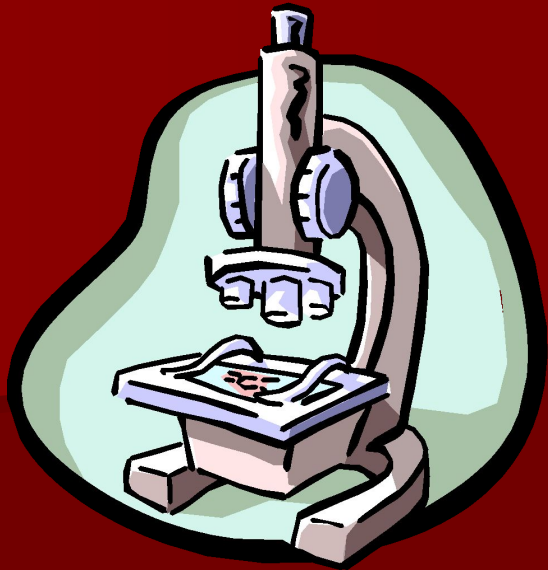


Химиотерапевтические средства



Три

**наиболее важных фактора,
повлиявших на продолжительность
жизни человека**

№1. Вакцинация



№ 2. Санитария и гигиена



№ 3. Антибиотики



УНИКАЛЬНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

- **Активность антибиотиков направлена на микроорганизмы, тогда как активность других лекарственных средств - на человека**

При назначении антибиотикотерапии врачу необходимо обратить внимание на следующие моменты и ответить на вопросы:

1. Есть ли клинические показания для назначения антибиотиков?
2. Взят ли материал для бактериологического посева?
3. Какой наиболее вероятный возбудитель заболевания?
4. Есть ли необходимость комбинирования антибактериальных препаратов?
5. Какие особенности пациента необходимо учитывать?
6. Какой наилучший путь введения?
7. Какая доза и кратность введения?
8. Предполагаемая длительность лечения?
9. Следует ли проводить мониторинг?
10. Какие предполагаются методы контроля за эффективностью и безопасностью терапии?
11. Какой из доступных антибиотиков является наилучшим для данного пациента?

ФТ инфекционного процесса

- 1. Антибактериальные ЛС.**
- 2. Улучшение функции органа.**
- 3. Дезинтоксикация.**
- 4. Повышение сопротивляемости организма.**
- 5. Симптоматическая терапия.**

Определение химиотерапии

Химиотерапия - это применение селективных цитотоксических средств, действующих на возбудителей инфекционных, паразитарных заболеваний и опухолевые клетки.

Химиотерапевтические средства

- Противовирусные
- Противогрибковые
- Антипротозойные
Противоглистные
- Противоопухолевые
- Антибактериальные
 - антибиотики, сульфаниламиды, фторхинолоны, нитроимидазолы, нитрофураны, оксихинолины, хинолоны

Антиинфекционные препараты



Классификация антибактериальных средств по механизму действия:

•Ингибиторы синтеза клеточной стенки м/о

пенициллины	карбапенемы
цефалоспорины	монобактамы
гликопептиды	

•Ингибиторы синтеза белка рибосомами

макролиды	аминогликозиды
тетрациклины	линкозамиды
хлорамфеникол	

•Препараты, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран

полимиксины	полиены
-------------	---------

•Ингибиторы ДНК-гиразы

хинолоны	фторхинолоны
----------	--------------

•Ингибиторы синтеза ДНК

нитрофураны	производные хиноксалина
нитроимидазолы	производные 8-оксихинолина

•Ингибиторы, действующие на метаболизм фолиевой кислоты

сульфаниламиды	
----------------	--

Классификация антиинфекционных средств по типу действия:



Бактерицидные средства

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы
- гликопептиды
- фторхинолоны
- полимиксины
- нитроимидазолы
- ко-тримоксазол



Бактериостатические средства

- макролиды
- тетрациклины
- линкозамиды
- сульфаниламиды
- нитрофураны
- оксихинолины
- хлорамфеникол

Морфологическая классификация бактерий

Грамположительные

Кокки

Стафилококки

Стрептококки (в т.ч. энтерококки)

Палочки

Бациллы

Коринебактерии

Клостридии

Бактероиды

Грамотрицательные

Кокки

Нейссерии

Палочки

Кишечная группа (кишечная палочка, сальмонеллы, йерсинии, шигеллы, протей, клебсиеллы)

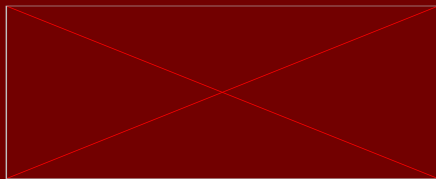
Псевдомонады (синегнойная палочка)

Гемофильная палочка

Легионеллы

Вибрионы

Помимо истинных бактерий, патогенными для человека могут быть так называемые атипичные микроорганизмы:



- Микобактерии
- Риккетсии
- Хламидии
- Микоплазмы

Основные потенциально патогенные м/о и связанные с ними заболевания

микрорганизмы	патологические состояния
пневмококк (Str.pneumonia)	пневмония, отит
стрептококки гр. А (Str.pyogenes)	ангина, стрептодермия, рожистое воспаление
S. aureus	инфекции в гнойной хирургии (панариций, абсцесс, флегмона, мастит, остеомиелит), сепсис, деструктивная пневмония
S. epidermidis	сепсис, полимерассоциированные инф-и
энтерококки	перитонит, инфекции в гнойной хирургии
гемофильная палочка	пневмония, бронхит, синусит, отит
кишечная палочка (E. coli)	перитонит, инфекции в гнойной хирургии, пиелонефрит, цистит
клебсиеллы	пневмония (деструктивная), пиелонефрит,
энтеробактер	перитонит, нагноение ран, пиелонефрит, сепсис
протей	нагноение ран, пиелонефрит, цистит
синегнойная палочка	тяжёлые госпитальные инфекции
ацинетобактер	сепсис, пиелонефрит, хирургические инфекции

Классификация пенициллинов

природные

- бензилпенициллин
- феноксиметилпенициллин
- бензатилпенициллин

полусинтетические

устойчивые к бета-лактамазам (антистафилококковые)

- метициллин
- оксациллин

аминопенициллины (расширенного спектра)

- ампициллин
- амоксициллин

карбокспенициллины (антисинегнойные)

- карбенициллин
- тикарциллин

уреидопенициллины (антисинегнойные)

- пиперациллин
- азлоциллин

защищённые пенициллины

- амоксициллин/клавуланат
- ампициллин/сульбактам
- тикарциллин/клавуланат
- пиперациллин/тазобактам

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие (мишень-пенициллиносвязывающие белки и блокирование образования пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий)
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Хорошее распределение в организме, выведение преимущественно через почки
- Перекрестная аллергия
 - между всеми пенициллинами
 - частично - цефалоспорины и карбапенемами

	<p align="center">Спектр антибактериальной активности</p>	<p align="center">Показания к назначению</p>
<p>природные пенициллины</p>	<p>Гр(+) кокки: стрептококки, энтерококки</p> <p>Стафилококки – устойчивы!</p> <p>ГР (-) кокки: менингококки, гонококки (бол-во устойчивы)</p> <p>Гр(+) палочки: листерии, возб. дифтерии, сибирской язвы</p> <p>спирохеты, анаэробы</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рожа, скарлатина, острая ревмат. лих-ка и др. ■ бактериальный эндокардит ■ сифилис ■ лептоспироз, боррелиоз, сибирская язва ■ анаэробные инф-и
<p>антистафило кокковые пенициллины</p>	<p align="center">+</p> <p align="center">PRSA стафилококки</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ стафилококковые инфекции (кроме инфекций MRSA)

Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<ul style="list-style-type: none">■ Гр (-) бактерии: E. coli, P. mirabilis, H. influenzae сальмонеллы, шигеллы (последние часто резистентны)■ энтерококки (E.faecalis) и листерии■ менее активны против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов ■ Разрушаются стафилококковой пеницилиназой, поэтому не активны против PRSA	<ul style="list-style-type: none">■ инфекции ВДП (острый средний отит, острый синусит) ■ инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)

