиены

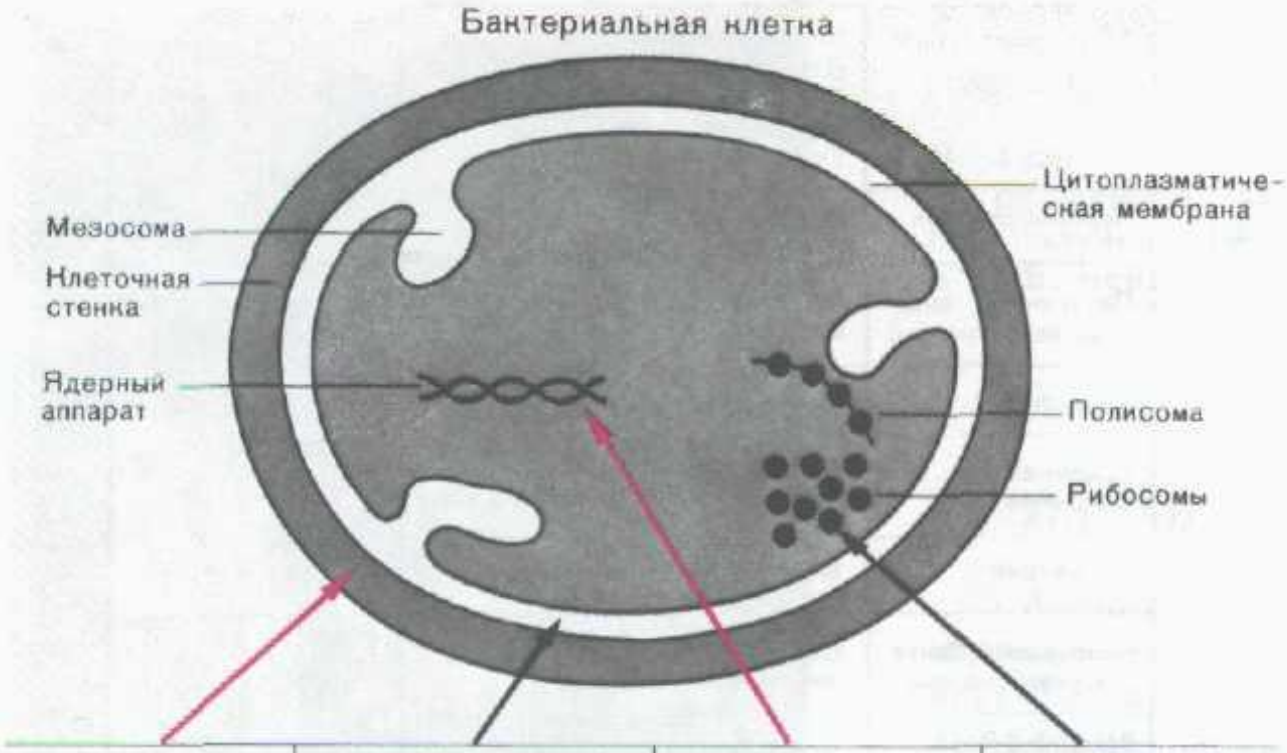
9. Анзамицины (рифамицины)

10.Линкозамиды

11.Антрациклины

12. Антибиотики разных групп

Основные механизмы антимикробного действия антибиотиков



Нарушение синтеза клеточной стенки	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Нарушение синтеза РНК	Нарушение синтеза белка на уровне рибосом
ПЕНИЦИЛЛИНЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ЦИКЛОСЕРИН	ПОЛИМИКСИНЫ	РИФАМПИЦИН	ТЕТРАЦИКЛИНЫ ЛЕВОМИЦЕТИН МАКРОЛИДЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **В зависимости от механизма действия антибиотики делятся на 4 группы:**

1. ***Нарушающие формирование оболочки (стенки) микробной клетки (антибиотики бета-лактамной группы и гликопептиды).***
2. ***Нарушающие струткту и функцию мембраны микробной клетки (полимиксины и полиеновые антибиотики).*** Оба механизма обеспечивают бактерицидный эффект.
3. ***Нарушающие синтез белка на рибосомах протоплазмы микробных клеток (тетрациклины, левомицетины, аминогликозиды, макролиды).*** Обеспечивается бактериостатический эффект
4. ***Нарушающие синтез белка (нуклеиновых кислот в ядре микробных клеток (рифампицин и антибластомные антибиотики).*** Эффект бактерицидный

- ***По широте спектра антимикробного действия антибиотики можно разделить на 2 группы***

1. Антибиотики узкого спектра

а) с преимущественным действием на грам-позитивные бактерии *(природные пенициллины, макролиды, гликопептиды).*

б) с преимущественным дейсвием на грамнегативные бактерии *(полимиксины, монобактамы)*

в) с действием, ограниченным одной группой патогенных микроорганизмов (противомикозные).

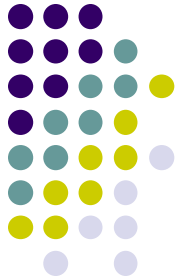
2. Антибиотики широкого спектра

(полусинтетические пенициллины широкого действия, цефалоспорины, карбапенамы, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины, рифамицины).

Основной механизм и характер антимикробного действия антибиотиков

Спектр действия	Антибиотики	Основной механизм антимикробного действия	Преимущественный характер антимикробного действия
Антибиотики, влияющие преимущественно на грамположительные бактерии	Препараты бензилпенициллина	Угнетение синтеза клеточной стенки	Бактерицидный
	Оксациллина натриевая соль	То же	»
	Метициллина натриевая соль	» »	»
	Эритромицин	Угнетение синтеза белка	Бактериостатический
	Олеандомицин	» » »	»
Антибиотики, влияющие на грамотрицательные бактерии	Полимиксины	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Бактерицидный
Антибиотики широкого спектра действия	Тетрациклины	Угнетение синтеза белка	Бактериостатический
	Левомицетин	То же	»
	Стрептомицин	» »	Бактерицидный
	Неомицин	» »	»
	Мономицин	» »	»
	Гентамицин	» »	»
	Канамицин	» »	»
	Ампициллин	Угнетение синтеза клеточной стенки	»
	Цефалоспорины	То же	»
	Рифампицин	Угнетение синтеза РНК	»

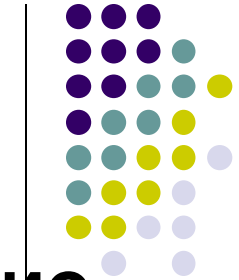
Примеры антибиотиков с разными спектрами антибактериального действия



Патогенные кокки	Стафилококки Стрептококки Пневмококки Менингококки Гонококки
Коринебактерии	Возбудитель дифтерии
Патогенные анаэробы (клостридии)	Возбудители газовой гангрены Возбудители столбняка
Бациллы	Возбудитель сибирской язвы
Трепонемы, боррелии	Возбудитель сифилиса Возбудитель возвратного тифа
Риккетсии	Возбудитель сыпного тифа
Капсульные бактерии (клебсиеллы)	Возбудитель катаральной пневмонии
Бруцеллы, пастереллы	Возбудитель бруцеллеза Возбудитель чумы Возбудитель туляремии
Семейство кишечных бактерий	Кишечная палочка Возбудитель брюшного тифа и паратифов (сальмонеллы) Возбудители дизентерии (шигеллы)
Гемоглобинофильные бактерии	Палочка инфлюэнцы Возбудитель коклюша Возбудитель мягкого шанкра
	Синегнойная палочка
Хламидии	Возбудитель орнитоза Возбудитель трахомы Возбудитель пахового лимфогранулематоза
Вибрионы	Холерный вибрион

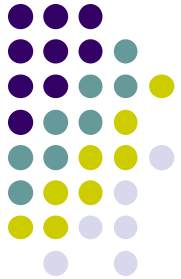
- **Активность препаратов** определяют микро-биологическими или физико-химическими методами.
- Биологическая активность антибиотиков выражается в ***условных единицах действия — ЕД. За 1 ЕД большинства антибиотиков принимают специфическую активность, содержащуюся в 1 мкг чистого препарата.***
- ***Для бензилпенициллина 1 ЕД равна 0,5988 мкг*** химически чистой натриевой соли препарата. Содержание антибиотика в одном флаконе обозначают в граммах активного вещества.

Резистентность к антибиотикам



- **Нерациональное использование антибиотиков приводит к снижению чувствительности микробов к их действию.**
- Очень быстро развивается стойкость к антибиотикам ***у стафилококков, эшерихий, сальмонелл, микоплазм, синегнойной палочки.***
- Среди антибиотиков чаще всего развиватся резистеность к ***стрептомицину, эритромицину, олеандомицину, линкомицину, фузидину и рифампицину***

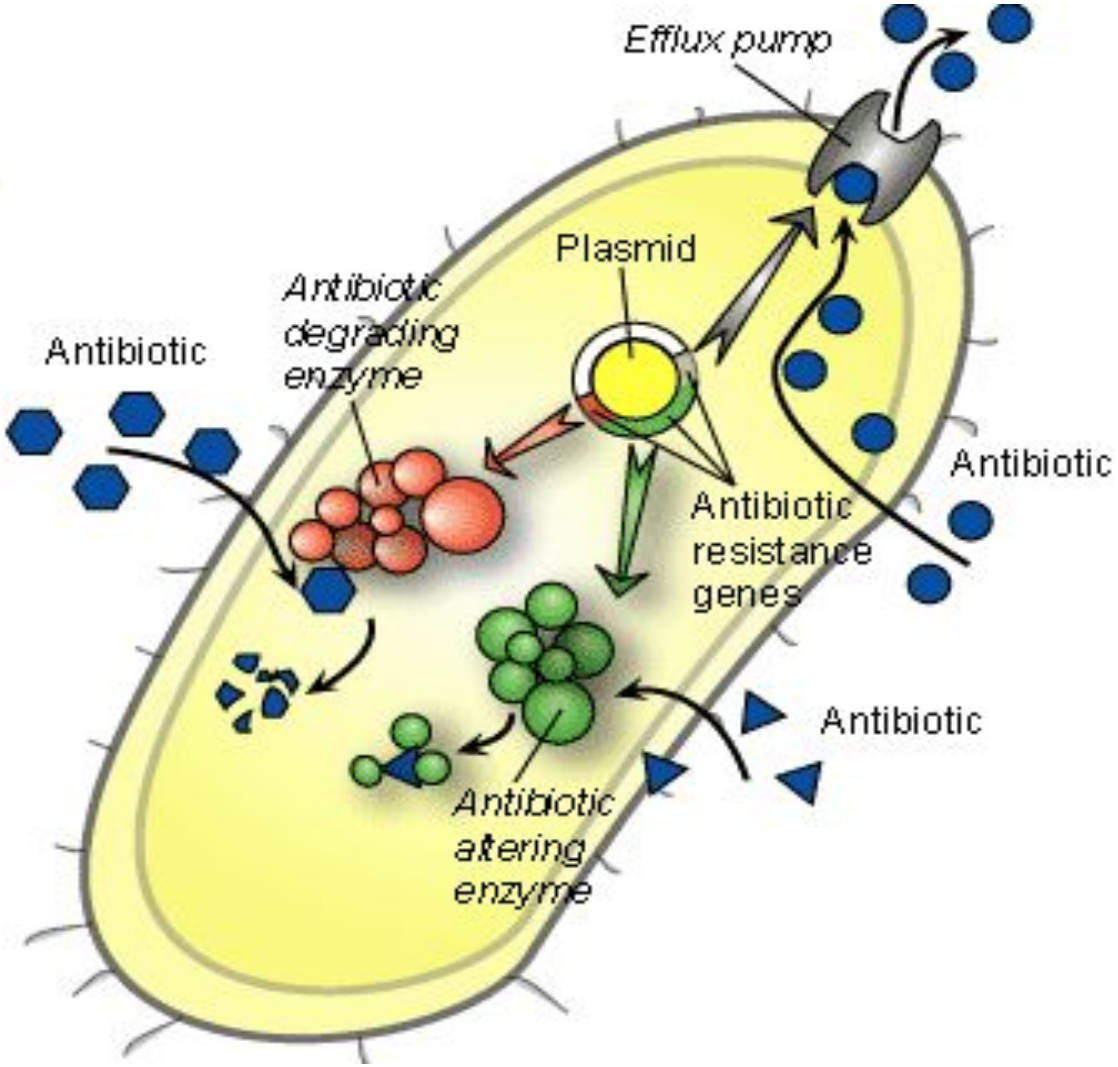
Механизмы развития антибиотикорезистентности



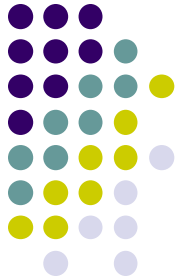
- *модификация мишени* действия препаратов (например, образование атипичных пенициллиносвязывающих белков у стафилококков ведет к появлению штаммов MRSA, а конформация на уровне М2-каналов вирусной частицы - к появлению вируса гриппа типа А, устойчивого к ремантадину);
- *ферментативная инактивация* (гидролиз b-лактамных антибиотиков b-лактамазами некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий, инактивация аминогликозидов аминогликозидмодифицирующими ферментами);
- *активное выведение* (эффлюкс, выброс) препаратов из микробной клетки (так, синегнойная палочка может активно выводить карбапенемы и фторхинолоны);
- снижение проницаемости внешних структур микробной клетки (может быть причиной резистентности синегнойной палочки и других бактерий к аминогликозидам, а также грибов *Candida* некоторых видов к триазоловым противогрибковым препаратам).

К чему приводит антибиотикорезистентность?

Механизмы развития антибиотикорезистентности



Принципы рациональной антибиотикотерапии



1. Раннее начало лечения.
2. Правильный выбор препарата с учетом его спектра действия, чувствительности. возбудителя и чувствительности животного.
3. Определение оптимальной дозы, режима и продолжительности применения препарата.
4. Выбор способа введения препарата в организм с учетом его фармакокинетики.
5. Комбинированное лечение с применением нескольких антибиотиков с разным механизмом действия, к которым чувствительный возбудитель.
6. Строго учитывать ограничения для применения антибиотиков.

