

АМИНОГЛИКОЗИДЫ



ОПИСАНИЕ

- Аминогликозиды (аминогликозидные аминоциклитолы) — группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминосахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой (аминоциклитолом). Гексоза представлена стрептидином (стрептомицин), либо 2-дезоксид-стрептамином (остальные аминогликозиды). Количество остатков аминосахаров у различных аминогликозидов разное. Например, у неомицина их 3, у канамицина и гентамицина — 2. В настоящее время группа аминогликозидов насчитывает более 10 природных антибиотиков, продуцируемых лучистыми грибами *Actinomyces* (неомицин, канамицин, тобрамицин и др.), *Micromonospora* (гентамицин и др.) и несколько полусинтетических, полученных на их основе (например амикацин — является производным канамицина А и получается из него).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Аминогликозиды образуют необратимые ковалентные связи с белками 30S-субъединицы бактериальных рибосом и нарушают биосинтез белков в рибосомах, вызывая разрыв потока генетической информации в клетке. Гентамицин так же может воздействовать на синтез белка, нарушая функции 50S-субъединицы рибосомы

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Существуют различные *классификации* аминогликозидов, в т.ч. по последовательности введения препаратов в медицинскую практику, по спектру противомикробной активности, по особенностям развития вторичной резистентности к ним микроорганизмов.
- Так, по одной из классификаций, в первую группу объединяют первые природные аминогликозиды, нашедшие применение для лечения инфекционных заболеваний: стрептомицин, неомицин, мономицин (паромомицин), канамицин. Ко второй группе относят более современные природные аминогликозиды: гентамицин, сизомицин, тобрамицин. Третью группу составляют полусинтетические аминогликозиды: амикацин, нетилмицин, изепамицин (в России пока не зарегистрирован).

КЛАССИФИКАЦИЯ

- По классификации, представленной И.Б. Михайловым (в основу положены спектр действия и особенности возникновения резистентности), выделяют четыре поколения аминогликозидов:
- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.
- II поколение: гентамицин.
- III поколение: тобрамицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин.
- IV поколение: изепамицин.

-
- Аминогликозидные антибиотики обладают широким спектром противомикробного действия. Они особенно эффективны в отношении аэробной грамотрицательной флоры, в т.ч. семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.* Активны в отношении грамотрицательных палочек других семейств, в т.ч. *Acinetobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Pseudomonas spp.* Среди грамположительных бактерий к аминогликозидам чувствительны преимущественно грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Все аминогликозиды в норме плохо всасываются в просвете кишечника и действуют только местно. Это позволяет применять их внутрь без нежелательных проявлений системной токсичности для деконтаминации кишечника перед плановыми хирургическими операциями на кишечнике и органах брюшной полости, для лечения острых кишечных инфекций, вызванных чувствительными к аминогликозидам неинвазивными (то есть не проникающими за пределы кишечника) возбудителями, а также для снижения продукции аммиака кишечными бактериями при острой и хронической печёночной недостаточности, печёночной коме (гепатаргии). Основным аминогликозидом для перорального применения является неомицин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Аминогликозиды хорошо всасываются после внутримышечного введения. Пик концентрации аминогликозидного антибиотика в плазме крови достигается через 30-90 мин после в/м введения. Аминогликозиды не метаболизируются в организме. Выводятся все аминогликозиды в неизменённом виде почками. При нормальной функции почек период полувыведения большинства аминогликозидов составляет около 2 ч. При почечной недостаточности период полувыведения значительно увеличивается и может произойти кумуляция (накопление) антибиотика и проявиться нефро- или ототоксическое действие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Клиническое значение аминогликозидов определяется высокой активностью в отношении большинства аэробных грамотрицательных возбудителей. Их назначают эмпирически в виде монотерапии, но чаще в комбинации с бета-лактамами, антиаэробными препаратами в зависимости от локализации процесса и предполагаемых возбудителей при следующих заболеваниях:
- Госпитальные инфекции различной локализации.
- Сепсис.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Послеоперационные гнойные осложнения.
- Подозрение на сепсис у больных с нейтропенией.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Инфекционные эндокардиты.
- Тяжелые формы пиелонефрита.
- Инфицированные ожоги.
- Гнойные бактериальные менингиты. Аминогликозиды относятся к очень ограниченному числу антибактериальных препаратов, которые применяются для лечения вторичных гнойных бактериальных менингитов и эндолюмбально в дополнение к внутривенному введению.
- Септический артрит, вызванный грамотрицательными микроорганизмами.
- После операций на костях и суставах в комбинациях с бета-лактамами антибиотиками, антиаэробными препаратами по показаниям.
- Туберкулез - [стрептомицин](#), [канамицин](#) (при устойчивости к стрептомицину).
- Опасные инфекционные заболевания – чума, туляремия, бруцеллез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность.
- Поражение VIII пары черепных нервов, вестибулярные нарушения, расстройства слуха.
- Нарушение выделительной функции почек.
- Развитие тяжелых нейтропенических реакций – опасность передозировки.
- Ступор, угнетение дыхания – возможность развития комы.
- Ботулизм, миастения, паркинсонизм – повышение риска развития нейромышечной блокады.
- Наличие реакций повышенной чувствительности к одному из аминогликозидов в анамнезе является противопоказанием к назначению других препаратов этой группы в связи с наличием перекрестной гиперчувствительности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Ототоксичность. Проявляется понижением слуха, шумом, звоном или ощущением «заложенности» в ушах.
- Нефротоксичность. Нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови.
- Нейромышечная блокада. Проявления: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (Паркинсонизм , Миастения), одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек.
- Вестибулярные расстройства. Могут проявляться головокружением, нарушением координации движений.
- Неврологические нарушения - энцефалопатия и Парестезии . Стрептомицин может вызвать поражение зрительного нерва.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- Аминогликозиды нельзя вводить в одном шприце или инфузионной системе с другими лекарственными препаратами из-за возможной физико-химической несовместимости.
- Антибиотики-аминогликозиды фармацевтически несовместимы с пенициллинами, цефалоспорины.
- Нельзя назначать одновременно, а также в течение 2–4 недель после терапии аминогликозидами, ототоксичные ([фуросемид](#), [этакриновая кислота](#), полимиксины, гликопептиды, [ацетилсалициловая кислота](#) и др.) и нефротоксичные (метициллин, уреидо- и карбоксипенициллины, полимиксины, [ванкомицин](#), цефалоспорины I поколения).
- [Индометацин](#), [фенилбутазон](#) и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять выведение аминогликозидов из организма с возникновением специфических побочных эффектов.
- При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов ([неомицин](#), [гентамицин](#), мономицин и [тобрамицин](#), [нетилмицин](#), [амикацин](#)) их антибактериальное действие ослабляется, а токсические эффекты усиливаются.