Сравнительная характеристика амоксициллина и ампициллина

	ампициллин	амоксициллин
путь введения	<i>per os, в/в, в/м</i>	<i>per os</i>
биодоступность при приёме внутри	<i>40%</i>	<i>90%</i>
влияние пищи на абсорбцию из ЖКТ	<i>снижает в 2 раза</i>	<i>не влияет</i>
антибактериальная активность	<i>менее активен</i>	<i>активнее в 5-7 раз</i>
уровень в мокроте	<i>низкий</i>	<i>высокий</i>
уровень в моче	<i>высокий</i>	<i>очень высокий</i>
Уровень в нижних отделах ЖКТ	<i>высокий</i>	<i>низкий</i>
нежелательные реакции	<i>диарея (часто)</i>	<i>диарея (редко)</i>

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>Антисинегнойные пенициллины</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ синегнойная палочка (P.Aeruginosa) <u>антисинегнойная активность:</u> карбенициллин < тикарциллин = азлоциллин < пиперациллин ■ ампициллиноустойчивые ГР (-) м/о энтеробактер, протей, морганелла ■ ГР(-) неспорообразующие анаэробы Менее активны против ГР (+) кокков, PRSA устойчивы 	<ul style="list-style-type: none"> ■ синегнойная инфекция

Комбинированные препараты, содержащие пенициллины и ингибиторы β -лактамаз

- **Амоксициллин/клавулат - Аугментин, Амоксиклав.**
 - препарат первой линии при внебольничных инфекциях дыхательных путей
- **Ампициллин/сульбактам - Сультамициллин, Уназин.**
 - эффективен при смешанной хирургической инфекции, в том числе профилактически
- **Тикарциллин/клавулат (Тиментин) и пиперациллин/тазобактам (Пипракс).**
 - широкий спектр активности, за исключением MRSA, грамотрицательных гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз и некоторых продуцентов β -лактамаз расширенного спектра
 - лечение тяжелых стационарных инфекций, в том числе в режиме монотерапии

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, отёк Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок
- ✓ *ЦНС:* головная боль, тремор, судороги
- ✓ *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и защищённых пенициллинов)
- ✓ *Нарушения электролитного баланса:* гиперкалиемия (высокие дозы бензилпенициллина калиевой соли, совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами К, иАПФ), гипернатриемия (карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)
- ✓ *Реакции в месте введения:* болезненность и инфильтраты при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевая соль), флебиты при в/в (чаще карбенициллин)

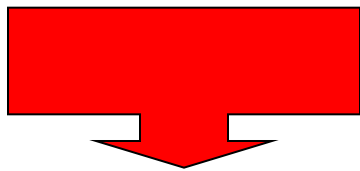
Противопоказания

- **Аллергические реакции в анамнезе**
- **I триместр беременности**
(амоксциллин/клавуланат)
- **Осторожность при сердечной и почечной недостаточности**
(карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)

Амоксициллин (Флемоксин Солютаб)

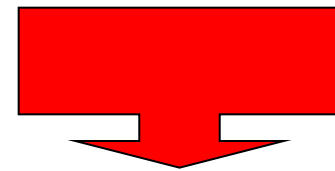


**Высокая эффективность
антибиотика**



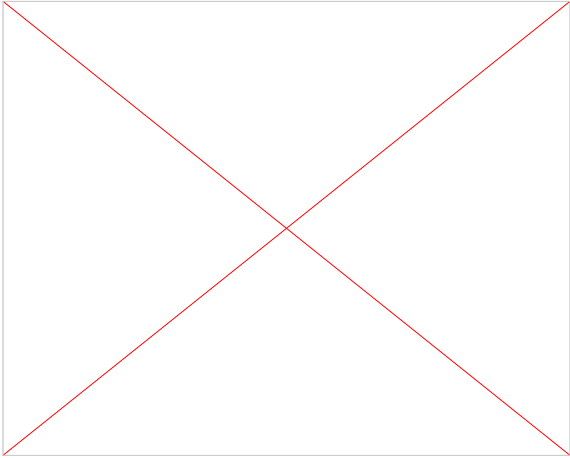
*Высокая степень
абсорбции*

+



*Максимальная
концентрация в
очаге инфекции*

Диспергируемые таблетки Солютаб **ИННОВАЦИОННАЯ** **ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

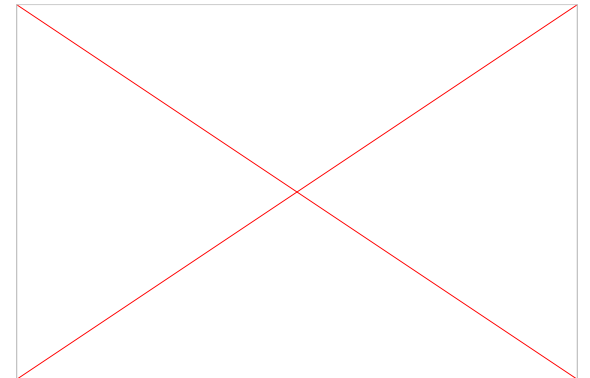


1.

**Молекулы действующего вещества
объединяются в микросферы**

2.

Из микросфер формируется таблетка

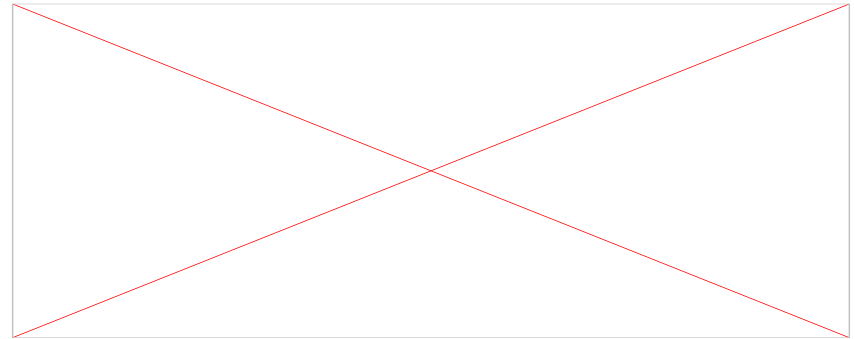


Диспергируемые таблетки Солютаб

механизм контролируемого высвобождения действующего вещества

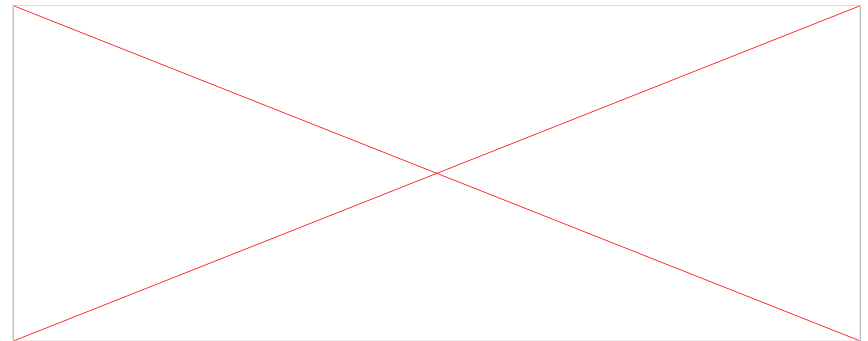
3.

Под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка начинает распадаться на микросферы, каждая из которых имеет защитную оболочку



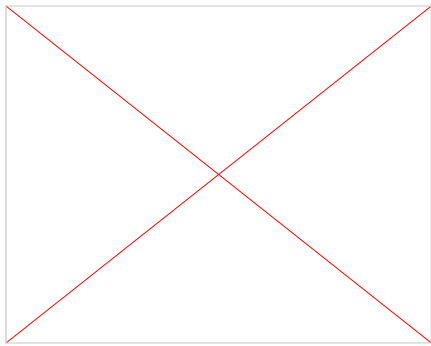
4.