Принципы рациональной антибиотикотерапии

7. Комплексное лечение с применением наряду с антибиотиками препаратов, укрепляющих иммунитет, поливитаминов и препаратов, предупреждающих осложне-ния антибиотикотерапии (дисбактериоз, кандидамикоз).
8. Сохранение санитарно-гигиенического режима в помещениях, где находятся животные, с целью предупреждения распространения резистентных штаммов возбудителей.
9. Наличие резервных антибиотиков на случай полирезистентности возбудителя.
10. Местное применение антибиотиков ограничивать специальными препаратами или лекарственными формами для местного применения.

Фармакокинетика

- Большинство антибиотиков при введении внутрь легко всасываются слизистыми оболочками рта (0,5%), желуд-ка (3-11%), тонкого кишечника (48-66 %) и толстого ки-шечника (7-15 %).
- Процесс всасывания антибиотиков из ЖКТ зависит от его содержимого. Молоко и корма задерживают всасы-вание тетрациклинов, феноксиметилпенициллина и эритромицина.
- Поэтому антибиотики необходимо вводить за 30 мин до кормления.
- При длительном применении антибиотики нарушают всасывающую способность слизистых оболочек.

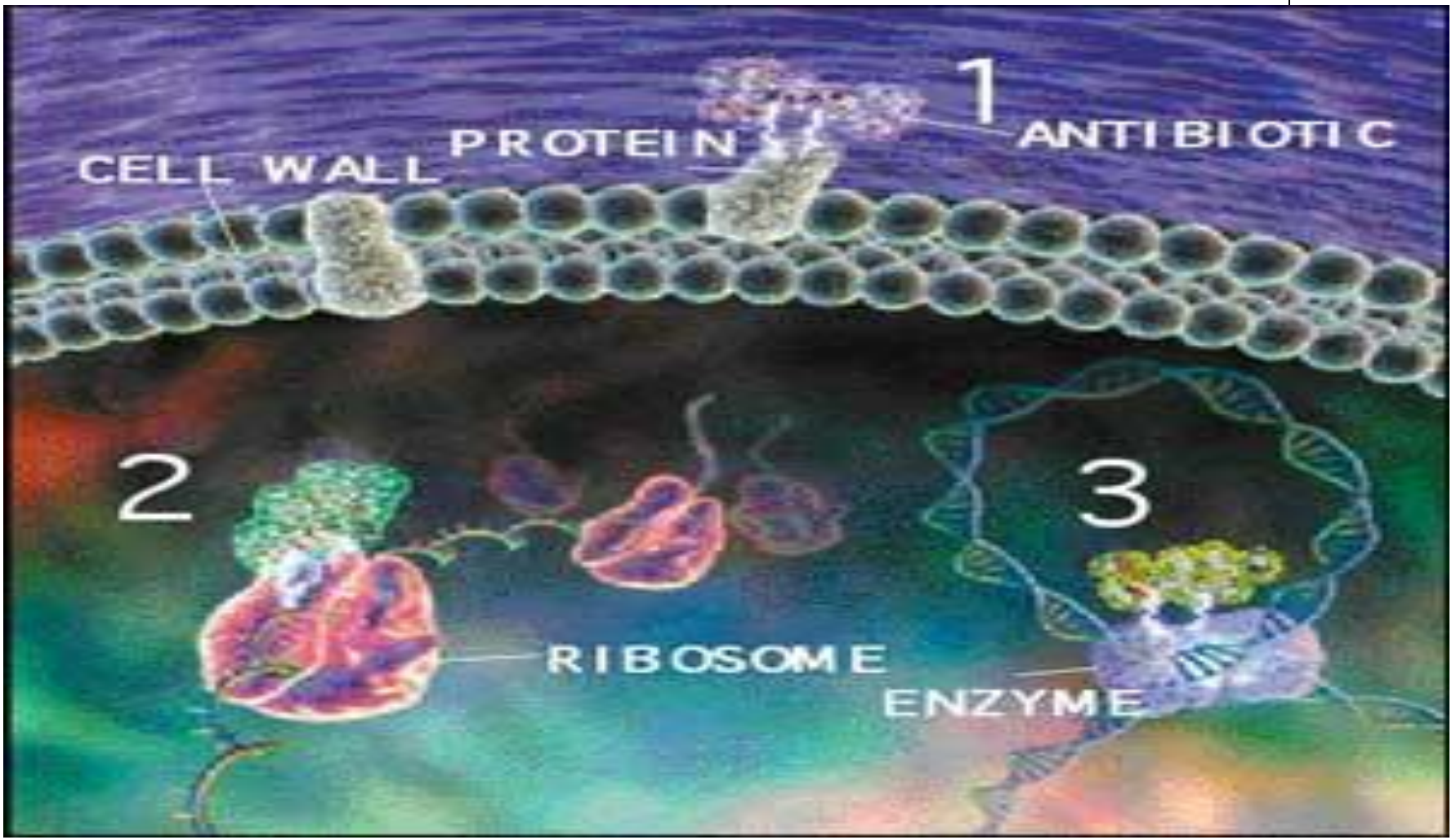
Фармакокинетика

- Распеределение антибиотиков в организме происходит неравномерно. Большая часть их концентрируется в почках, печени, сердце, легких, меньшая – в лимфатических узлах, селезенке, мышцах и стенках ЖКТ, еще меньшая в матке, плодах и ЦНС.
- Тетрациклин хорошо проникает в кости, левомицетин – через серозные оболочки.

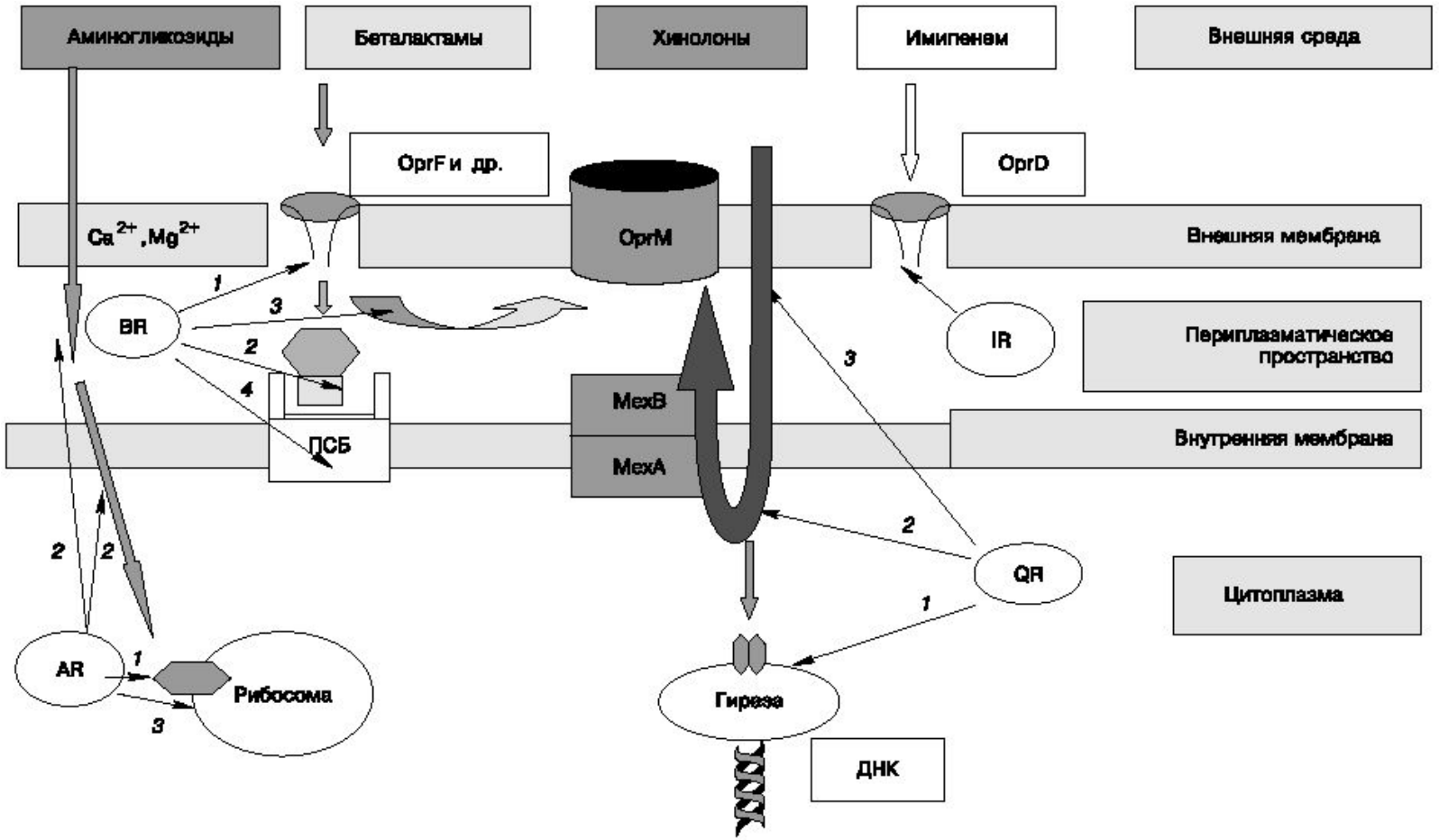
Фармакокинетика

- В малых дозах большинство антибиотиков усиливают, а в больших – угнетают моторно-секреторную функцию желудочно-кишечного тракта.
- Угнетающий эффект больших доз антибиотиков на процессы пищеварения особенно выражен у жвачных животных и незначителен у птиц.
- Улучшение пищеварения от применения малых доз антибиотиков наблюдается у животных со средним и высоким уровнем секреции.

Механизм действия антибиотиков



Механизм действия антибиотиков



Характеристика антибактериальных средств (АБС)

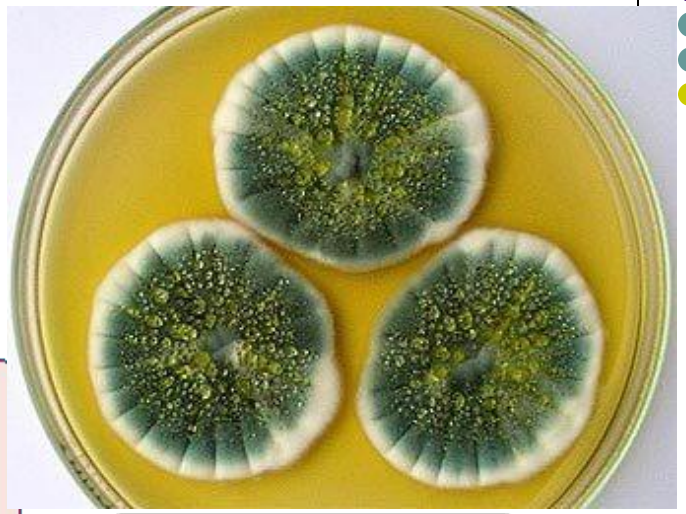
- **Тип действия** антимикробных ЛС бывает **цидным** (бактерицидным, фунгицидным, вирицидным или протозоацидным), под которым понимается необратимое нарушение жизнедеятельности (гибель) инфекционного агента, и **статическим** (бактериостатическим, фунгистатическим, виристатическим, протозоастатическим), при котором прекращается или приостанавливается размножение возбудителя.

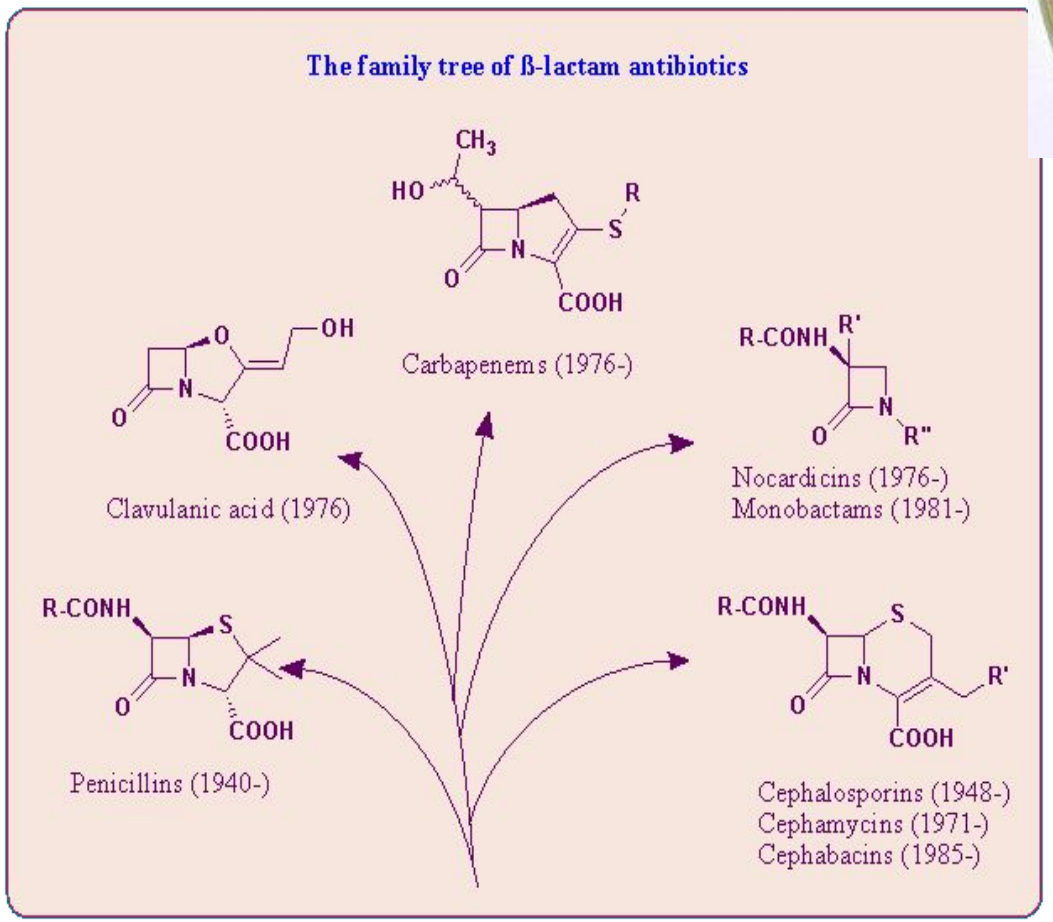
  Такая градация имеет основное практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета, когда обязательно следует назначать "цидные" препараты.