Защитная оболочка становится проницаемой только при воздействии бикарбонатов в кишечнике. Таким образом, действующее вещество высвобождается именно в зоне максимального всасывания



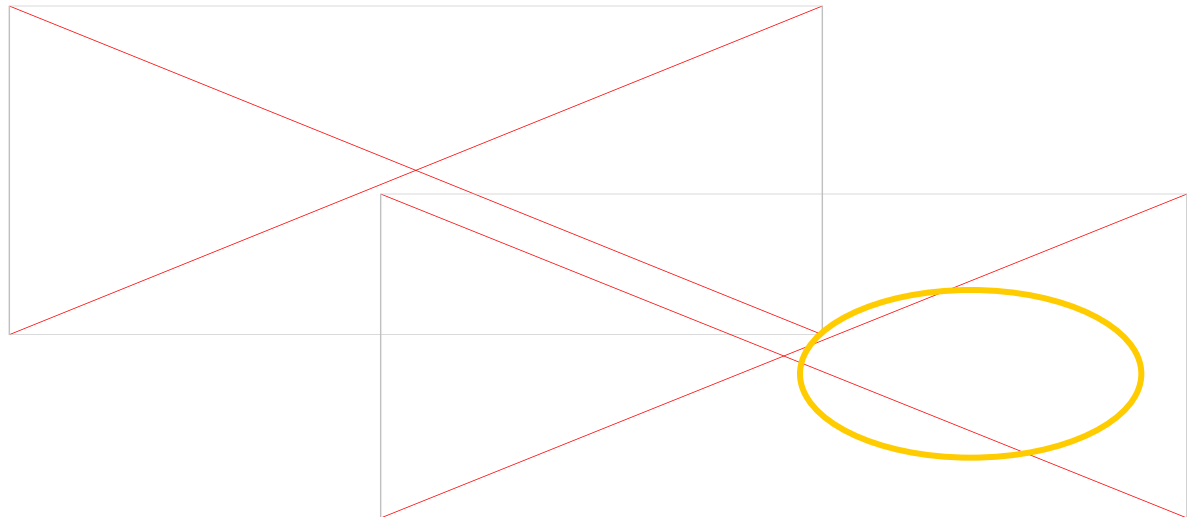
Диспергируемые таблетки Солютаб

разнообразие способов приема



Таблетку Солютаб можно

- **Проглотить целиком**
- **Разжевать**
- **Растворить в воде до получения сиропа или суспензии**

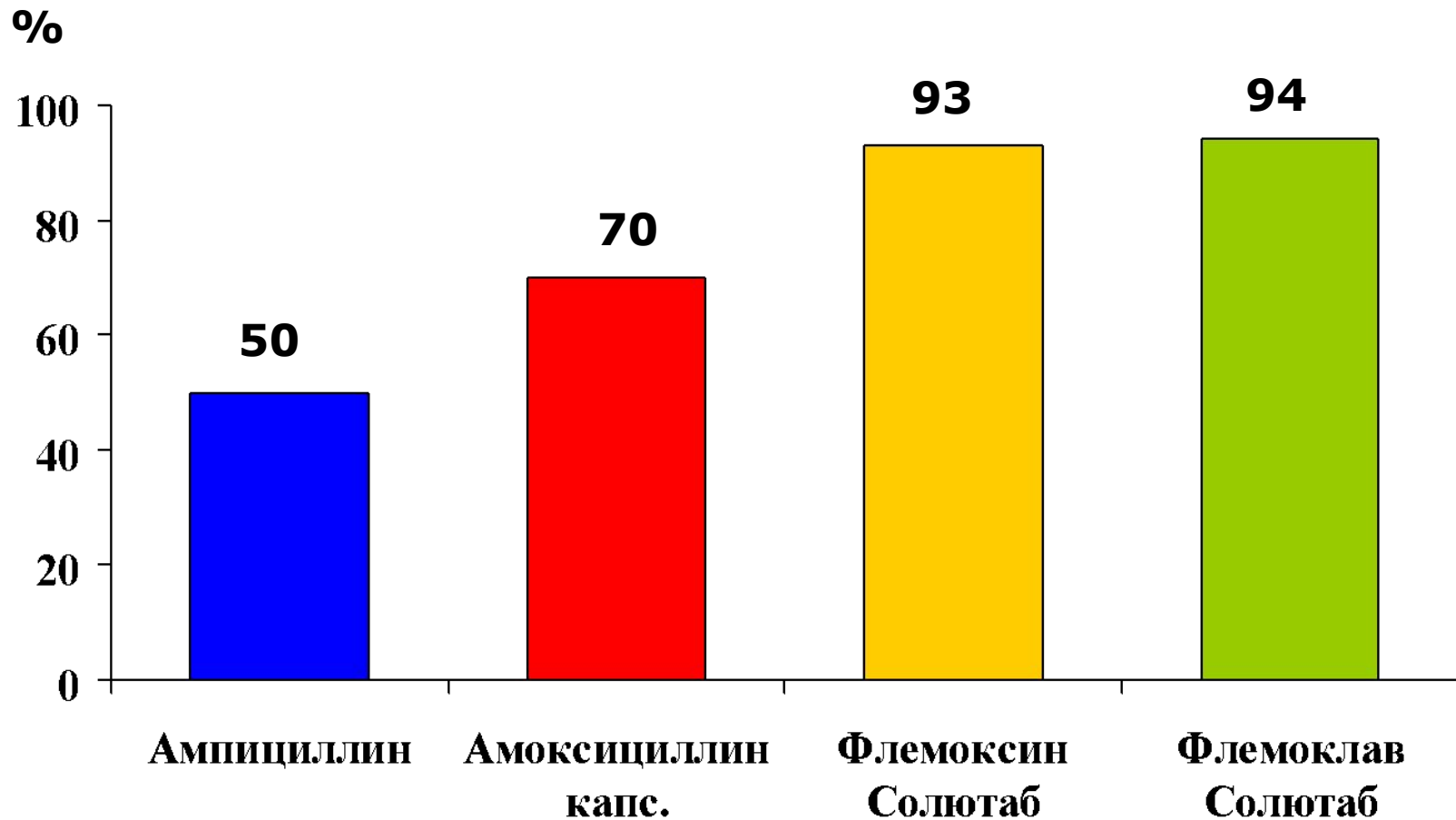


Антибиотики, выпускаемые в форме Солютаб

- **Флемоксин Солютаб[®]** (амоксциллин)
- **Флемоклав Солютаб[®]**
(амоксциллин/клавулановая кислота)
- **Юнидокс Солютаб[®]** (доксциклина моногидрат)
- **Вильпрафен Солютаб[®]** (джозамицин)

Флемоксин Солютаб®

сравнительная биодоступность аминопенициллинов



Проблемы применения традиционных форм амоксициллина/клавулановой кислоты

Основная проблема переносимости



Пути улучшения переносимости амоксициллина/клавуланата

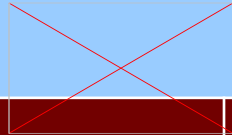
- *Уменьшение содержания* в лекарственной форме *клавулановой кислоты* по отношению к амоксициллину

Препарат	Амоксициллин (мг)	Клавулановая кислота (мг)
Амоксиклав таб.	250	125
Аугментин таб.	250	125
Медоклав таб.	250	125
Панклав таб.	250	125
Ранклав таб.	250	125
Флемоклав Солютаб д. таб.	250	62,5

- *Сокращение времени контакта* клавулановой кислоты со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
парентеральные			
цефазолин	цефуроксим цефамандол цефотетан	цефотаксим цефтриаксон цефтазидим цефоперазон цефоперазон+ сульбактам	цефепим
пероральные			
цефалексин цефадроксил	цефуроксим цефаклор	цефиксим цефтибутен	



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Парентеральные	Пероральные
I	
Цефалотин (кефлин) Цефалоридин Цефазолин (кефзол) Цефапирин (цефадил)	Цефалексин (кефлекс) Цефрадин (велозеф) Цефадроксил (дурицеф)
II	
Цефуроксим (зинацеф) + Цефамандол (мандол) Цефоницид (моноцид) Цефоранид (прецеф)	Цефаклор (цеклор) Цефуроксим аксетил (зиннат)
III	
Цефотаксим (клафоран) Латамоксеф Цефсулодин Цефоперазон (цефобид) + Цефтазидим (фортум, кефадим) Цефтриаксон (роцефин) + Цефризоксим (цефизон)	Цефетамет пивоксил Цефдинир Цефподоксим проксетил Цефиксим проксетил Цефиксим Цефпрозил Цефтибутен
IV	
Цефпиром (цефром) Цефепим (максипим)	

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Широкий спектр антимикробного действия с учётом всех препаратов данной группы, активны в отношении всех м/о, кроме энтерококков, листерий, MRSA
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллины
- Синергизм с аминогликозидами

Относительная антибактериальная активность

Поколения цефалоспоринов	Активность в отношении	
	ГР (+) бактерий	ГР (-) бактерий
I	++++	+
II	+++	++
III	+	+++
IV	++	++++

Характеристика поколений

- Цефалоспорины I поколения устойчивы к стафилококковой β -лактамазе. Не устойчивы к β -лактамазам грамотрицательных бактерий. Используются обычно 3-4 раза в сутки.
- Препараты II поколения устойчивы к большинству видов β -лактамаз в том числе к некоторым хромосомным β -лактамазам. Кратность применения составляет 2-3 раза в сутки.
- Представители III и IV поколений устойчивы ко многим видам β -лактамаз, имеют наибольшую длительность действия (применяются 1-2 раза в сутки).