- **Спектр действия** – совокупность микроорганизмов, чувствительных к антибактериальному средству.

  По степени чувствительности выделяют: чувствительные, умеренно чувствительные и не чувствительные к АБС микроорганизмы

В-лактамные антибиотики





- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

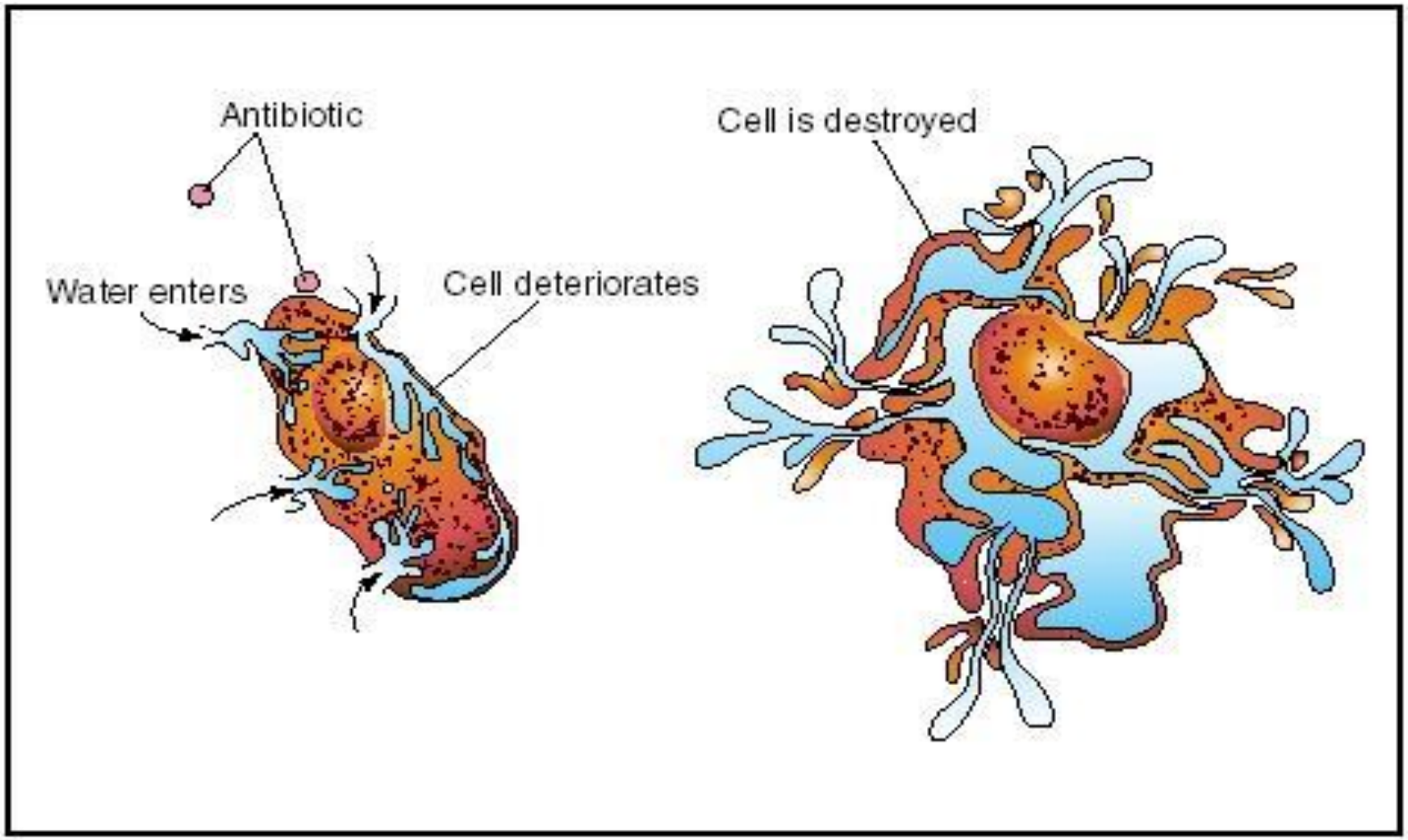
Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех β -лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий)- бактерицидный тип действия, а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов.

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов - β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.

Карбапенемы характеризуются значительно более высокой устойчивостью к β -лактамазам.

С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактамные антибиотики составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций.

Результат действия β-лактамных антибиотиков на микробную клетку



ПЕНИЦИЛЛИНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Природные

Бензилпенициллин (пенициллин)
Бензилпенициллин прокаин
Бензатин бензилпенициллин
Феноксиметилпенициллин
Бензатин феноксиметилпенициллин

Полусинтетические

- *Антистафилококковые* Оксациллин
- Расширенного спектра

Аминопенициллины

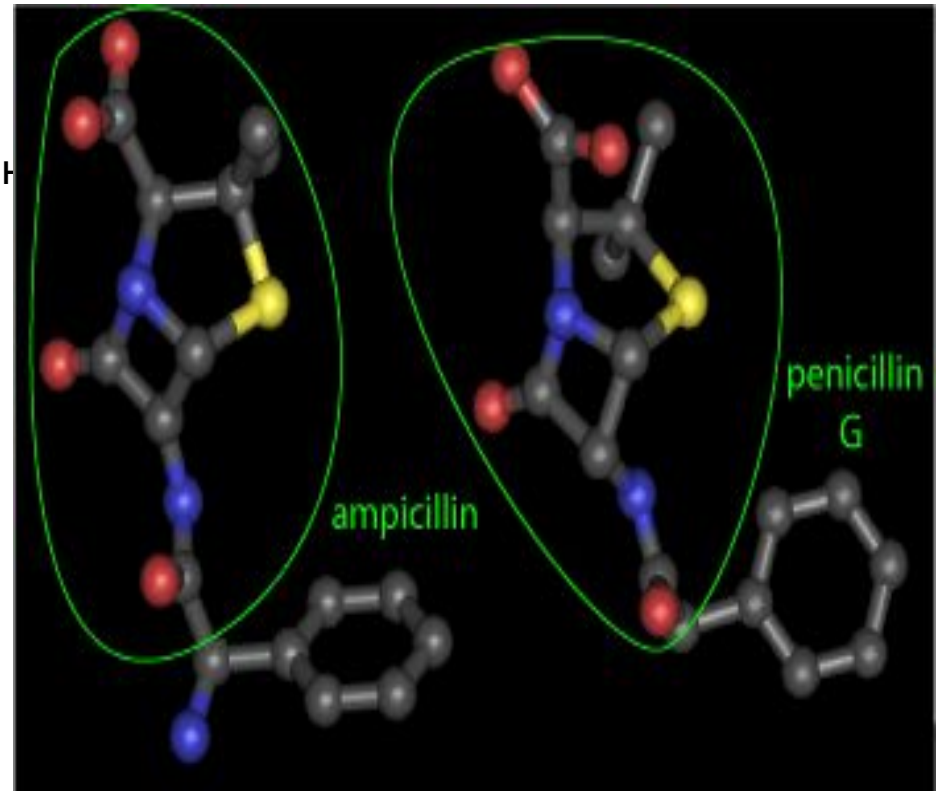
Ампициллин
Амоксициллин

- *Антисинегнойные*
  Карбоксипенициллины
  Карбенициллин
  Тикарциллин
  Уреидопенициллины
  Азлоциллин
  Пиперациллин
- *Ингибиторозащищенные*

Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам
Тикарциллин/клавуланат
Пиперациллин/тазобактам

- *Комбинированные*

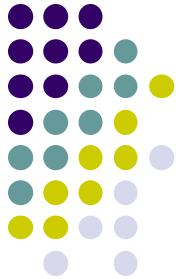
Ампициллин/оксациллин



Общие свойства:

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Выведение в основном через почки
- Большая широта терапевтического действия
- Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспоринами и карбапенемами.

Достоинства



- Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.).
- Низкая токсичность.
- Низкая стоимость.

Недостатки

- Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, бактероидов.
- Высокая аллергенность, перекрестная со всеми пенициллинами.

Спектр активности

Грам(+) кокки:стрептококки (особенно БГСА), включая пневмококки; энтерококки (устойчивы к низким концентрациям); стафилококки, однако большинство штаммов (*S.aureus, S.epidermidis*) устойчивы, так как вырабатывают b-лактамазы.

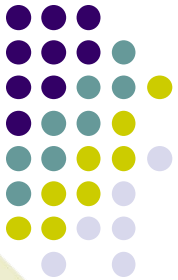
Грам(-) кокки:менингококки; гонококки (в большинстве случаев устойчивы).

Грам(+) палочки:листерии, возбудители дифтерии, сибирской язвы.

Спирохеты:бледная трепонема, лептоспиры, боррелии.

Анаэробы:спорообразующие - клостридии; неспорообразующие - пептококк, пептострептококки, фузобактерии (основной представитель неспорообразующих анаэробов кишечника *B.fragilis* устойчив); актиномицеты.

Основные побочные реакции при применении пенициллинов



Природные пенициллины

- Аллергические реакции
- Местнораздражающее действие
- Нейротоксичность
- Нарушения электролитного баланса: гипернатриемия, гипокалиемия

Полусинтетические антистафилококковые пенициллины

- Аллергические реакции
- Диспептические расстройства
- Повышение активности трансаминаз печени
- Снижение уровня гемоглобина, нейтропения
- Транзиторная гематурия у детей.

Полусинтетические пенициллины расширенного спектра

- Диспетические расстройства
- Нарушение кишечной микрофлоры-дисбиоз
- Ампициллиновая сыпь (у 5-10% пациентов), не связанная с аллергией на пенициллины.

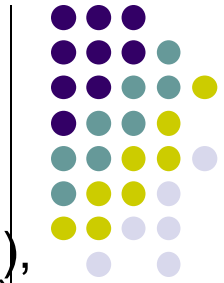
Антисинегнойные пенициллины

- Нейротоксичность выше, чем у других пенициллинов.
- Аллергические реакции
- Местнораздражающее действие.
- Торможение агрегации тромбоцитов, иногда тромбоцитопения.
- Нарушение электролитного баланса

Показания

- Инфекции, вызванные БГСА: тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- Внебольничная пневмококковая пневмония.
- Менингит у детей старше 2 лет и у взрослых.
- Бактериальный эндокардит - обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Боррелиоз (болезнь Лайма).
- Сибирская язва
- Анаэробные инфекции: клостридиальные - газовая гангрена, столбняк; неклостридиальные (вызванные неспорообразующими анаэробами) при локализации процесса выше диафрагмы.
- Актиномикоз.

Пролонгированные препараты пенициллина



К пролонгированным препаратам пенициллина (депо-пенициллинам) Относятся

бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль бензилпенициллина), который имеет среднюю продолжительность действия (около 24 ч),

бензатин бензилпенициллин, обладающий длительным действием (до 3-4 недель), а также их комбинированные препараты.

Эти препараты медленно всасываются при внутримышечном введении и не создают высоких концентраций в крови.

Бициллин-3

Состав: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин в равных количествах. Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

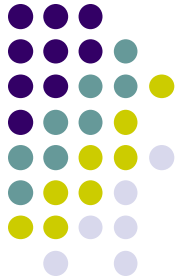
Бициллин-5

Состав: 1 часть бензилпенициллин прокаина, 4 части бензатин бензилпенициллина. Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения.
- **Синдром Онэ** (Hoigne) - ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.
- **Синдром Николау** (Nicholau) - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ



Расширенным антимикробным спектром действия обладают аминопенициллины - ампициллин и амоксициллин.

АМПИЦИЛЛИН

Отличия от пенициллина по спектру активности:

- Действует на ряд грамотрицательных бактерий: *E.coli*, индолотрицательные виды протея (*P.mirabilis*), сальмонеллы, шигеллы (последние часто резистентны), *H.influenzae*.
- Более активен в отношении энтерококков (*E.faecalis*) и листерий.
- Менее активен против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов.
- Ампициллин не активен против грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, таких как синегнойная палочка (*P.aeruginosa*), клебсиеллы, серрации и многие другие. Разрушается стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действует на PRSA.

Фармакокинетика

Устойчив в кислой среде. Биодоступность - 30-40% при приеме натощак, при приеме после еды в 2 раза ниже. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится с мочой и с желчью. Т1/2 - 1ч.

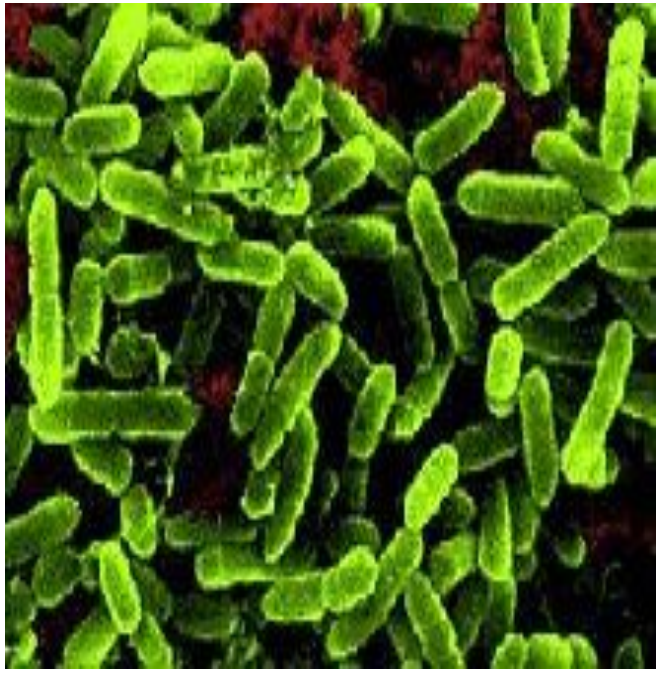
АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Включает две подгруппы:

карбоксипенициллины
(карбенициллин, тикарциллин)

уреидопенициллины
(азлоциллин, пиперациллин)

Кроме того, ранее использовалась пролекарственная форма карбенициллина - карфецциллин.



АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Главное достоинство - активность в отношении *P.aeruginosa*, а также некоторых ампициллиноустойчивых грамотрицательных бактерий (энтеробактеры, протеи, морганелла). По сравнению с ампициллином у антисинегнойных пенициллинов несколько большая активность в отношении грамотрицательных неспорообразующих анаэробов, но они значительно менее активны против грамположительных кокков.