Показания

▪ Цефалоспорины I поколения:

- периоперационная профилактика в хирургии
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей лёгкой и средней тяжести

• Цефалоспорины II поколения:

- инфекции средней тяжести (внебольничные - монотерапия, госпитальные - в комбинации)
- профилактика бактериемии перед вмешательствами на органах малого таза и толстой кишке (антианаэробная активность)

• Цефалоспорины III поколения:

- тяжелые внебольничные и госпитальные инфекции различной локализации

• Цефалоспорины IV поколения:

- тяжелые госпитальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, анафилактический шок
- ✓ *Гематологические реакции:* в редких случаях – лейкопения, эозинофилия
- ✓ *Гипокоагуляция – риск кровотечений :* (цефоперазон)
- ✓ *Дисульфирамоподобный эффект* (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приёме алкоголя
- ✓ *Повышение активности трансаминаз*
- ✓ *Флебиты* (чаще цефалотин)
- ✓ *Диспепсические расстройства*
- ✓ *Холестаз:* (высокие дозы цефтриаксона)

Противопоказания

- **Повышенная чувствительность к цефалоспорином в анамнезе**

Цефуроксим (аксетин)

Спектр антимикробного действия

- **Кишечная палочка**
- **Клебсиелла**
- **Протей**
- **Энтеробактер**
- **Шигелла**
- **Сальмонелла**
- **Менингококк**
- **Гонококк**
- **Гемофильная палочка**
- **Моракселла**
- **Стрептококки**
- **Стафилококки (кроме MRSA)**

Показано назначение Цефуроксима при следующих внебольничных инфекциях:

- **Сепсис**
- **Менингит**
- **Перитонит**
- **Бактериальный эндокардит**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**
- **Инфекции костей и суставов**
- **Инфекции ЛОР-органов**
- **Инфекции лёгких и дыхательных путей**
- **Инфекции почек и мочевыводящих путей**
- **Инфекции органов малого таза**

Цефтриаксон (медаксон)

Показания к применению

- **Сепсис**
- **Менингит**
- **Инфекции дыхательных путей**
- **Инфекции органов брюшной полости (в т.ч. перитонит)**
- **Инфекции мочевыводящих путей**
- **Инфекции костей, суставов, мягких тканей и кожи**
- **Раневые и ожоговые инфекции**
- **Профилактика послеоперационных осложнений**
- **Гонорея**
- **Кишечные инфекции**
- **Эмпирическая терапия нозокомиальной пневмонии**
- **Острый неосложнённый отит у детей**

Цефоперазон (медоцеф)

- **Действующее вещество –**
- **Цефалоспорин III поколения с антипсевдомонадной активностью**
- **Обладает широким спектром бактерицидного действия**
- **Активен в отношении 50 – 90% штаммов синегнойной палочки**
- **Эффективен против анаэробов, в том числе бактероидов**
- **Нарушает синтез клеточной стенки бактерий**
- **Устойчив к действию бета-лактамаз**

Фармакокинетические особенности Цефоперазона

- **Создаются высокие концентрации в желчи (до 3600 мкг/мл);**
- **Преимущественное выведение в неизменном виде с желчью (70 – 80%)**

*Препарат выбора при инфекциях
желчевыводящих путей.*

Показания к назначению Цефоперазона

Тяжелые внебольничные и госпитальные инфекции:

- **Сепсис**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**
- **Инфекции костей и суставов**
- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей**
- **Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ**
- **Билиарные и абдоминальные инфекции**
- **Инфекции почек и мочевыводящих путей**

Факторы риска синегнойной инфекции¹⁻⁷

- Недостаточное питание
- Терапия кортикостероидами, цитостатиками
- Хронические заболевания легких
- Длительная ИВЛ
- Длительное нахождение в отделении интенсивной терапии
- Нейтропения

¹ Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Е.Б с соавт. Вестник интенсивной терапии 1999, 4

² Kusachi S. et al. Surg Today 2005; 35: 126-130

³ Bouza E, San Juan R et al. Clin Microbiol Infect. 2004 Sep;10(9):838-42

⁴ Blahova J, Kralikova K et al. J Chemother. 2004 Jun;16(3):269-72

⁵ Рафальский В.В., Страчунский Л.С. С соавтр. Урология 2004, 5

⁶ Read RC, Pennington JE Respiratory tract infection Oxford, 1998

⁷ Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненькая Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии (руководство для врачей), М., 2000

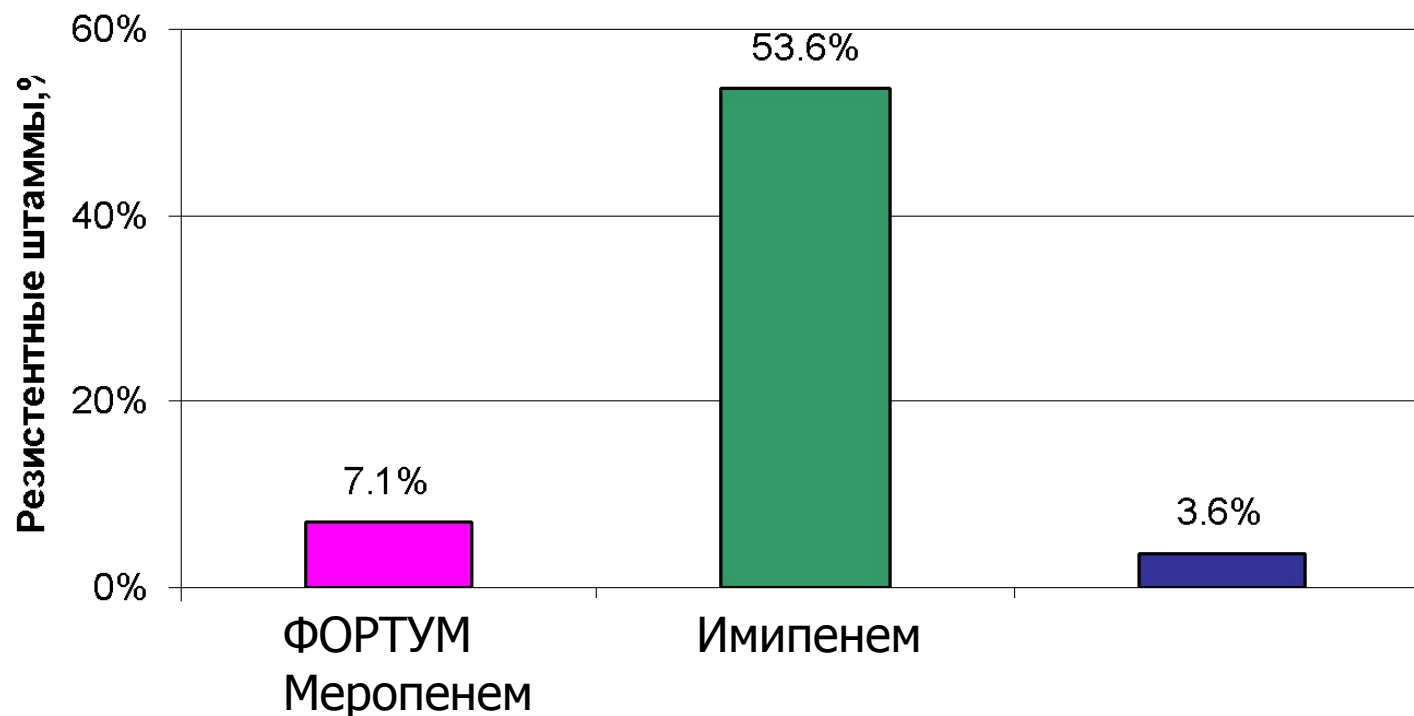
Интраабдоминальные инфекции

Встречаемость синегнойной палочки – 13-15 %

По активности против синегнойной палочки

Цефтазидим \geq Карбапенемы

Резистентность штаммов *P.aeruginosa*, выделенных при инфекциях после операций на брюшной полости



Карбапенемы

- - имипенем (тиенам = имипенем + циластатин);
- - меропенем;
- - эртапенем.
- В последнее время группа занимает лидирующее положение среди антибактериальных препаратов.
- Спектр действия широкий (включая бактерии, устойчивые к ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином III-IV поколений)

Особенности фармакодинамики.