По антисинегнойной активности препараты можно расположить следующим образом: карбенициллин < тикарциллин=азлоциллин < пиперациллин.

- Антисинегнойные пенициллины разрушаются стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действуют на PRSA.
- Применяются при синегнойной инфекции, причем обязательно в сочетании с аминогликозидами II-III поколения или ципрофлоксацином.

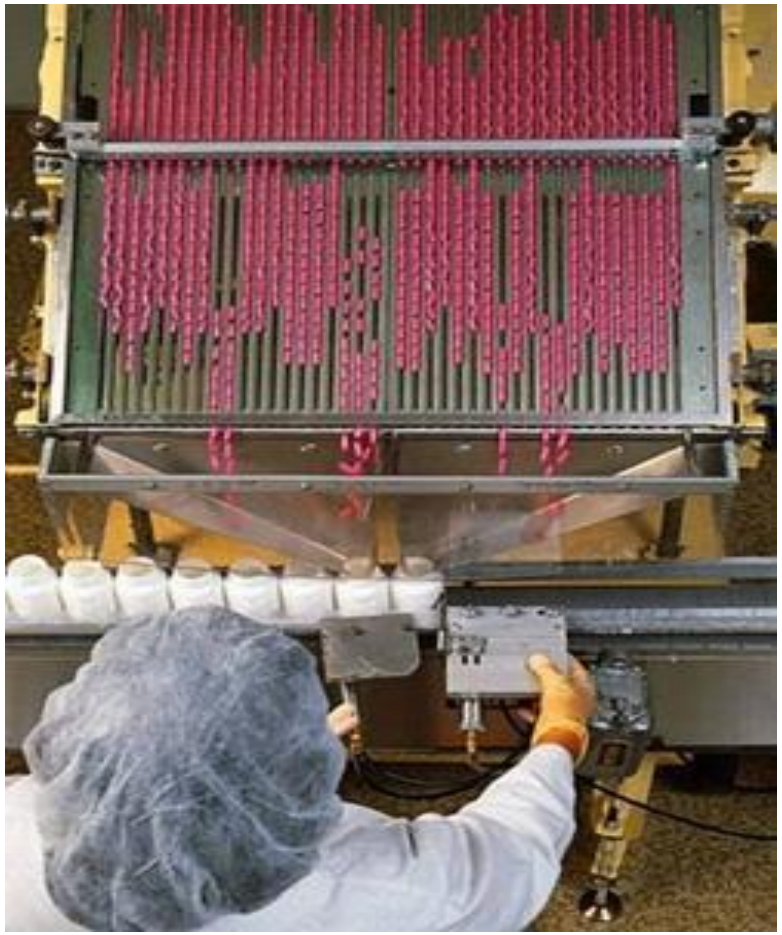
Предупреждение

Антисинегнойные пенициллины нельзя смешивать с аминогликозидами в одном шприце или одной инфузионной системе, так как из-за физико-химической несовместимости происходит инактивация антибиотиков.

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Появление этих препаратов – пример прогресса в области создания антибиотиков.

Известно, что основным механизмом развития резистентности бактерий к β -лактамным антибиотикам является продукция ими ферментов β -лактамаз, разрушающих β -лактамное кольцо этих препаратов.



ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Данный механизм является одним из ведущих для таких клинически значимых возбудителей, как *S.aureus*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *B.fragilis*.

В целях преодоления резистентности были получены соединения, инактивирующие β -лактамазы: *клавулановая кислота* (клавуланат), *сульбактам* и *тазобактам*.

Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих пенициллиновый антибиотик (ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, тикарциллин) и один из ингибиторов β -лактамаз.

Такие препараты получили название ингибиторозащищенных пенициллинов.

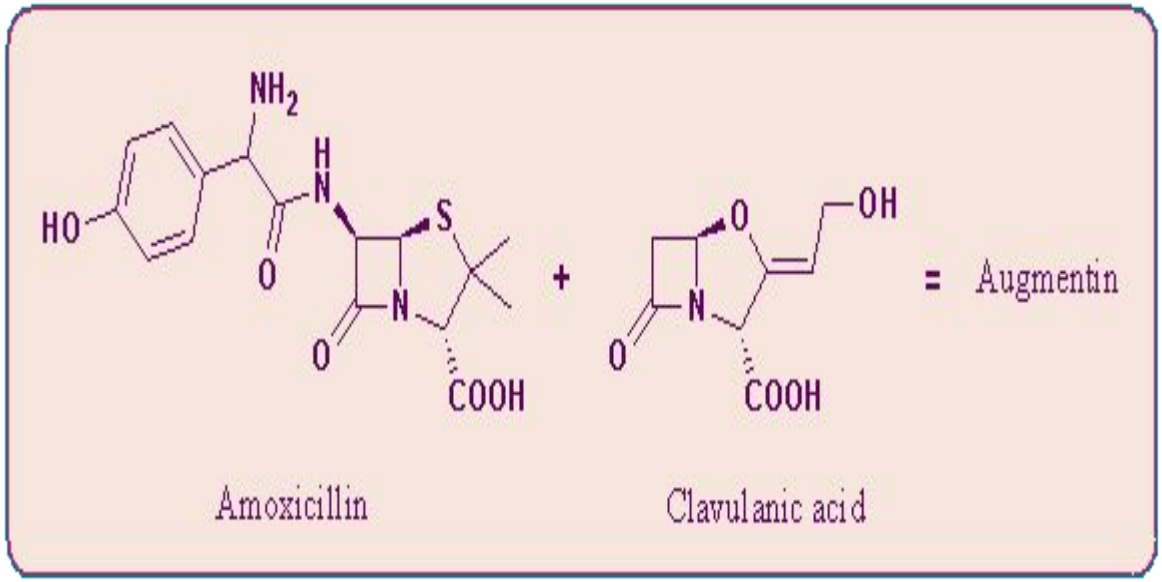
Применяется также комбинация цефалоспорина III поколения цефоперазона с сульбактамом (сульперазон).

В результате сочетания пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз восстанавливается природная (первичная) активность пенициллинов против большинства стафилококков, грамотрицательных бактерий, неспорообразующих анаэробов, а также расширяется их антимикробный спектр за счет ряда грамотрицательных бактерий (клебсиелла и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Аугментин, Амоксиклав, Бетаклав, Кламокс, Медоклав, Рапиклав, Флемоклав-солютаб

Препарат состоит из амоксициллина и клавуланата калия. Соотношение компонентов в препаратах для приема внутрь составляет от 1:2 до 1:4, а для парентерального введения - 1:5. В современных лек. формах для приема внутрь содержание клавуланата снижается, соотношение доводится до 1:8.



Спектр активности

- **Грам(+) кокки:стафилококки (включая пенициллиноустойчивые штаммы *S.aureus* и *S.epidermidis*), стрептококки, энтерококки.Грам(-) палочки: *H.influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, E.coli, Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и др., включая b-лактамазопродуцирующие штаммы.Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.**

Нежелательные реакции

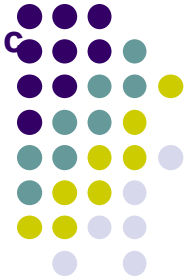
- **См. Ампициллин.**

Показания

- **Бактериальные инфекции ВДП (острый синусит, острый средний отит, эпиглоттит).**
- **Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония).**
- **Инфекции ЖВП.**
- **Инфекции МВП.**
- **Интраабдоминальные и тазовые инфекции.**
- **Инфекции кожи и мягких тканей (включая инфекции после укусов).**
- **Инфекции костей и суставов.**
- **Сепсис.**
- **Ампициллин/сульбактам имеет преимущество перед амоксициллином/клавуланатом при инфекциях, вызванных ацинетобактером.**

Тазоцин

Представляет собой комбинацию антисинегнойного уреидопенициллина пиперациллина с тазобактамом в соотношении 8:1.
Является наиболее мощным из ингибиторозащищенных пенициллинов.



Спектр активности

Грам(+) кокки:стафилококки (включая PRSA), стрептококки, энтерококки.Грам(-) палочки:семейство *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.);
P.aeruginosa (но не превосходит пиперациллин);
неферментирующие бактерии - *S.maltophilia*.Анаэробы:спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

Фармакокинетика

Применяется только внутривенно. По распределению в организме существенно не отличается от других пенициллинов. Имеет двойной путь экскреции - через почки и через билиарную систему.

Нежелательные реакции

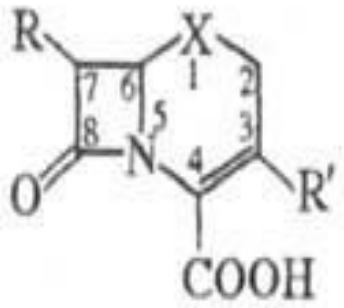
- Нейротоксичность (тремор, судороги).
- Электролитные нарушения (гипернатриемия, гипокалиемия - особенно у пациентов с сердечной недостаточностью).
- Нарушение агрегации тромбоцитов.

Показания

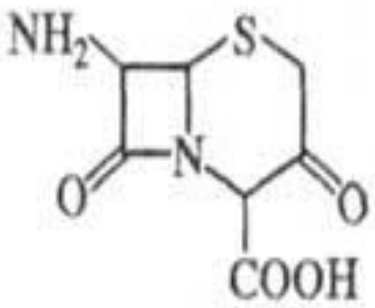
- Нозокомиальная пневмония.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции.
- Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу).
- Сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

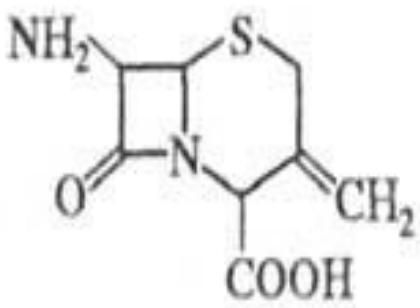
Один из наиболее обширных классов антибиотиков. Вследствие хорошей эффективности и низкой токсичности они получили широкое распространение. Цефалоспорины принято разделять на *парентеральные* и *пероральные* и по *преимущественной активности*. Например, цефалоспорины с антисинегнойным действием (цефоперазон, цефтазидим, цефепим). Но наиболее распространенной является классификация по поколениям.



I



II

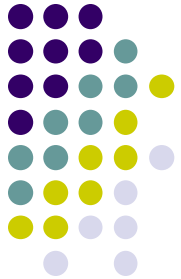


III

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

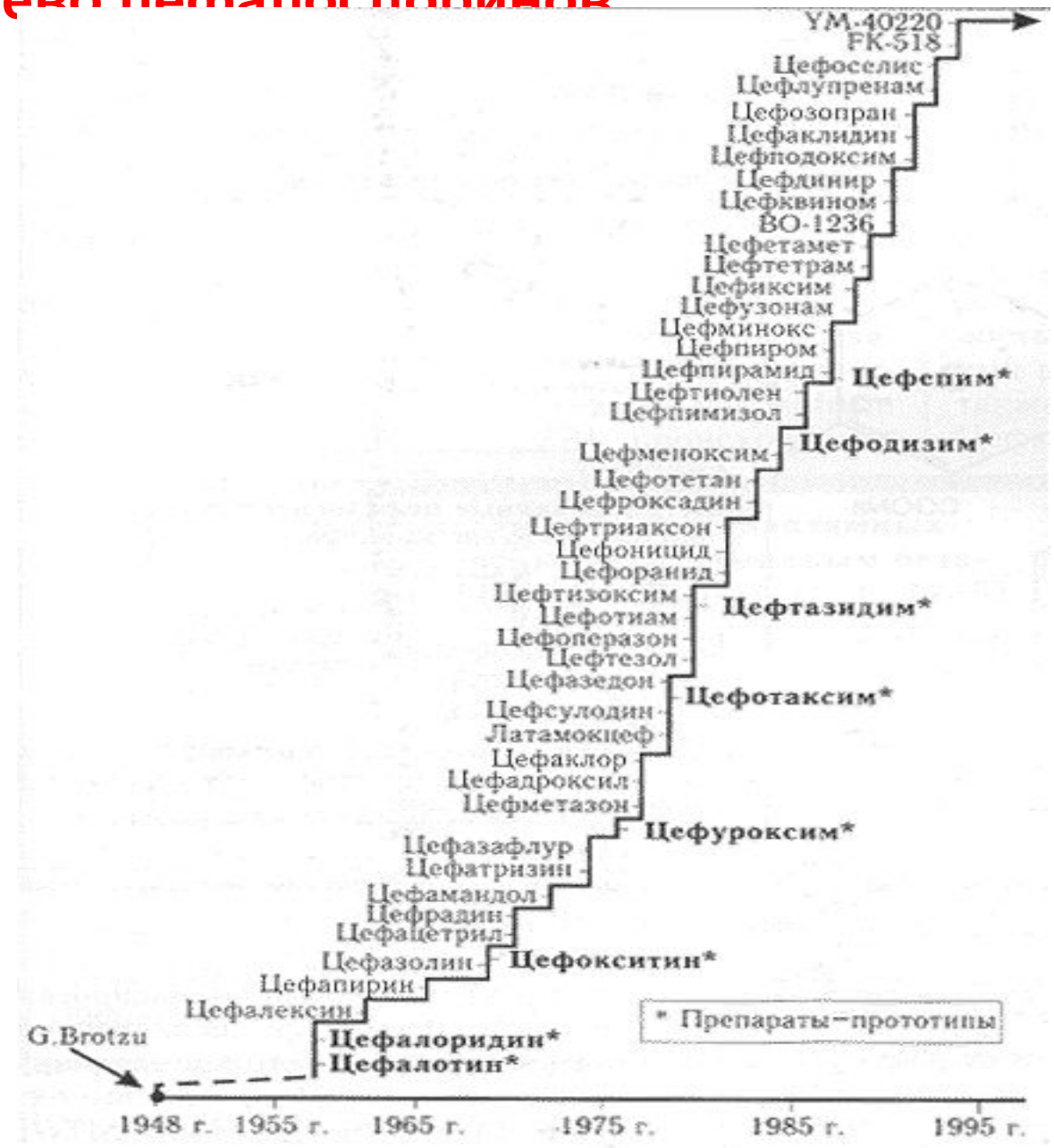
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ			
Цефалотин	**Цефуроксим**	**Цефотаксим**	**Цефепим**
Цефазолин	**Цефамандол**	**Цефтриаксон**	**_**
	Цефокситин	**Цефтазидим**	**_**
		Цефоперазон	**_**
ПЕРОРАЛЬНЫЕ			
Цефалексин	**Цефуроксим аксетил**	**Цефиксим**	**_**
Цефадроксил	**Цефаклор**	**Цефбутен**	**_**

Общие свойства цефалоспоринов



- Бактерицидное действие.
- Большая широта терапевтического действия
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллин.
- Не действуют на энтерококки, листерии, MRSA.
- Разрушаются b-лактамазами расширенного спектра.
- Синергизм с аминогликозидами.

Дерево цефалоспоринов



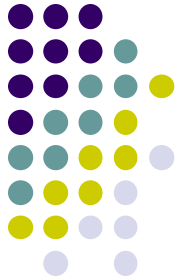
Нежелательные реакции

В целом цефалоспорины хорошо переносятся, что является одной из причин их высокой популярности.

- Аллергические реакции - крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок.
  У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины (особенно I поколения) увеличивается в 4 раза. В результате в 5-10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия. Поэтому при наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения противопоказаны. В сомнительных случаях можно проводить кожные пробы или начинать лечение с приема внутрь одной дозы перорального цефалоспорина (цефалексин и др.).
- Гематологические реакции. Может отмечаться положительная проба Кумбса, в редких случаях - лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.
- Дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приеме алкоголя.
- Повышение активности трансаминаз.
- Флебиты (чаще при использовании цефалотина).
- Диспептические и диспепсические расстройства.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки, за исключением MRSA и энтерококков.



ЦЕФАЗОЛИН *Цефамезин, Кефзол, Рефлин, Нацеф, Тотацеф*

Наиболее известный цефалоспорин I поколения.

ЦЕФАЛЕКСИН *Кефлекс, Оспексин, Лексин, Споридекс*

ЦЕФАДРОКСИЛ *Дурацеф, Цефангин*

Показания

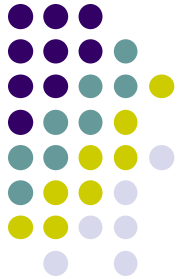
- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит.
- Стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Предупреждение

- Не следует использовать цефалексин при острых отитах и синуситах, так как он обладает низкой активностью по отношению к *H.influenzae* и плохо проникает в синусы и среднее ухо.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

ЦЕФУРОКСИМ ***Аксеф,Зинацеф, Кетоцеф, Зиннат, Йокель, Аксетин***
ЦЕФАКЛОР ***Цеклор***
Цефамандол ***Цефамабол***

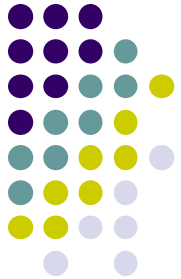


Основное отличие от цефалоспоринов I поколения заключается в более высокой активности против грамотрицательной флоры.

Показания

- Бактериальные инфекции ВДП (острый синусит, острый средний отит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Периоперационная антибиотикопрофилактика.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ



Цефалоспорины III поколения обладают более высокой, чем препараты I-II поколений, активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*, включая многие нозокомиальные полирезистентные штаммы. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны против *P.aeruginosa*. В отношении стафилококков их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов I поколения.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

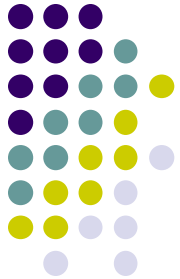
Как и все другие цефалоспорины, препараты III поколения не действуют на MRSA и энтерококки, имеют низкую антианаэробную активность, разрушаются b-лактамазами расширенного спектра.

- Парентеральные цефалоспорины III поколения первоначально использовались только при терапии тяжелых инфекций в стационаре, однако в настоящее время в связи с ростом антибиотикорезистентности их нередко применяют и в амбулаторных условиях.
- При тяжелых и смешанных инфекциях парентеральные цефалоспорины III поколения используют в сочетании с аминогликозидами II-III поколений, метронидазолом, ванкомицином.
- Пероральные цефалоспорины III поколения применяют при среднетяжелых внебольничных инфекциях, вызванных грамотрицательной флорой, а также в качестве второго этапа ступенчатой терапии после назначения парентеральных препаратов.

ЦЕФОТАКСИМ

Клафоран

Первый, так называемый "базовый", цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.



Спектр активности

- **Грам(+) кокки:стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки);**
  стафилококки (но действует слабее, чем цефазолин).Грам(-) кокки:*N.gonorrhoeae, N.meningitidis, M.catarrhalis*, включая b-лактамаза (+) штаммы.Грам(-) палочки:*E.coli, Proteus* spp., *H.influenzae, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др., в том числе штаммы, устойчивые к гентамицину.Анаэробы: преимущественно анаэробные кокки (пептострептококки и др.);

Показания

- Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения).
- Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Инфекции ЖВП.
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Бактериальный менингит.
- Сепсис.
- Гонорея.

ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ

Сульперазон

Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором b-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином.

- По сравнению с цефоперазоном значительно более активен против микроорганизмов, образующих b-лактамазы - грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров. В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *B.fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии. По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.

По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

Показания

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные (в том числе синегнойные) инфекции:
  - НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
  - ЖВП (острый холецистит, холангит);
  - ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения);
  - МВП (острый пиелонефрит);
  - интраабдоминальные и тазовые;
  - кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Сепсис
- Нейтропеническая лихорадка.

ЦЕФЕПИМ
Максипим

Спектр активности

- Грам(+) кокки:стрептококки (в том числе пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки (кроме MRSA).
  Энтерококки устойчивы.Грам(-) кокки:*N.gonorrhoeae, N.meningitidis, M.catarrhalis*, включая b-лактамазообразующие штаммы.Грам(-) палочки:семейство *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), включая ряд штаммов, резистентных к цефалоспоринам III поколения;
  H.influenzae;
  P.aeruginosa (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).Анаэробы: преимущественно анаэробные кокки (пептострептококки и др.);
  не действует на *B.fragilis*.

Фармакокинетика

- При внутривенном введении хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ. Экскретируется преимущественно в неизмененном виде почками. T1/2 составляет около 2 ч.
- **Показания**
- Тяжелые, в основном нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
  - - нозокомиальная пневмония;
  - - осложненные инфекции МВП;
  - - интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с метронидазолом);
  - - инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
  - - сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

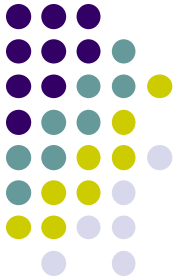
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

К цефалоспоринам IV поколения относятся ***цефепим и цефпиром,*** близкие по многим свойствам.

Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных и плазмидных b-лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера.

- По сравнению с цефалоспоринами III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и против *P.aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

КАРБАПЕНЕМЫ

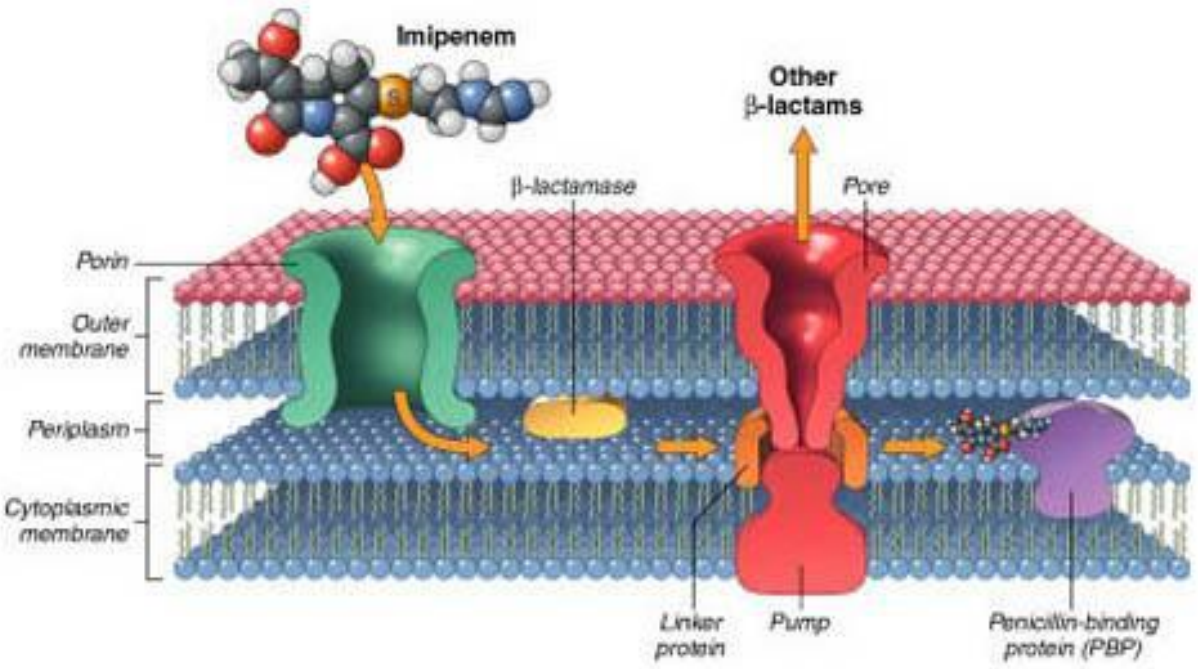


- Карбапенемы имеют структурное сходство с другими b-лактамными антибиотиками, но в отличие от них характеризуются высокой устойчивостью к действию БЛРС и более широким спектром активности, включая *P.aeruginosa* и неспорообразующие анаэробы.

В группу карбапенемов входят ***имипенем и меропенем,*** действующие на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколений.

- Карбапенемы не активны в отношении MRSA и таких грамотрицательных бактерий, как *B.cepacia* и *S.maltophilia*.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИМИПЕНЕМА НА ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ



Imipenem in the treatment of
gram-negative bacterial infections

ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН

Тиенам

Представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, образующейся в почках. При применении без циластатина имипенем разрушается этим ферментом, поэтому не создаются терапевтические концентрации препарата в моче

Спектр активности

- Грам(+) кокки:стрептококки, включая большинство пенициллинорезистентных пневмококков; *E.faecalis* (но не действует на *S.faecium*); стафилококки (кроме MRSA).Грам(-) кокки:менингококки, гонококки, *M.catarrhalis*.Грам(-) палочки:*E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации, провиденции, протеи, цитробактеры, ацинетобактеры, *P.aeruginosa*.Анаэробы:спорообразующие (клостридии, кроме *C.difficile*) и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

Фармакокинетика

- При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. В печени не метаболизируется. Выводится через почки. Т1/2 - 1 ч.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции (в редких случаях возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
- ЖКТ: тошнота, рвота (чаще при быстром внутривенном введении), в редких случаях диарея.
- Нейротоксичность: судороги (при быстром внутривенном введении у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью).

Показания

- Тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой:
  - НДП (нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
  - МВП;
  - интраабдоминальные и тазовые инфекции;
  - кожи, мягких тканей, костей и суставов;
  - сепсис;
- Нейтропеническая лихорадка.
- Бактериальный эндокардит.

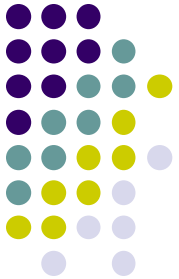
Предупреждение

- Синегнойная палочка способна быстро вырабатывать устойчивость к имипенему, поэтому при его применении необходимо повторно определять чувствительность *P.aeruginosa*.

МОНОБАКТАМЫ

Представлены одним препаратом.

АЗТРЕОНАМ *Азактам.*



Имеет узкий спектр активности, действует бактерицидно на грамотрицательную флору, включая *P.aeruginosa*, однако аналогично пенициллинам и цефалоспоринам разрушается БЛРС. Кроме того, инактивируется b-лактамазами, которые вырабатываются стафилококками и бактероидами.

Несмотря на структурное сходство монобактамов с пенициллинами и цефалоспоринами, перекрестной аллергии с этими группами антибиотиков не отмечается.

Общая характеристика. Наиболее широко используемый в настоящее время антибиотик из группы монобактамов азтреонам был зарегистрирован уже в конце 80-х годов, однако клиническая целесообразность применения этого средства для лечения различных инфекций была оценена лишь в начале 90-х годов. Препарат обладает несколькими уникальными качествами, благодаря которым занимает особое место среди антибиотиков. При его использовании очень редко возникают побочные явления. Вместе с тем препарат не вступает в перекрестные взаимодействия с другими ®-лактамными антибиотиками, весьма эффективен против грамотрицательных микроорганизмов, включая P.aeruginosa. Механизм действия подобен таковому пенициллинов, которые, как известно, тормозят синтез бактериальной клеточной стенки.

МОНОБАКТАМЫ

Спектр активности

- Грам(-) палочки:*E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактеры, клебсиеллы, протеи, серрации, цитробактеры, провиденции *P.aeruginosa, H.influenzae* и др. Ацинетобактер - устойчив. Грам(-) кокки:гонококк, менингококк.Не действует на грамположительную флору (стафилококки, пневмококки) и анаэробы.

Фармакокинетика

- Хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Через ГЭБ проникает при воспалении оболочек мозга. Выводится почками. Т1/2 составляет 1,5-2 ч.

Показания

- Главное клиническое значение азтреонама заключается в действии на аэробные грамотрицательные бактерии, включая *P.aeruginosa*; в ряде случаев выступает как альтернатива аминогликозидам.
- Инфекции НДП (нозокомиальная пневмония), включая муковисцидоз.
- Инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Сепсис.

Нежелательные реакции

- Местные: флебиты и тромбофлебиты - при внутривенном введении, боль и отечность - при внутримышечном введении.
- Диспептические и диспепсические расстройства.
- Гепатотоксичность (желтуха, гепатит).
- Нейротоксичность.