- Меропенем по сравнению с имипенемом:
- более активен в отношении грамотрицательных бактерий;
- менее активен в отношении стафилококков и стрептококков;
- не инактивируется в почках;
- не обладает просудоржной активностью;
- реже вызывает желудочно-кишечные расстройства

Особенности фармакодинамики.

- Эртапенем по сравнению с имипенемом и меропенемом:
- менее активен в отношении неферментирующих Гр «–» бактерий (псевдомонады, акинетобактер),
- имеет приоритет в использовании при внебольничных пневмониях,
- не инактивируется в почках,
- устойчив ко многим видам β -лактамаз (в т.ч. расширенного спектра)

Особенности фармакокинетики.

- Препараты хорошо проникают во все органы, практически не подвергаются метаболизму, выводятся через почки. Имипенем используется в комбинации с циластатином, который защищает имипенем от разрушения почечной дегидропептидазой.
- Карбапенемы не комбинируют с другими β -лактамными антибиотиками.

Карбапенемы

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Применяются только парентерально
- Сверхширокий спектр антибактериальной активности
- Приобретенная резистентность развивается редко

Показания

- монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами

Применяются:

- 1) в случае неэффективности цефалоспоринов и фторхинолонов
- 2) как средства первого ряда при особо тяжелых инфекциях в отделениях реанимации

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции*
- ✓ *Местные реакции: флебит, тромбофлебит*
- ✓ *ЦНС: головокружения, нарушение сознания, тремор, судороги (как правило при использовании имипенема)*
- ✓ *ЖКТ: глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях - псевдомембранозный колит*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбапенемам в анамнезе
- Тиенам нельзя применять при аллергической реакции на циластатин

Сравнительная характеристика имипенема и меропенема

Признак	Имипенем	Меропенем
Активность против ГР + бактерий	Более активен	Менее активен
Активность против ГР - бактерий	Менее активен	Более активен
Фармакокинетика	Сходная	Сходная
Безопасность	Может вызывать судороги	Не вызывает судороги
Путь введения	В/в капельно, в/м	В/в струйно
Стоимость (доза, курс)	Менее высокая	Более высокая

Монобактамы

Азтреонам

Общая характеристика

- **Бактерицидное действие**
- **Преимущественная активность в отношении ГР(-) м/о (в том числе продуцирующих бета-лактамазы)**
Отсутствие активности против синегнойной палочки и грамположительной флоры
- **Применяется только парентерально**

Показания

- *Препарат резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных ГР(-) аэробными м/о: урологические инфекции (пиелонефрит, цистит, гонорея, простатит, уретрит), пневмония, менингит, сепсис.*

Устойчивость довольно высока, поэтому мало подходит для эмпирической терапии

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при приёме других монобактамов)
- ✓ *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея
- ✓ *Печень*: желтуха, гепатит
- ✓ *Местные реакции*: флебит, боль, отёчность в месте введения

Противопоказания

- повышенная чувствительность в анамнезе.

Классификация макролидов



```
graph TD; A[Классификация макролидов] --> B[14-членные]; A --> C[15-членные]; A --> D[16-членные]; B --- B1[• Эритромицин]; B --- B2[• Кларитромицин]; B --- B3[• Рокситромицин]; C --- C1[• Азитромицин]; D --- D1[• Спирамицин]; D --- D2[• Джозамицин]; D --- D3[• Мидекамицин];
```

14-членные

- Эритромицин
- Кларитромицин
- Рокситромицин

15-членные

- Азитромицин

16-членные

- Спирамицин
- Джозамицин
- Мидекамицин

ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- **грамположительные бактерии**
- **грамотрицательные бактерии,
кроме *Enterobacteriaceae***
- **внутриклеточные патогенные
микроорганизмы**
- **анаэробы**

Макролиды

Общая характеристика группы

- Бактериостатическое/цидное действие
- Преимущественная активность в отношении ГР(+) кокков, внутриклеточных возбудителей (*микоплазмы, хламидии, легионеллы*)
- Концентрации в тканях = концентрации в крови
- Внутриклеточные концентрации \gg внеклеточные концентрации
- Длительный постантибиотический эффект
- Очень низкая токсичность

Макролиды

Показания

- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей -**
стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит, внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита
- **Хламидийные и микоплазменные инфекции**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**
- **Коклюш, дифтерия**
- **Инфекции, передаваемые половым путём -**
хламидиоз, сифилис, мягкий шанкр
- **Угревая сыпь**
- **Эрадикация *H. pylori***
- **Терапия оппортунистических инфекций у больных СПИДом**

Макролиды

Нежелательные реакции

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Головная боль, головокружение, обратимое нарушение слуха
- ✓ Гепатотоксичность
- ✓ Местные реакции: *флебит, тромбофлебит (при в/в введении)*

Противопоказания

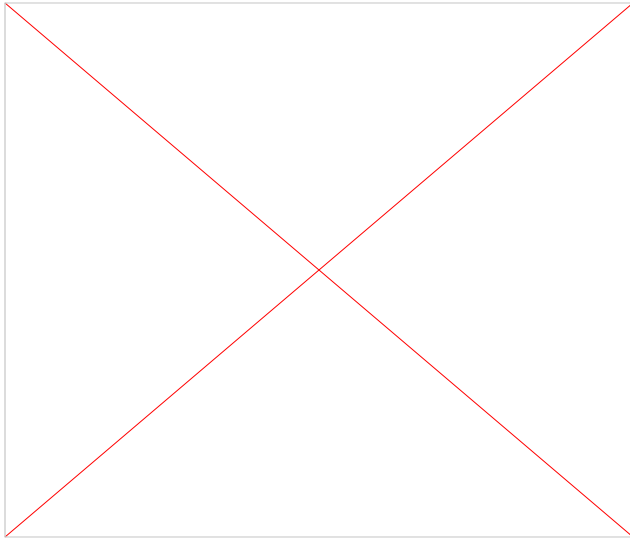
- ✓ аллергические реакции в анамнезе
- ✓ беременность (*кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин*)
- ✓ кормление грудью (*джозамицин, спирамицин, кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин*)

Азитромицин в виде ретардной формы - ЗЕТАМАКС ретард[®] один прием на весь курс

- ✓ Создан на основе инновационной микросферной технологии, позволившей уложить весь курс лечения в один прием
- ✓ Обеспечивает максимальное (100%) соблюдение назначенного лечения
- ✓ Высоко эффективен за счет обеспечения:
 - более высокой концентрации в лейкоцитах и ткани легкого, чем при приеме азитромицина 500 мг
 - сохранения высокой концентрации азитромицина в течение нескольких дней
- ✓ Хорошо переносится

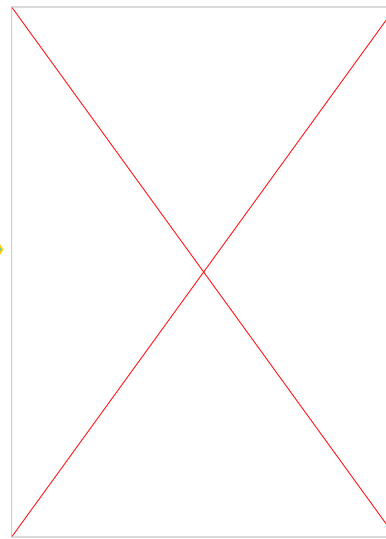
Способ применения ЗЕТАМАКСА ретард® и высвобождение азитромицина в ЖКТ

Однократный прием
в виде суспензии



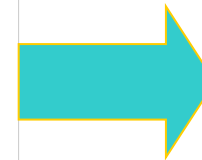
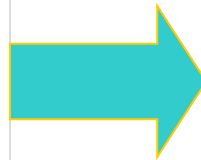
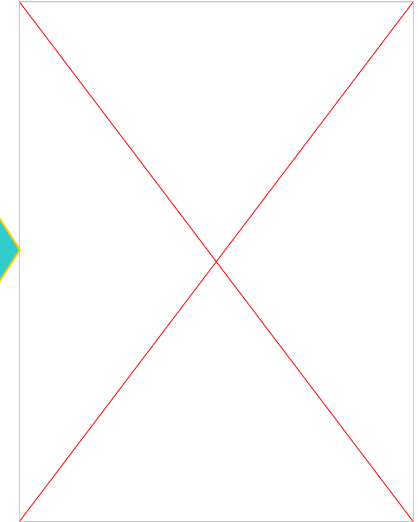
Обеспечивает удобство
применения всей
терапевтической дозы

Нет начального
всасывания в желудке



Обеспечивает хорошую
переносимость

Высвобождается в
тонком кишечнике



1. Liu P, Allaudeen H, Chandra R, Phillips K, Jungnik A, Breen J, Sharma A. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. Antimicrob. Agents Chemother., Jan. 2007, Vol. 51, No1: 103-109

ЗЕТАМАКС ретард®

хорошо переносится пациентами

При применении ЗЕТАМАКСА ретард® наблюдались легкие или умеренно выраженные побочные реакции¹:

диарея / жидкий стул	11,6%
тошнота	3,9%
боль в животе	2,7%
головная боль	1,3%
рвота	1,1%

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зетамакс ретард® одобрена Росздравнадзором от 28.07.06 № 57–Пр-рег/06

2. Liu P, Allaudeen H, Chandra R, Phillips K, Jungnik A, Breen J, Sharma A. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. Antimicrob. Agents Chemother., Jan. 2007, Vol. 51, No1: 103-109

Концентрация азитромицина в ткани легкого



Концентрация ЗЕТАМАКСА ретард® в ткани легкого через 24 часа после приема препарата почти в 4 раза выше по сравнению с обычным азитромицином 500 мг

Преимущества кларитромицина перед другими макролидами

- ✓ **Максимально активен против внутриклеточных патогенов *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.**
- ✓ **В 2 – 4 раза более активен против стрептококков и стафилококков, чем эритромицин.**
- ✓ **Самый мощный эффект в отношении *H.pylori*.**
- ✓ **Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект.**

Клиническое применение кларитромицина

- **Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**
- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей**
- **Урогенитальные инфекции**
- **Инфекции полости рта**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**

ЛИНКОЗАМИДЫ

Линкомицин

Клиндамицин

Общая характеристика группы

- Бактериостатическое действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:
 - Гр(+)* кокки и анаэробы
- Высокие концентрации в костях и суставах
- Плохое проникновение через ГЭБ
- Перекрестная устойчивость к обоим препаратам
- Относительно частое развитие псевдомембранозного колита

Линкозамиды

Показания

Препараты резерва при стафилококковых, стрептококковых инфекциях и инфекциях, вызванных неспорообразующими анаэробами:

- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов
- Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза

Линкозамиды

Нежелательные реакции

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Псевдомембранозный колит (*C.difficile*-ассоциированный)
- ✓ Нейтропения, тромбоцитопения

Противопоказания

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью
- ✓ Заболевания ЖКТ в анамнезе (*неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с приёмом антибиотиков*)

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид

Общая характеристика

- Преимущественно бактериостатическое действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:
Гр (+) кокки (включая PRSA, MRSA, ванкомицинрезистентные энтерококки)
- Высокая степень биодоступности (около 100%)

Линезолид

Показания

Стафилококковые и пневмококковые инфекции при резистентности к другим препаратам:

- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*

Линезолид

Нежелательные реакции

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Гепатотоксичность
- ✓ Обратимая анемия, тромбоцитопения

Противопоказания

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Ванкомицин

Тейкопланин

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:
Гр(+) микроорганизмы, включая *MRSA*, энтерококки и анаэробы, включая *C.difficile*
- Применяются преимущественно парентерально (в/в)
(плохое всасывание при приёме *per os*)
- Хорошее распределение в организме
(через ГЭБ проникают только при воспалении мозговых оболочек)

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Показания

- Генерализованные инфекции
(вызванные *MRSA*, *S. epidermidis*, энтерококками)
- Стафилококковый энтероколит (внутрь)
- Псевдомембранозный колит (*C.difficile*) (внутрь)
- Профилактика постоперационных осложнений

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Нежелательные реакции

- аллергические реакции
- флебиты
- ототоксичность (*шум в ушах, нарушение слуха*)
- нефротоксичность
- нейтропения, тромбоцитопения
- синдром «красной шеи» (*гиперемия груди и шеи, тошнота, гипотензия*)

Противопоказания

- аллергические реакции в анамнезе
- беременность, лактация

Классификация аминогликозидов

I поколение

- Стрептомицин
- Неомицин
- Канамицин

II поколение

- Гентамицин
- Тобрамицин
- Нетилмицин

III поколение

- Амикацин

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Общая характеристика группы

- **Бактерицидное действие**
- **Широкий спектр антимикробного действия**
(пневмококки, анаэробы устойчивы !)
- **Применяются преимущественно парентерально**
(плохое всасывание при приёме per os)
- **Неравномерное распределение в организме** *(недостаточное проникновение через ГЭБ, ГОБ, в бронхиальный секрет, желчь)*
- **Узкий терапевтический диапазон.**
- **Высокая токсичность**
- **Синергизм с пенициллинами, цефалоспоридами**
(но не в одном шприце !)

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Показания

- синегнойная инфекция (*аминогликозиды II-III поколения*)
- сепсис
- инфекционный эндокардит
- лихорадка у пациентов с нейтропенией
- нозокомиальная пневмония
- интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза

□ *Специфическая терапия:*

- чума (*стрептомицин*)
- туляремия (*стрептомицин, гентамицин*)
- бруцеллёз (*стрептомицин*)
- туберкулёз (*стрептомицин, канамицин*)

□ *Антибиотикопрофилактика:*

- деконтаминация кишечника перед плановыми операциями на толстом кишечнике (*неомицин-внутрь*)

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Нежелательные реакции

- ✓ Нефротоксичность
- ✓ Ототоксичность
- ✓ Вестибулотоксичность
- ✓ Нервно-мышечная блокада
- ✓ Головная боль, слабость, сонливость, парестезии, судороги
- ✓ Аллергические реакции (*встречаются редко*)
- ✓ Местные реакции: флебит, тромбофлебит

Противопоказания

- ✓ аллергические реакции в анамнезе
- ✓ беременность (применение только по жизненным показаниям!)
- ✓ период лактации (неомицин)

Особенности фармакодинамики.

- По сравнению с гентамицином:
- тобрамицин более активен в отношении синегнойной палочки, не действует на энтерококки, менее нефротоксичен.
- нетилмицин активен в отношении гентамицинрезистентных микроорганизмов, не действует на энтерококки, менее нефро-и ототоксичен
- амикацин действует на гентамицин- и нетилмицинрезистентные микроорганизмы, активен в отношении микобактерии туберкулеза и некоторых атипичных бактерий, не действует на энтерококки, менее токсичен.

Особенности фармакокинетики

- Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости.
- Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе).
- Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке.
- Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ.
- Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче.

Режимы дозирования:

- 2-3 раза в сутки (при использовании высоких доз);
- однократное введение суточной дозы (снижается риск нефротоксического действия).
- Доза рассчитывается на 1 кг веса больного.

Тетрациклины

- 1. ПРИРОДНЫЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- - тетрациклин;
- - окситетрациклин;
- - хлортетрациклин.

-

- 2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- - морфоциклин;
- - ролитетрациклин;
- - доксициклин;
- - метациклин;
- - миноциклин.

Тетрациклины

Общая характеристика группы

- Бактериостатическое действие
- Широкий спектр антибактериальной активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий
- Перекрестная устойчивость м/о ко всем препаратам группы
- Высокая частота нежелательных реакций

Тетрациклины

Показания

- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей -**
внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита, острый синусит (доксциклин)
- **Хламидийные и микоплазменные инфекции**
- **Риккетсиозы, боррелиозы**
- **Бактериальные зоонозы**
- **Инфекции, передаваемые половым путём -**
негонококковый уретрит, хламидийная инфекция, сифилис, паховая гранулёма
- **Угревая сыпь**

Тетрациклины

Нежелательные реакции

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Фотосенсибилизация
- ✓ Гепатотоксичность
- ✓ Дисбактериоз, суперинфекция, псевдомембранозный колит
- ✓ Нарушение образования костной и зубной ткани:
изменение окраски зубов, дефекты эмали, замедление линейного роста костей
- ✓ Синдром псевдоопухоли мозга

Тетрациклины

Противопоказания

- ✓ Возраст до 8 лет
- ✓ Беременность
- ✓ Кормление грудью
- ✓ Тяжёлая патология печени
- ✓ Почечная недостаточность (*тетрациклин*)

Особенности фармакокинетики

Преимущества доксициклина перед тетрациклином:

- Высокая степень всасывания при пероральном приёме (90% против 58-77%);
- Отсутствие влияния пищи на всасывание препарата;
- Возможность в/в введения;
- Длительный период $T_{1/2}$ (18 часов), позволяющий назначать доксициклин 1-2 раза в сутки;
- Высокое накопление в тканях за счёт большей жирорастворимости;
- Возможность применения у больных с почечной недостаточностью (выводится преимущественно через ЖКТ).