МАКРОЛИДЫ

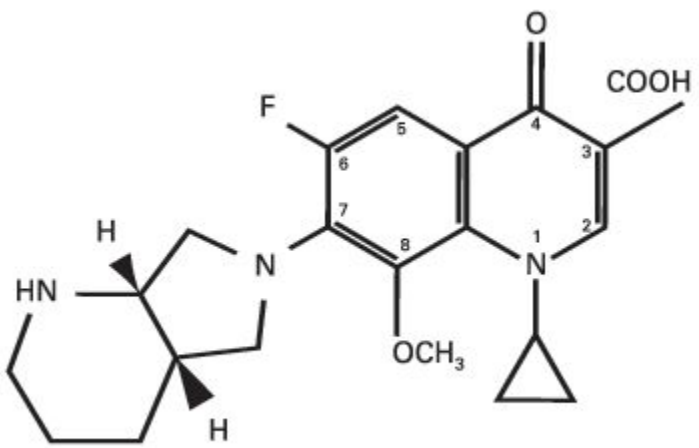
КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДОВ

- **14-членные** Эритромицин Олеандомицин
- **Кетолиды (ТЕЛИТРОМИЦИН)**

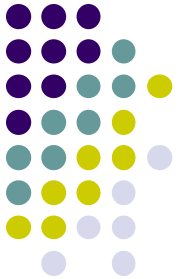
  Рокситромицин Кларитромицин
- **15-членные (азалиды)** Азитромицин
- **16-членные**

  Спирамицин Джозамицин Мидекамицин Мидекамицина ацетат

***Природные** ***Полусинтетические**



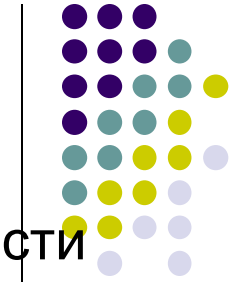
Общие свойства



- Преимущественно бактериостатическое действие.
- Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- Низкая токсичность.
- Отсутствие перекрестной аллергии с b-лактамами.
- У 14-членных макролидов взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, цизапридом и др.
- Наличие дополнительных фармакологических эффектов (противовоспалительного, иммуномодулирующего)

РОКСИТРОМИЦИН

Рулид, Роксид, Реницин, Роксилид, Брилид



Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- более высокие концентрации в крови и тканях;
- более длительный Т1/2 - 10-12 ч;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Показания

- Инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Одонтальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Хламидийная инфекция.
- Микоплазменная инфекция.

КЛАРИТРОМИЦИН
Клацид, Фромилид

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

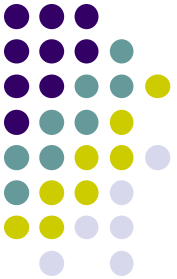
- **имеет активный метаболит - 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышена активность против *H.influenzae*;**
- **самый активный из всех макролидов в отношении *H.pylori*;**
- **действует на атипичные микобактерии (*M.avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе;**
- **большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;**
- **более высокие концентрации в тканях;**
- **более длительный Т1/2 (3-7 ч);**
- **лучшая переносимость;**
- **не назначается детям до 6 мес, беременным и кормящим грудью.**

Показания

- **Инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит).**
- **Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).**
- **Одонтогенные инфекции.**
- **Эрадикация *H.pylori* (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).**
- **Инфекции кожи и мягких тканей.**
- **Хламидийная инфекция.**
- **Микоплазменная инфекция.**
- **Атипичные микобактериозы при СПИДе (лечение и профилактика).**

Сумамед

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.



Отличия от эритромицина:

- более активен в отношении *H.influenzae, N.gonorrhoeae* и *H.pylori*;
- биодоступность (около 40%) меньше зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- имеет значительно более длительный T1/2 (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1-3-5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5-7 дней после отмены;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

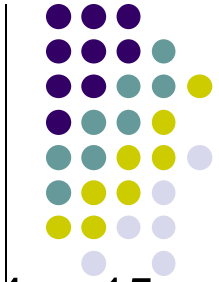
Показания

- Инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Одонтальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Хламидийная инфекция.
- Микоплазменная инфекция.
- Профилактика атипичных микобактериозов при СПИДе.

СПИРАМИЦИН

Ровамицин

Природный 16-членный макролид.



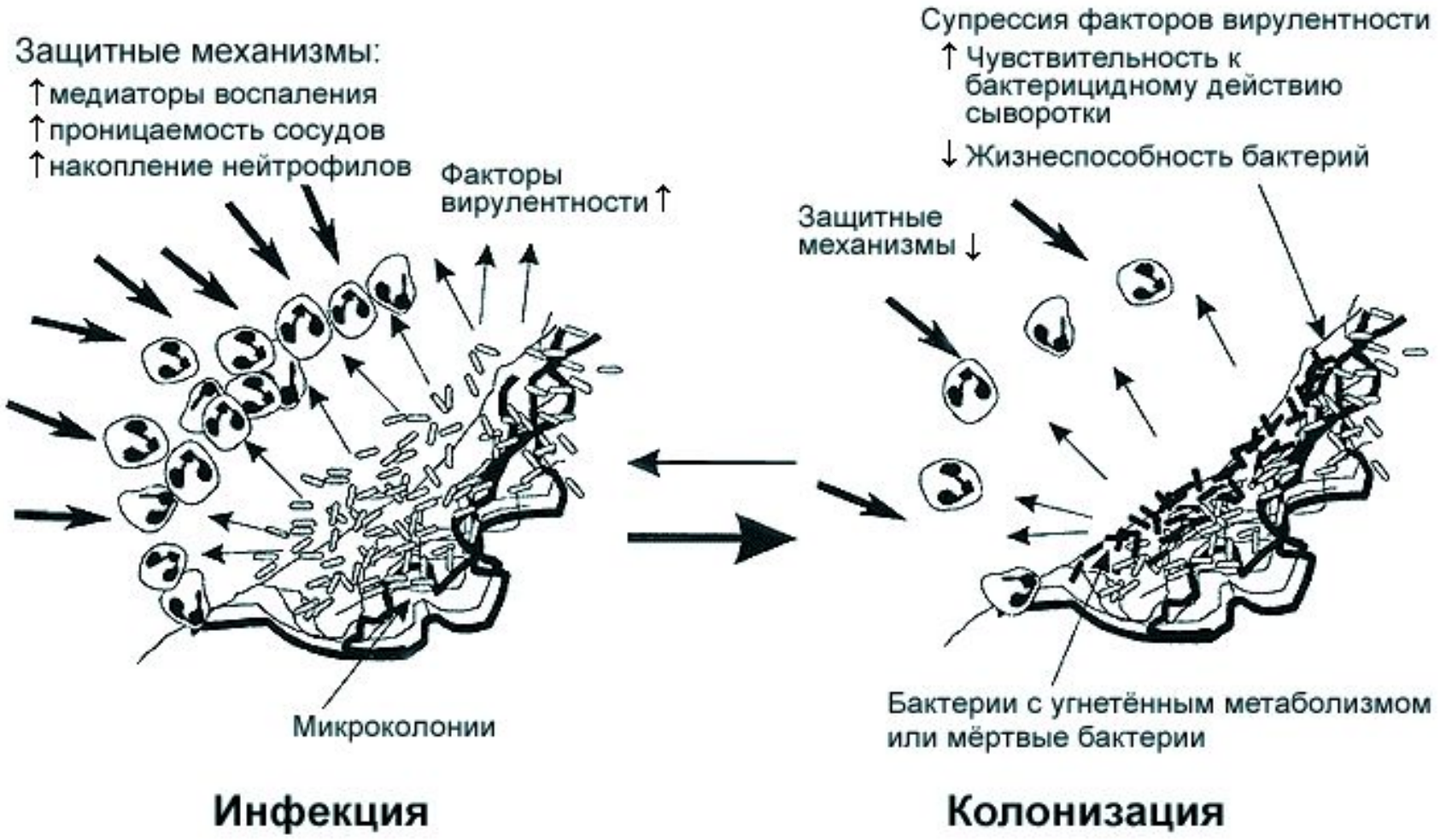
Отличия от эритромицина:

- активен против некоторых пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- лучше переносится;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.
- Как и эритромицин, может применяться у беременных.

Показания

- Инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Одонтальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Хламидийная инфекция.
- Микоплазменная инфекция.
- Токсоплазмоз.
- Криптоспоридиоз.

Макролиды могут демонстрировать постантибиотический суб-МПК эффект in vitro и in vivo даже в отношении устойчивых к ним микроорганизмов. Так, при длительном воздействии в суб-МПК концентрации эритромицин, азитромицин и кларитромицин оказывают бактерицидный эффект на P.aeruginosa, особенно мукоидные штаммы. В то же время другие макролиды (олеандомицин, джосамицин), а также такие мощные антисинегнойные препараты, как цефтазидим и тобрамицин, не обладают подобной активностью. предполагается, что длительная терапия макролидами видоизменяет характер взаимодействия патогена с макроорганизмом, трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию. А у некоторых больных при этом наблюдается и эрадикация возбудителя. С феноменом "трансформации инфекции в колонизацию" может быть связано нередко наблюдаемое при длительном применении макролидов более быстрое улучшение клинических и лабораторных показателей по сравнению с бактериологическими парам



Основные побочные реакции при применении макролидов

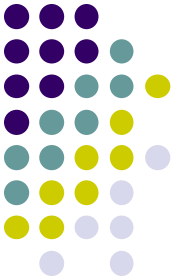
- Вызывают диспептические расстройства, чаще всего при применении эритромицина, имеющего прокинетический эффект, реже всего – при применении спирамицина и джозамицина;

- Редко проявляют умеренную гепатотоксичность (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, реже всего – при применении спирамицина).
- При несоблюдении режимов введения во время внутривенного вливания могут развиваться тромбофлебиты, а в некоторых случаях возникает суперинфицирование грибами рода Candida и грамотрицательной микрофлорой ЖКТ и влагалища (азитромицин).

- Могут удлинять интервал QT на ЭКГ, поэтому макролиды не сочетают с терфенадином, астемизолом, цизапридом, имеющими аналогичные побочные эффекты.

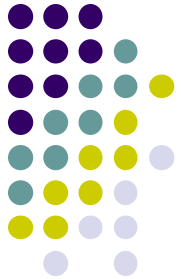
ТЕТРАЦИКЛИНЫ

К группе тетрациклинов относятся природный тетрациклин и полусинтетические препараты доксициклин и миноциклин.



- **Общие свойства**
- Бактериостатическое действие.
- Очень широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий.
- Перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы.
- Высокая частота нежелательных реакций.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки:стафилококки, стрептококки, однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, БГСА и большинства стафилококков.
  Энтерококки устойчивы.Грам(+) палочки:листерии, возбудители сибирской язвы.Грам(-) кокки:*M.catarrhalis*.
  Гонококки чаще всего устойчивы.Грам(-) палочки:иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, *H.influenzae, H.ducreyi*, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии.
  Многие штаммы *E.coli*, сальмонелл и шигелл устойчивы.Анаэробы: клостридии (кроме *C.difficile*), фузобактерии.
  Большинство штаммов *B.fragilis* устойчивы.Спирохеты.
  Риккетсии.
  Хламидии.
  Микоплазмы.
  Актиномицеты. Простейшие:*P.falciparum*.

Нежелательные реакции



- Общее катаболическое действие, угнетение белкового обмена, гиперазотемия.
- Диспептические явления, эзофагит.
- Угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и влагалища; суперинфекции, включая кандидоз ЖКТ и влагалища.
- У детей нарушение образования костной и зубной ткани: изменение окраски зубов, дефекты эмали, замедление продольного роста костей.
- Фотосенсибилизация (чаще доксициклин).
- Гепатотоксичность, вплоть до некроза тканей печени - особенно при патологии печени и быстром внутривенном введении.
- Синдром псевдоопухоли мозга: повышение внутричерепного давления при длительном приеме.
- Нефротоксичность: развитие тубулярного некроза при использовании просроченных препаратов.

Показания

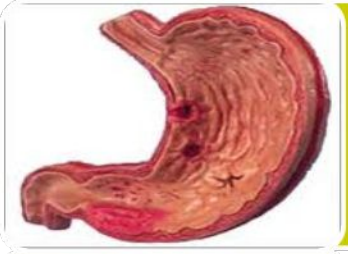
- **Инфекции ВДП - острый синусит (доксициклин).**
- **Инфекции НДП - обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (доксициклин).**
- **Инфекции ЖВП.**
- **Ородентальные инфекции - периодонтит и др. (доксициклин).**
- **Иерсиниоз (доксициклин).**
- **Эрадикация *H.pylori* (тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).**
- **Угревая сыпь, при неэффективности местной терапии.**
- **Розовые угри.**
- **Сифилис (при аллергии к пенициллину).**
- **Негонококковый уретрит, вызванный хламидиями, микоплазмами (доксициклин).**
- **Тазовые инфекции (в сочетании с b-лактамами, антианаэробными препаратами).**
- **Риккетсиозы.**
- **Особо опасные инфекции: чума (в сочетании со стрептомицином), холера (доксициклин).**
- **Зоонозные инфекции: лептоспироз, бруцеллез, туляремия** (в сочетании со стрептомицином), сибирская язва (доксициклин).

Противопоказания

- **Возраст до 8 лет (доксициклин разрешен у детей до 8 лет для профилактики сибирской язвы).**
- **Беременность.**
- **Кормление грудью.**
- **Тяжелая патология печени.**
- **Почечная недостаточность (тетрациклин).**

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ: наиболее частые побочные эффекты тетрациклинов, проявляющиеся в виде изжоги, тошноты, рвоты, диареи, стоматита, эзофагита.

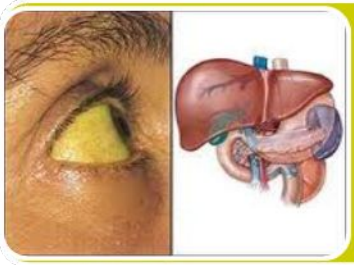


ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ: тетрациклин может вызвать изъязвление пищевода, если таблетка растворится до того, как достигнет желудка. Прием тетрациклина во время еды улучшает переносимость, но всасывание тетрациклина гидрохлорида при этом затруднено. Питье молока или антацидов для облегчения самочувствия влияет на всасывание препаратов (кроме доксициклина).

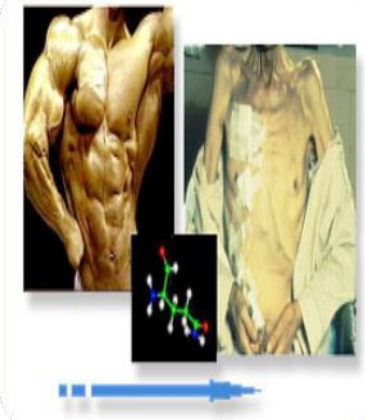
ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ: глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка;

Нарушение роста и окрашивания костной и зубной эмали: у детей наблюдается отложение комплексов тетрациклинов с кальция фосфатом в костях и в зубах с желтым или коричневым их окрашиванием, гипоплазией дентальной эмали, деформацией зубов и склонность к кариесу. Комплексы угнетают рост костей и зубов, особенно у детей младшего возраста, приводя к развитию деформаций.

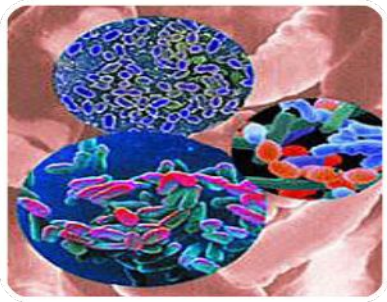
ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТЕТРАЦИКЛИНОВ



Печень: гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени при применении тетрациклинов в высоких дозах (более 2г/сутки тетрациклина и 200 мг/сутки доксициклина). Эффект может нарастать даже после отмены препарата. *Факторы риска:* исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое в/в введение, почечная недостаточность.



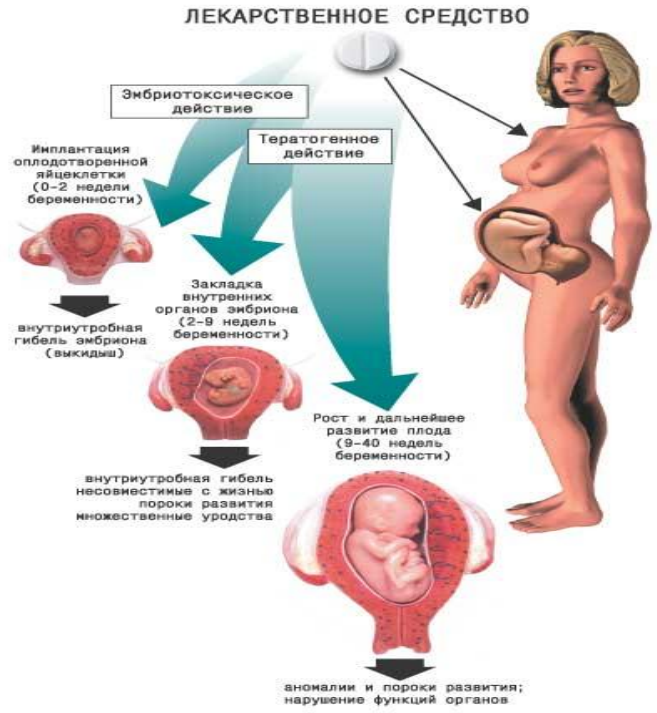
Метаболические нарушения: тетрациклины ингибируют процессы синтеза белка макроорганизма, оказывая антианаболическое действие, особенно у хирургических и урологических больных, пациентов с травмами, пониженным питанием, пожилых. Это ведет к гиперазотемии и ацидозу, вследствие распада молекул аминокислот, тем самым провоцируется ухудшение функции почек (нефротоксичность) у больных с хронической патологией почек или с уже имеющейся почечной недостаточностью, либо имитируются признаки почечной недостаточности у здоровых людей. После отмены тетрациклинов эти эффекты быстро исчезают.

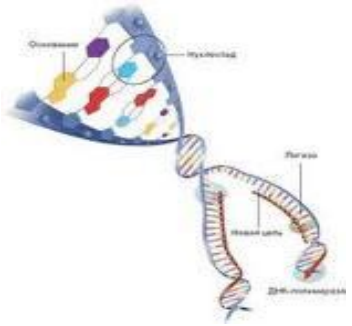


Дисбиоз - угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и влагалища, суперинфекция, включая орофаренгиальный, кишечный и вагинальный кандидоз, реже псевдомембранозный колит.

Основные побочные реакции при применении тетрациклинов

- При беременности более 14 недель даже короткие курсы лечения матери могут оказаться тератогенными, поэтому беременным тетрациклины не назначают (кроме случаев заболевания реккетсиозами и особо опасными инфекциями; в других ситуациях тетрациклины разрешаются им, в крайнем случае, только в последние 2 месяца перед родами).
- Тетрациклины противопоказаны и кормящим женщинам.
- Тетрациклины не применяют у детей младше 8-9 лет (а во многих странах — до 12 лет). В ввиду возможного мутагенного действия не назначают подросткам в период полового созревания. Исключением служат только риккетсиозы и особо опасные инфекции, при которых возрастные ограничения в применении тетрациклинов снимаются, но они применяются коротким курсом, не более 7-10 дней.





АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Основное клиническое значение аминогликозидов заключается в их активности в отношении грамотрицательных бактерий. Аминогликозиды обладают более быстрым, чем b-лактамы, бактерицидным действием, очень редко вызывают аллергические реакции, но по сравнению с b-лактамами,

но значительно более токсичны.

Классификация

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Спектр активности

- Грам(+) кокки:стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений);
  стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.Грам(-) кокки:гонококки, менингококки - умеренно чувствительны.Грам(-) палочки:*E.coli*, протеи (аминогликозиды I-III поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений);
  P.aeruginosa (аминогликозиды II-III поколений).
  Микобактерии:*M.tuberculosis* (стрептомицин, канамицин и амикацин).Анаэробы устойчивы.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

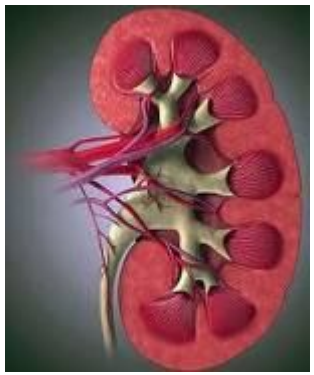
волосковые клетки внутреннего уха, ототоксическое действие может оказаться необратимым. Его риск повышается при длительном лечении, высокой сывороточной концентрации препаратов (особенно у больных с нарушенной функцией почек), гиповолемииОтотоксическое действие аминогликозидов проявляется снижением слуха и вестибулярными нарушениями . Так как аминогликозиды повреждают волосковые клетки внутреннего уха, ототоксическое действие может оказаться необратимым. Его риск повышается при длительном лечении, высокой сывороточной концентрации препаратов (особенно у больных с нарушенной функцией почек), гиповолемии , одновременном применении других ототоксичных средств, особенно этакриновой кислоты . Хотя симптомы ототоксического действия редко выявляются при обычном обследовании (менее чем у 1% больных), необходимо контролировать сывороточную концентрацию аминогликозидов и ограничивать продолжительность лечения.

Все аминогликозиды имеют приблизительно одинаковую ототоксичность.

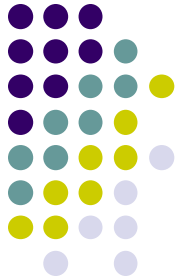
Аминогликозиды: побочные эффекты

канальцевых и перитубулярных клетках, повреждением проксимальных канальцев и снижением СКФНефротоксичность обусловлена накоплением аминогликозидов в канальцевых и перитубулярных клетках, повреждением проксимальных канальцев и снижением СКФ . При продолжительном курсе лечения (10-14 сут) нефротоксическое действие (повышение уровня креатинина сыворотки более чем на 0,5% от исходного уровня) отмечается у 5-10% взрослых. Риск нефротоксического действия зависит от многих факторов, например возраста (наиболее часто нефротоксическое действие наблюдается у пожилых, а у детей - редко), сопутствующего медикаментозного лечения, состояния гидратации. Поражение почек проявляется в постепенном повышении сывороточной концентрации креатинина через несколько дней после начала лечения. Концентрация креатинина нормализуется после снижения дозы или отмены препарата. В ходе лечения аминогликозидами концентрацию креатинина необходимо определять каждые 3-5 сут, а при ее повышении - чаще.

Нефротоксичность основных препаратов этой группы (гентамицинаНефротоксичность основных препаратов этой группы (гентамицина , тобрамицинаНефротоксичность основных препаратов этой группы (гентамицина , тобрамицина , амикацинаНефротоксичность основных препаратов этой группы (гентамицина , тобрамицина , амикацина) одинакова. Стрептомицин редко проявляет нефротоксичность.

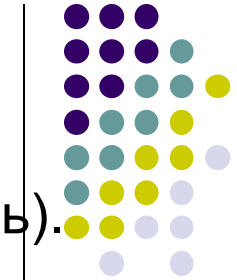


Предупреждения



- **Пневмококки устойчивы к аминогликозидам**, поэтому ошибкой является их применение при внебольничной пневмонии.
- Стрептококки, включая группу зеленящих стрептококков, в целом малочувствительны к аминогликозидам. Но при применении совместно с пенициллином отмечается выраженный синергизм. Поэтому при лечении, например, бактериального эндокардита, используют сочетание бензилпенициллина (или ампициллина) с гентамицином (или стрептомицином).
- Несмотря на то, что сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики нельзя применять в связи с низкой эффективностью. Это обусловлено плохим проникновением аминогликозидов внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы. Чтобы избежать ненужных исследований и не вводить клиницистов в заблуждение при интерпретации результатов определения чувствительности, не рекомендуется определять чувствительность к аминогликозидам шигелл и сальмонелл.

Нежелательные реакции

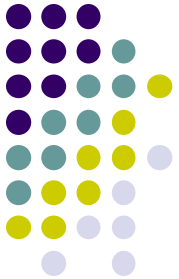


- Ототоксичность (вестибулотоксичность, кохлеатоксичность).
- Нефротоксичность.
- Нервно-мышечная блокада.

Факторы риска развития нежелательных реакций

- Пожилой возраст.
- Высокие дозы.
- Длительное применение (более 7-10 дней).
- Гипокалиемия.
- Дегидратация.
- Поражения вестибулярного и слухового аппарата.
- Почечная недостаточность.
- Одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).
- Одновременное введение с миорелаксантами.
- Миастения.
- Быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в брюшную и плевральную полость.

Меры профилактики нежелательных реакций



- Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.
- Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2-3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клириенса креатинина.
- Соблюдать максимальную продолжительность терапии - 7-10 дней, исключение составляют бактериальный эндокардит - до 14 дней, туберкулез - до 2 мес.
- Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7-10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4-6 недель.
- Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

Показания

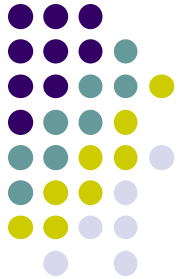
- Инфекции различной локализации, вызванные грамотрицательными бактериями из семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) и неферментирующими бактериями (ацинетобактеры, *S.maltophilia* и др.) - аминогликозиды II-III поколений.
- Синегнойная инфекция - аминогликозиды II-III поколений.
- Энтерококковые инфекции - гентамицин или стрептомицин обязательно в сочетании с пенициллином или ампициллином.
- Туберкулез - стрептомицин, канамицин, амикацин - обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.
- Зоонозные инфекции: чума, бруцеллез (стрептомицин); туляремия (стрептомицин, гентамицин).

Принципы дозирования аминогликозидов

Ввиду того, что при применении аминогликозидов могут развиваться тяжелые нежелательные реакции, а также учитывая особенности их фармакокинетики (выведение через почки в неизмененном виде), особое внимание следует уделять правильному расчету доз аминогликозидов. При этом следует принимать во внимание два ключевых положения:

- доза аминогликозидов (не только у детей, но и у взрослых!) должна рассчитываться, исходя из массы тела;
- доза должна быть скорригирована исходя из индивидуальных особенностей пациента: возраст, функция почек, локализация инфекции.

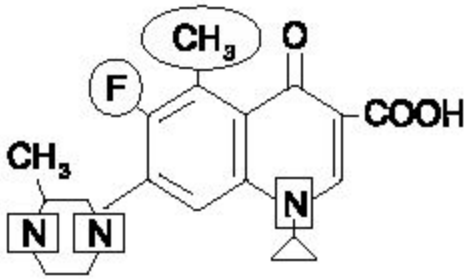
ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ



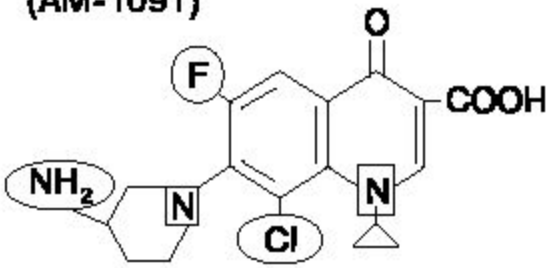
- Первые препараты этой группы, прежде всего налидиксовая кислота, в течение многих лет применялись только при инфекциях МВП. Но после получения фторхинолонов стало очевидно, что они могут иметь большое значение и при лечении системных бактериальных инфекций. В последние годы это наиболее динамично развивающаяся группа антибиотиков.
- Хинолоны делятся на четыре поколения.

  Наиболее частое применение в клинической практике получили хинолоны II поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.), в связи с этим потеряли свое значение такие нефторированные хинолоны, как оксолиновая кислота и пипемидовая кислоты.