Особенности фармакодинамики

- Тетрациклины являются препаратами выбора при хламидийной и реккитсиозной инфекции, в других случаях не являются препаратами первого ряда.
- Для быстрого достижения высокой концентрации в организме (чаще при тяжелых инфекциях) используют тетрациклины для парентерального введения (морфоциклин, ролитетрациклин).
- Для приема внутрь оптимальны препараты с кратностью приема 1-2 раза в сутки (доксциклин, метациклин, миноциклин)

Хлорамфеникол

Общая характеристика

- Преимущественно бактериостатическое действие
- Широкий спектр антибактериальной активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий
- Хорошее распределение в организме
- Высокая частота нежелательных реакций

Хлорамфеникол

Показания

*Терапия тяжёлых инфекций при
резистентности к другим препаратам
(препарат второго ряда):*

- бактериальный менингит
- абсцесс мозга
- интраабдоминальные и инфекции органов малого таза
- брюшной тиф
- генерализованные формы сальмонеллёзов
- риккетсиозы
- газовая гангрена
- чума

Хлорамфеникол

Нежелательные реакции

- ✓ Гематотоксичность: *ретикулоцитопения, тромбоцитопения, апластическая анемия*
- ✓ «Серый синдром новорожденного»
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Нейротоксичность: *периферический неврит, неврит зрительного нерва*
- ✓ Реакция Яриша-Герксгеймера
- ✓ Аллергические реакции

Хлорамфеникол

Противопоказания

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью
- ✓ Новорожденные
- ✓ Заболевания крови

ПОЛИМИКСИНЫ

Полимиксин В

Полимиксин М

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:

Гр(-) микрофлора

- Не всасываются в ЖКТ, плохо проникают через тканевые барьеры, создают низкие концентрации в плевральной и синовиальной жидкостях
- Плохое проникновение через ГЭБ

Полимиксины

Показания

Полимиксин В

- препарат резерва при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами *P.aeruginosa* или других ГР(-) бактерий

Полимиксин М

- местное лечение синегнойной инфекции

Полимиксины

Нежелательные реакции

- ✓ Выраженная нефротоксичность
- ✓ Нейротоксичность, нервно-мышечная блокада
- ✓ Гематотоксичность
- ✓ Гипокалиемия, гипокальциемия

Противопоказания

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Почечная недостаточность
- ✓ Миастения
- ✓ Ботулизм
- ✓ Применение миорелаксантов

Классификация хинолонов

- *I поколение:*

- Налидиксовая кислота
- Оксолиновая кислота
- Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

- Фторхинолоны

- *II поколение:*

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

- *III поколение:*

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

- *IV поколение:*

- Моксифлоксацин

- Перечисленные препараты зарегистрированы в России. За рубежом применяются в практике и некоторые другие препараты класса хинолонов, главным образом, фторхинолоны.

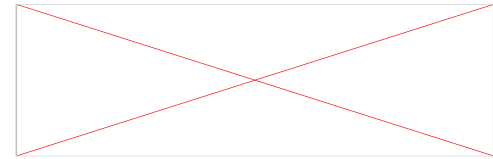
Спектр активности

- Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M. tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M. avium* и др.)), В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций ВДП и НДП их иногда называют “респираторными” фторхинолонами.

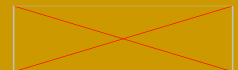
Препараты, рекомендуемые для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций

Нозокомиальные инфекции	Препараты
Кожи и мягких тканей	Ципрофлоксацин, цефтазидим, имипенем, амикацин
Нижних дыхательных путей	Ципрофлоксацин (при преобладании <i>K. pneumoniae</i>), имипенем, амикацин
Мочевыводящих путей	Ципрофлоксацин, пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины III поколения, имипенем, амикацин

Норфлоксацин



- **Широкий спектр антимикробного действия**
 - Гр (-): *E. coli*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas spp.*, *Neisseria spp.*
 - Гр (+): *Staphylococcus spp.*
- **Высокие концентрации в мочевыводящих путях, тканях предстательной железы**
- **Высокая степень безопасности**
- **Эффективность, подтвержденная многочисленными международными исследованиями**

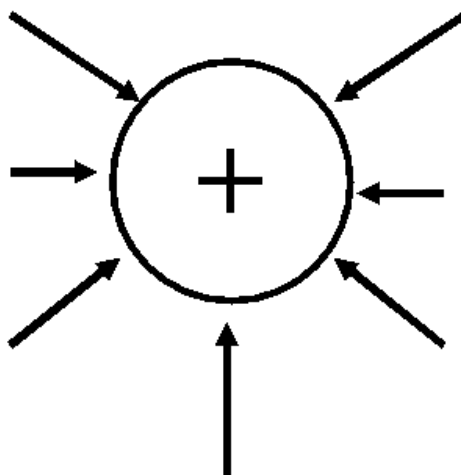


Эффективные сочетания

Пенициллины

Макролиды

Линкосомиды



Цефалоспорины

Аминогликозиды

Фторхинолоны

Нитроимидазолы

Выбор

Препарат, действующий
на «Гр+» возбудителей

+

Препарат, действующий
на «Гр-» возбудителей

Выбор антиинфекционных препаратов

ЗАБОЛЕВАНИЯ	ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ	ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ
ИНФЕКЦИИ КОЖИ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ	СТРЕПТОКОКК СТАФИЛОКОКК П.ИНФЛЮЭНЦЫ	АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I,II п. МАКРОЛИДЫ
ИНФЕКЦИИ ЛОР- ОРГАНОВ	СТРЕПТОКОКК СТАФИЛОКОКК П.ИНФЛЮЭНЦЫ МОРАКСЕЛЛА КАТАР	АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I,II п. МАКРОЛИДЫ
ИНФЕКЦИИ НДП ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ	П.ИНФЛЮЭНЦЫ ПНЕВМОКОКК МОРАКСЕЛЛА КАТАР	АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ ДОКСИЦИКЛИН МАКРОЛИДЫ РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ	ПНЕВМОКОКК МИКОПЛАЗМА ХЛАМИДИЯ ЛЕГИОНЕЛЛА П.ИНФЛЮЭНЦЫ СТАФИЛОКОКК	АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ МАКРОЛИДЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I,II п. РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

<p>НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ</p> <p>ранняя ВАП (до 4сут. на ИВЛ)</p>	<p>ПНЕВМОКОКК ЭНТЕРОБАКТЕРИЯ ПСЕВДОМОНАДА ПНЕВМОКОКК П.ИНФЛЮЭНЦЫ СТАФИЛОКОКК (ФЛОРА ПОЛОСТИ РТА)</p>	<p>ЗАЩИЩЕННЫЕ БЕТАЛАКТАМЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II, III, IV п. ФТОРХИНОЛОНЫ</p>
<p>поздняя ВАП (> 4 сут. на ИВЛ)</p>	<p>ПСЕВДОМОНАДА АКИНЕТОБАКТЕРИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯ</p>	<p>ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III, IV п. АМИНОГЛИКОЗИДЫ ФТОРХИНОЛОНЫ ЗАЩИЩЕННЫЕ БЕТАЛАКТАМЫ</p>
<p>АБЦЕСС ЛЕГКИХ</p>	<p>БАКТЕРОИДЫ ПЕПТОСТРЕПТОКОКК ФУЗОБАКТЕРИЯ</p>	<p>ЗАЩИЩЕННЫЕ БЕТАЛАКТАМЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ МЕТРОНИДАЗОЛ КАРБОПЕНЕМЫ</p>
<p>ЭПИЭМА ПЛЕВРЫ</p>	<p>АНАЭРОБЫ (после пневмонии) ГР — аэробы (после хирургического вмешательства)</p>	<p>ЗАЩИЩЕННЫЕ БЕТАЛАКТАМЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III, IV п. ФТОРХИНОЛОНЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ МЕТРОНИДАЗОЛ</p>

ИНФЕКЦИИ Ж.К.Т.	ГР.— ФЛОРА	ФТОРХИНОЛОНЫ: НОРФЛОКСАЦИН ЦИПРОФЛОКСАЦИН ОФЛОКСАЦИН ЦЕФТРИАКСОН МЕТРОНИДАЗОЛ КО-ТРИМОКСАЗОЛ ДОКСИЦИКЛИН
ИНТРААБДОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ	ГР.— ФЛОРА	ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II,III,IV п. ЗАЩИЩЕННЫЕ БЕТАЛАКТАМЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ ФТОРХИНОЛОНЫ МЕТРОНИДАЗОЛ
БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ	НЕЙСЕРИЯ М.(60%) ПНЕВМОКОКК (30%) П.ИНФЛЮЭНЦЫ (10%)	ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III, IV п. ЦЕФТРИАКСОН ЦЕФОТОКСИМ ЦЕФТАЗИДИМ ЦЕФЕПИМ ФТОРХИНОЛОНЫ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН МЕРОПЕНЕМ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	НЕЙСЕРИЯ Г. ХЛАМИДИЯ БАКТЕРИИДЫ ПЕПТОСТРЕПТОКОКК СТРЕПТОКОКК	АМИНОПЕНИЦИЛЛИН ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II,III,IV п ФТОРХИНОЛОНЫ МАКРОЛИДЫ ДОКСИЦИКЛИН ЛИНКОЗАМИДЫ И МЕТРАНИДОЗОЛ в дополнение

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **I группа с высокой биодоступностью**

- - Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ час.)
- сульфадимезин, норсульфазол и другие.