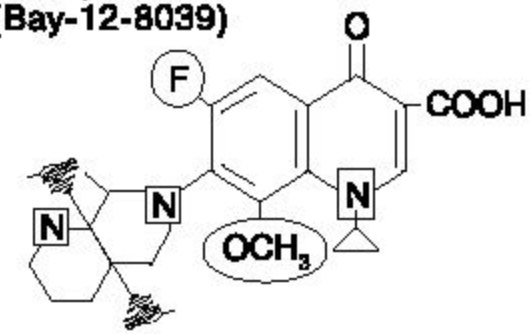
Грепафлоксацин
(OPC-17116)



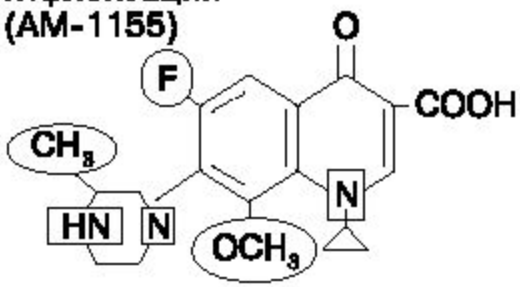
Клинафлоксацин
(AM-1091)



Моксифлоксацин
(Bay-12-8039)



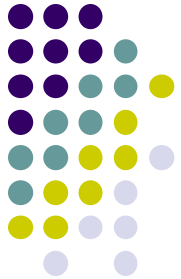
Гатифлоксацин
(AM-1155)



КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

I поколение Нефторирован-ные	II поколение "грамотрицатель-ные"	III поколение "респиратор-ные"	IV поколение "респиратор-ные« + "антианаэроб-ные"
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиновая кислота	Норфлоксацин	Левофлоксацин	Гатифлоксацин
Пипемидовая кислота	Офлоксацин Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ
НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА
Невиграмон, Неграм



Спектр активности

- Грам(-) палочки:*E.coli*, шигеллы, сальмонеллы, протеи, клебсиеллы. Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы.

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно натощак, но при этом хуже переносится. Высокие концентрации создаются только в моче. При щелочной реакции мочи антимикробный эффект усиливается. Т1/2 - 1-1,5 ч.

Нежелательные реакции

- Диспептические расстройства.
- Цитопении.
- Гемолитическая анемия (редко).
- Возбуждение ЦНС (понижение судорожного порога).
- Холестаз.

Лекарственные взаимодействия

- Нельзя сочетать с нитрофуранами, так как резко снижается эффект.

Показания

- Инфекции МВП у детей: преимущественно цистит, противорецидивная терапия хронического пиелонефрита.
- Шигеллез у детей.
- У взрослых при этих заболеваниях лучше применять фторхинолоны.

Предупреждение

- Ввиду того, что в ткани почек создается низкая концентрация препарата, его не рекомендуется применять при остром пиелонефрите.

Противопоказания

- Почечная недостаточность.

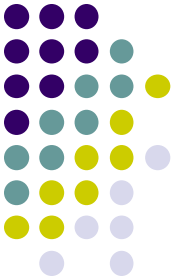
ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ - ФТОРХИНОЛОНЫ

Препараты этой группы имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I поколения.

По фармакодинамике:

- более широкий спектр активности, включающий:
  - стафилококки (в том числе PRSA);
  - грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *M.catarrhalis*);
  - грамположительные палочки (листерии, коринебактерии, возбудители сибирской язвы);
  - грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*, включая полирезистентные (*E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, протеи, энтеробактеры, клебсиеллы, серрации, провиденции, цитробактеры, морганеллы), *P.aeruginosa*, а также кампилобактеры.
- отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.) активны против *M.tuberculosis*;
- действуют на некоторые внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы).

Особенности фармакокинетики:

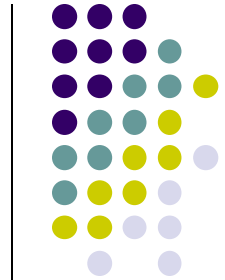


- создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от времени приема пищи;
- хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, простату;
- имеют длительный Т1/2, назначаются 1-2 раза в день.
- ***По переносимости:***
- нежелательные реакции со стороны ЖКТ и ЦНС встречаются реже;
- могут быть использованы при почечной недостаточности.

Особенности спектра действия

- **Микробиологические особенности хинолонов II поколения:**
- малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмокок), энтерококки, хламидии, микоплазмы;
- не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.
- **Микробиологические особенности хинолонов III поколения:**
- обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).
- **Микробиологические особенности хинолонов IV поколения:**
- по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений;
- обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B.fragilis* и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии.

Особенности нежелательных реакций фторхинолонов (класс-эффекты):



- торможение развития хрящевой ткани у неполовозрелых животных, поэтому **противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по особым показаниям**;
- в редких случаях возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), что при физической нагрузке может вести к их разрывам;
- удлинение интервала QT на электрокардиограмме, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий;
- фотодерматиты.
- **Лекарственные взаимодействия**
- Всасывание фторхинолонов в ЖКТ резко ухудшается при одновременном приеме антацидов, сукральфата, препаратов, содержащих катионы Ca, Mg, Al, Fe, Zn.
- Фторхинолоны (особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина в печени и повышать его концентрацию в крови.
- При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН
Ципробай, Ципринол

Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов.

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность - 80%. Т1/2 - 4-6 ч.

Показания

- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Простатит.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.
- Сепсис.
- Гонорея.
- Туберкулез (препарат II ряда).
- Сибирская язва (лечение и профилактика).

ЛЕВОФЛОКСАЦИН
Таваник

Представляет собой левовращающий изомер офлоксацина.

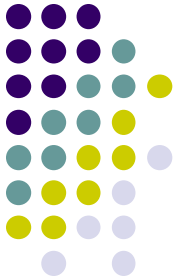
Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

- Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь - около 100%. T1/2 - 6-8 ч.

Показания

- Инфекции ВДП (острый синусит).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Сибирская язва (лечение и профилактика).

ХИНОЛОНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ
МОКСИФЛОКСАЦИН *Авелокс*



Превосходит хинолоны II поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы).

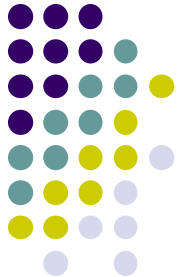
В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *B.fragilis*. Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки.

- Биодоступность при приеме внутрь - 90%. T1/2 - 12-13 ч.

Показания

- Инфекции ВДП (острый синусит).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей.

ГЛИКОПЕПТИДЫ



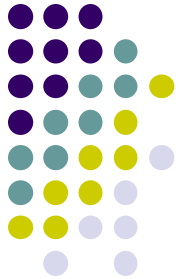
В данную группу антибиотиков входят ванкомицин и тейкопланин, обладающие преимущественно бактериостатическим действием и узким спектром активности. Ранее применявшийся препарат ристомицин в настоящее время не используется в связи с высокой токсичностью.

- Главное клиническое значение гликопептидов заключается в их активности против MRSA и энтерококков. За рубежом (США, Франция) встречаются ванкомицинорезистентные *E.faecium* (VRE). В последние годы в ряде стран мира появились *S.aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам (VISA, GISA).

ВАНКОМИЦИН ***Ванкоцин, Эдицин***

- Препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных MRSA и *S.epidermidis*, а также энтерококками (*E.faecalis*, *E.faecium*), устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки:стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и *S.epidermidis*; стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам;
  энтерококки (*E.faecalis*, *E.faecium*).Анаэробы:клостридии, включая *C.difficile*.

Дальвабанцин – новый гликопептид



Не так давно был синтезирован и введен в клиническую практику новый полусинтетический гликопептид дальвабанцин.
Изучение его антистафилококковой активности показало наличие бактерицидных свойств препарата в отношении метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных штаммов *S.aureus*.
При сравнении различных режимов дозирования дальвабанцина показано, что назначение 2 раза в неделю хорошо
переносится больными и имеет высокую клиническую эффективность в лечении Г+ инфекций.
Результаты оказались настолько убедительными, что позволили сделать вывод о целесообразности проведения исследований по изучению эффективности препарата при режиме дозирования всего один раз в неделю.

Фармакокинетика

- Практически не всасывается при приеме внутрь. Внутримышечное введение не рекомендуется в связи с крайней болезненностью и риском развития некроза тканей. Основной путь введения - внутривенный. Хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани. Через ГЭБ способен проходить только при воспалении оболочек мозга. В организме не метаболизируется, выделяется в неизмененном виде через почки. Т1/2 - 6-8 ч при нормальной функции почек.

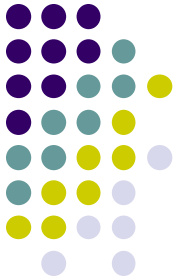
Нежелательные реакции

- Флебиты (наиболее часто).
- При быстром внутривенном введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием тошноты, гипотензии, гиперемии груди и шеи (синдром "красной шеи", "красного человека").
- Ототоксичность: шум в ушах, нарушение слуха (как правило, у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек).
- Нефротоксичность: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит (особенно при сочетании с аминогликозидами и у пациентов с исходными нарушениями функции почек).
- Нейтропения.

Показания

- Тяжелые системные инфекции, вызванные MRSA, *S.epidermidis*, энтерококками, пенициллинорезистентными пневмококками.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ
ЛИНЕЗОЛИД
Зивокс



Очевидная и возрастающая угроза для здоровья населения, связанная с быстрым распространением метициллинрезистентных S.aureus (MRSA), открыла рыночное «окошко» и привела к волне исследований и разработок в области антиграмположительных средств. В результате линезолид (производства компании Pfizer) и, позже, даптомицин (производства компании Cubist) заняли часть клинической ниши. Еще около 20 других антибактериальных соединений находятся на этапе клинических испытаний и процедуры одобрения.

Первый представитель оксазолидинонов - нового класса синтетических антибактериальных препаратов. Обладает преимущественно бактериостатическим эффектом и узким спектром активности.

Перспективы создания новых антибиотиков

Фаза исследования	Соединение (компания)	Группа	Примечание # Показания
Фаза 2	Цефтазидим + NXL 104 (Novexel)	Цефалоспорин + новый ингибитор β-лактамаз	Устойчивость в отношении β-лактамаз расширенного спектра действия класса А и β-лактамаз класса С # Внебольничные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)
Фаза 2	FR 264205=CXA-101 (Astellas/Calixa)	Цефалоспорин	По сравнению с цефтазидимом более устойчив в отношении β-лактамаз класса С # Внебольничные ИМП
Фаза 2	IC43 (Chiron/Pelias/ Intercell)	Рекомбинантная вакцина против фрагментов *P.aeruginosa*	Специфична в отношении *P.aeruginosa* # Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП)
Фаза 2	KBPA 101 (Kenta Biotech)	Человеческие моноклональные антитела	Специфичны в отношении серотипа 011 *P.aeruginosa*; параллельно разрабатывается мультивалентный диагностический тест для быстрого серотипирования
Фаза 1/2	KB001(Kalobios)	Фрагмент пегилированного моноклонального антитела	Специфичен в отношении *P.aeruginosa*; антитело к фактору вирулентности (PcrV-белок секреторной системы *P.aeruginosa* III типа) # Муковисцидоз и ВАП
Фаза 1	ACHN-490 (Achaogen)	Аминогликозид	Активен в отношении резистентных к аминогликозидам грамотрицательных патогенов, MRSA
Фаза 1	C8-182804 (Cubist)	Липопептид	Активность в отношении *E.coli*, *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa* и *Klebsiella* spp.
Доклиническая закончена	Полифор	Миметики эпитопов белков (новый класс)	Специфичен в отношении *P.aeruginosa*
Доклиническая закончена	Цефтаролин + NXL 104 (Forest/Novexel)	Цефалоспорин + новый ингибитор β-лактамаз	Устойчивость в отношении β-лактамаз расширенного спектра действия класса А и β-лактамаз класса С Активность в отношении энтеробактерий, *P.aeruginosa*, MRSA
Доклиническая	BAL30072 (Basilea)	Монобактам	Устойчив в отношении β-лактамаз класса С и класса В (металло-β-лактамазы) Активность в отношении *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa*, энтеробактерий
Доклиническая	NXL105 (Novexel)	Ингибитор пенициллин-связывающего белка (новый класс)	Активность в отношении грамотрицательных бактерий
Доклиническая	Аминогликозид (SelectX)	Аминогликозид	Более устойчив в отношении аминогликозид-модифицирующих ферментов
Доклиническая	Achaogen	Ингибиторы биосинтеза мембран (новый класс)	Активность в отношении энтеробактерий, *P.aeruginosa*

***Примечание:** * — информация основана на базе данных Центра антиинфекционных средств (CEFAIA) 7/2009, адаптирована U. Theuretzbacher.*

- Главное клиническое значение линезолида заключается в действии на грамположительные кокки, устойчивые ко многим другим антибиотикам, в том числе на MRSA, пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки.
- Наличие внутривенной и пероральной лекарственных форм позволяет использовать линезолид для ступенчатой терапии.

Спектр активности

- Грам(+) кокки:стафилококки - *S.aureus* (включая MRSA), коагулазонегативные стафилококки;
стрептококки, в том числе *S.pyogenes* и *S.pneumoniae* (включая пенициллинорезистентные штаммы);
энтерококки - *E.faecalis, E.faecium* (включая ванкомицинорезистентные штаммы).Анаэробы:спорообразующие - клостридии (кроме *C.difficile*);
неспорообразующие - пептострептококки, превотеллы, некоторые штаммы *B.fragilis*.Грамотрицательная флора устойчива.
- **Фармакокинетика**
- Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность (около 100%) не зависит от пищи. Быстро распределяется в тканях, имеющих хорошее кровоснабжение. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой, преимущественно в неактивном состоянии. T1/2 - 4,5-5,5 ч, причем существенно не изменяется при нарушении функции печени или почек.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ
Зивокс

- **Нежелательные реакции**
- В целом препарат хорошо переносится. У отдельных пациентов могут отмечаться:
- диспептические и диспепсические явления;
- нарушения вкуса;
- головные боли;
- умеренная гематотоксичность (обратимая анемия, тромбоцитопения);
- транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.
- **Лекарственные взаимодействия**
- Линезолид является слабым ингибитором моноаминооксидазы, поэтому может усиливать прессорный эффект некоторых симпатомиметиков (допамина, псевдоэфедрина и др.).
- **Показания**
- Стафилококковые и пневмококковые инфекции при устойчивости к другим антибиотикам:
  - инфекции НДП - внебольничная и нозокомиальная пневмония;
  - инфекции кожи и мягких тканей;
- Энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными штаммами *E.faecalis* или *E.faeci*

Поиск новых природных антибиотиков продолжается …

Антибиотики из крови крокодилов

- Ученые из Парка крокодилов в австралийском городе Дарвин совместно со своими американскими коллегами работают над выделением из образцов крови крокодилов мощных антител, которые защищают этих пресмыкающихся от серьезных инфекций и которые могут быть использованы для разработки новых лекарств для человека.
- Исследователи напоминают, что крокодилы часто получают ранения и даже теряют конечности в битвах за территорию, однако редко от этого погибают.