- - Пролонгированные ($T_{1/2} > 24$ час.)
- сульфамонетоксин, сульфапиридазин и другие
 - Комбинированные
- бисептол (сульфаметоксазол + триметоприм), сульфатен (сульфамонетоксин + триметоприм), салазопиридазин, сульфасалазин

- - Ультрапролонгированные ($T_{1/2} = 60 - 120$ час.)
- сульфален, сульфален-меглюмин.

- **II группа с низкой биодоступностью**

- фталазол, фтазин.

Сульфаниламиды

- Сульфаниламиды являются первым классом АМП для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью..

Механизм действия

- Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Спектр активности

- Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.
- В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности.

Фармакокинетика

- Сульфаниламиды хорошо всасываются в ЖКТ (70-100%). Более высокие концентрации в крови отмечаются при использовании препаратов короткого (сульфадимидин и др.) и средней продолжительности (сульфадиазин, сульфаметоксазол) действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются сульфаниламиды длительного (сульфадиметоксин и др.) и сверхдлительного (сульфален, сульфадоксин) действия.

Фармакокинетика

- Широко распределяются в тканях и жидкостях организма, включая плевральный выпот, перитонеальную и синовиальную жидкости, экссудат среднего уха, камерную влагу, ткани урогенитального тракта. Сульфадиазин и сульфадиметоксин проходят через ГЭБ, достигая в СМЖ 32-65% и 14-30% сывороточных концентраций соответственно. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Фармакокинетика

- Метаболизируются в печени, в основном путем ацетилирования, с образованием микробиологически неактивных, но токсичных метаболитов. Экскретируются почками примерно наполовину в неизменном виде, при щелочной реакции мочи выведение усиливается; небольшие количества выводятся с желчью. При почечной недостаточности возможна кумуляция сульфаниламидов и их метаболитов в организме, приводящая к развитию токсического действия.

Нежелательные реакции Системные препараты

- *Аллергические реакции*
- *Гематологические реакции:* лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.
- *Печень:* гепатит, токсическая дистрофия.
- *ЦНС:* головная боль, головокружение, вялость,
- *ЖКТ:* боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- *Почки:* кристаллурия, гематурия,
- *Щитовидная железа:* нарушение функции, зоб.

Показания Системные препараты

- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз (чаще сульфадiazин в сочетании с пириметамином).
- Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P.falciparum* (в сочетании с пириметамином).
- Профилактика чумы.

Местные препараты

- Ожоги.
- Трофические язвы.
- Пролежни.

Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес. Исключение составляет врожденный [токсоплазмоз](#), при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.

Предупреждения

- Аллергия.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Педиатрия.
- Гериатрия.
- Нарушение функции почек.
- Нарушения функции печени.
- Патологические изменения крови.
- Местное применение..

Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие
 - непрямым антикоагулянтов (производных кумарина или индандиола),
 - противосудорожных средств (производных гидантоина),
 - пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития токсических эффектов.
- При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Не рекомендуется применять одновременно сульфаниламиды и метенамин (уротропин) вследствие повышения риска развития кристаллурии при кислой реакции мочи.
- Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

Ко-тримоксазол

- Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (являющегося сульфаниламидом средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма.
- По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма.

Механизм действия

- Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты. Котримоксазол оказывает бактерицидное действие.

Спектр активности

- Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*.
- Ко-тримоксазол действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и др.
- По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., в России к ко-тримоксазолу резистентны более 60% штаммов *S. pneumoniae*, около 30% *E. coli* и *H. influenzae*, около 100% шигелл.

Фармакокинетика

- После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность - 90-100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты ко-тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45% и 60% соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде, в небольшом количестве - с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- *Аллергические реакции:* сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.
- *Гематологические реакции:* нейтропения, тромбоцитопения, анемия, метгемоглобинемия.
- *Печень:* холестатический гепатит.
- *ЦНС:* головная боль, психические нарушения, асептический менингит (последнее особенно у пациентов с коллагенозами).
- *Почки:* кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.
- *Метаболические нарушения:* зоб, нарушение функции щитовидной железы, гипогликемия, гиперкалиемия.
- *Местные реакции:* тромбофлебит (при в/в введении).
- *Другие:* фотосенсибилизация.

Показания

- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Стафилококковые инфекции.
- Инфекции, вызванные *S.maltophilia* и *B.ceracia*.
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Бруцеллез.
- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).

Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Беременность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Предупреждения

- Аллергия.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Педиатрия.
- Гериатрия.
- Нарушение функции почек.
- Нарушения функции печени.
- Нарушение функции щитовидной железы.
- Гиперкалиемия.
- Патологические изменения крови.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Порфирия.
- Пациенты со СПИДом.

Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие **непрямых антикоагулянтов** (производных кумарина или индандиона), **противосудорожных средств** (производных гидантоина), **пероральных противодиабетических средств и метотрексата** вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития соответствующих токсических эффектов.

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании с ко-тримоксазолом возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов и возрастание частоты маточных кровотечений.
- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся понижением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламидный компонент из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым его концентрацию в крови.
- Не следует сочетать с пенициллинами, так как сульфаниламиды ослабляют их бактерицидный эффект.

Группа нитрофуранов

- Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции МВП (нитрофурантоин, фуразидин), кишечных инфекций (нифуроксазид) и некоторых протозойных инфекций - трихомоноза и лямблиоза (фуразолидон, нифурател).

Механизм действия

- Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

Спектр активности

- Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*.

Фармакокинетика

- Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурантоина. При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон - только в количестве 5% принятой дозы (поскольку в значительной степени метаболизируется).

Нежелательные реакции

- *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея.
- *Печень:* транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- *Аллергические реакции:* сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.
- *Легкие:* пневмонит (при приеме нитрофурантоина), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке.
- *Нервная система:* головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии.
- *Гематологические реакции:* лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.

Показания

- Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (нитрофурантоин, фуразидин).
- Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин).
- Кишечные инфекции: острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател).
- Лямблиоз (фуразолидон, нифурател).
- Трихомониаз (нифурател, фуразолидон).
- Местно - промывание ран и полостей (фуразидин).

Противопоказания

- Аллергические реакции на нитрофураны.
- Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин).
- Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность - III триместр (нитрофурантоин).
- Новорожденным.

Предупреждения

- *Аллергия.*
- *Беременность.*
- *Кормление грудью.*
- *Педиатрия.*
- *Гериатрия.*
- *Нарушение функции почек.*
- *Нарушение функции печени.*

Лекарственные взаимодействия

- Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов.
- При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.
- При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.
- При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором MAO, с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

Группа нитроимидазолов

- Нитроимидазолы - синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы - **метронидазол** - был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы **тинидазол, орнидазол, секнидазол** и др., в том числе препарат для местного применения **тернидазол**.

Механизм действия

- Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Спектр активности

- Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов - как грамотрицательных, так и грамположительных
- К нитроимидазолам чувствительны простейшие, а также *H.pylori*.

Фармакокинетика

- При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80% и не зависит от пищи.
- Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком.
- Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой - 60-80% принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде, с калом - до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. Период полувыведения в зависимости от препарата составляет от 6 ч (метронидазол) до 20 ч (секнидазол); у новорожденных может возрастать. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется.