



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По механизму действия

Нарушение синтеза белков клеточной стенки:
пенициллины, цефалоспорины, ристомицин и др.

Нарушение проницаемости клеточной стенки:
полимиксины, полиены



Нарушение синтеза нуклеиновых кислот:
рифампицин, гризеофульвин, противоопухолевые и др.

Нарушение синтеза белка клетки:
макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетин, линкомицин и др.



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По виду действия

- ◆ Преимущественно бактерицидное — пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и фунгицидное действие — полиены
- ◆ Преимущественно бактериостатическое — тетрациклины, левомицетин, макролиды

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая полностью подавляет видимый рост бактерий *in vitro*

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени

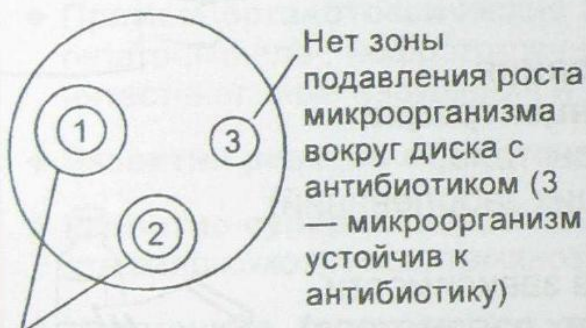


ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

• Рациональный выбор антибиотика

(в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний, аллергологического, медикаментозного анамнеза и др.)

дисково-диффузный метод



Зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (1 — микроорганизм чувствителен к антибиотику или 2 — микроорганизм умеренно резистентен к антибиотику)

Е-тест



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

• Рациональный выбор антибиотика

Категория чувствительности	Клиническая характеристика
Чувствительный	Терапия успешна в обычных дозах
С промежуточной резистентностью	Терапия успешна при максимальных дозах или локализации инфекции в тканях накопления антибиотика
Резистентный	Нет эффективности при использовании максимальных доз



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Раннее начало лечения**
- **Путь введения** (в зависимости от локализации и тяжести процесса, сопутствующих заболеваний)
- **Выбор дозы для создания терапевтической концентрации** (в зависимости от массы тела, возраста, сопутствующих заболеваний)
- **Интервал введения** (в зависимости от фармакокинетических параметров)



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Длительность лечения:**
согласно рекомендациям ВОЗ, 1 препарат не более 5–7 дней; принцип «шлейфа»
Постантибиотический эффект (ПАЭ) — подавление жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающееся после прекращения контакта с антибиотиком (минуты, часы)
- **Комбинированное лечение:**
оправдано при смешанной инфекции, угрозе жизни чаще — бактерицидный с бактерицидным, бактериостатик с бактериостатиком
- **Повышение иммунологической реактивности организма** (пробиотики, витаминопрепараты, иммуномодуляторы)





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- ◆ Развитие полирезистентности у микроорганизмов (биологическая, видовая, вторичная, персистирующая, перекрестная)
- ◆ Развитие аллергических реакций (немедленного типа — бета-лактамы и др.; замедленного типа)
- ◆ Прямые органотоксические эффекты (нейро-, гепато-, миело-, нефротоксичность, гастроинтестинальные нарушения и др.)
- ◆ Развитие реакции обострения (эндотоксической)
- ◆ Развитие суперинфекции (кандидомикоз, стафилококкоз, гиповитаминоз)
- ◆ Мутагенное, тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие



ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И КРИТЕРИИ РАЗЛИЧИЯ АНТИБИОТИКОВ

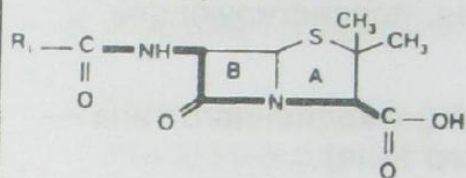
- Устойчивость к микроорганизмам, мутировавшим в процессе применения антибактериальных средств
- Широта спектра антибактериального действия
- Наименьшая токсичность для макроорганизма
- Пролонгирование действия
- Кислотоустойчивость
- При необходимости — проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)



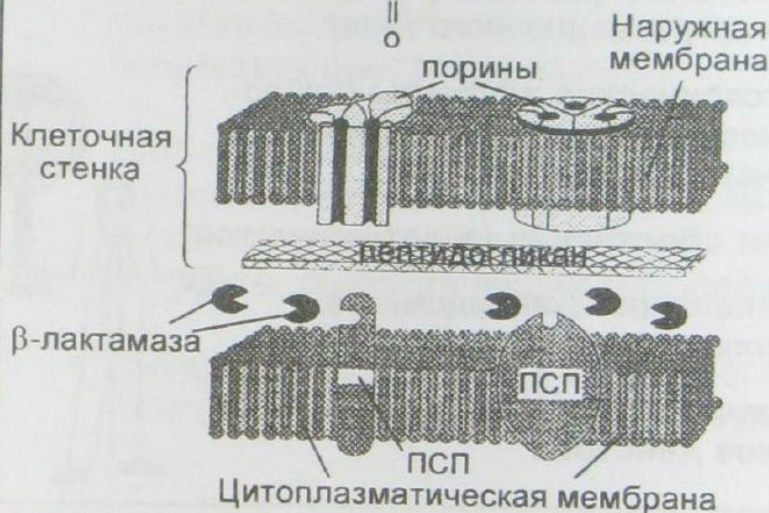
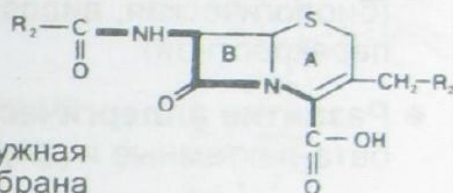


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



Бактерицидное:
необратимое ингибирование транспептидазы (фермента реакции транспептидирования) вследствие сходства их структуры с D-аланил-D-аланин-пептидной цепью пептидогликана



КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **Биосинтетические: короткого действия** — бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, феноксиметилпенициллин; **депо-препараты** — бензатин бензилпенициллин (экстенциллин, бициллин-1), бициллин-5
- **Полусинтетические:**
 - ✓ **изоксазоллпенициллины** — оксациллин, флуксациллин, флуоксациллин
 - ✓ **аминопенициллины** — ампициллин, амоксициллин
 - ✓ **антисинегнойные** — карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин)
 - ✓ **комбинированные и ингибиторозащищенные** — ампиокс, хеликоцид (амоксициллин + метронидазол), амоксиклав (амоксициллин + клавуланат), ампициллин + сульбактам, тикарциллин + клавуланат, пиперациллин + тазобактам и др.



ФАРМАКОКИНЕТИКА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

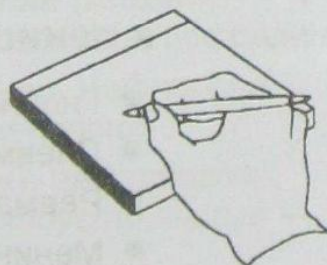
- **Всасывание:** парентерально и перорально (натощак или через 1 ч после еды!); биодоступность 30–50 %
- **Связь с белками:** различная (биосинтетические — до 80 %, оксациллин — 90 %, ампициллин — 20 %)
- **Распределение:** высокая концентрация в печени, легких, почках, репродуктивных органах, более низкая в тканях глаза, предстательной железы, ЦНС; хорошо проникают в слизистые оболочки, плохо — в костную ткань
- **Время терапевтической концентрации (ТК) различное:** бензипенициллина — 3–4 ч, депо препаратов — до 2–4 недель, полусинтетических — 6–8 ч
- **Биотрансформация:** в печени практически не метаболизируются, кроме оксациллина и др.
- **Выведение:** экскретируются, в основном, почками, а также печенью, слюной, грудным молоком



ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Различия

- ◆ Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость, $T_{1/2}$ и др.)
- ◆ Устойчивость к бета-лактамазе (пенициллиназе)
- ◆ Широта антибактериального спектра



Природные: кокки, не продуцирующие пенициллиназу (стрептококки, пневмококки, стафилококки, гонококки, менингококки), анаэробы (пептострептококки, клостридии), спирохеты, актиномицеты

Все кислотонеустойчивы, кроме феноксиметилпенициллина!



ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- ◆ **Аминопенициллины:** более широкий спектр (+ эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, протеи, *Helicobacter*), но не устойчивы к бета-лактамазам. Все кислотоустойчивы!
- ◆ **Оксациллин, клоксациллин:** тот же спектр, что и у природных, но устойчивость к бета-лактамазам (антистафилококковые). Все кислотоустойчивы! Резистентность!
- ◆ **Карбокси- и уреидопенициллины:** большинство энтеробактерий и синегнойная палочка, но менее активны в отношении Гр⁺ флоры. Не устойчивы к бета-лактамазам. Все кислотонеустойчивы!
- ◆ **Комбинированные:** расширение спектра (+ клебсиела, протей, бактероиды) за счет комбинации с ингибиторами пенициллиназы — клавулановая кислота, сульбактам



ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПЕНИЦИЛЛИНОВ

При заболеваниях, вызванных чувствительными к пенициллинам возбудителями

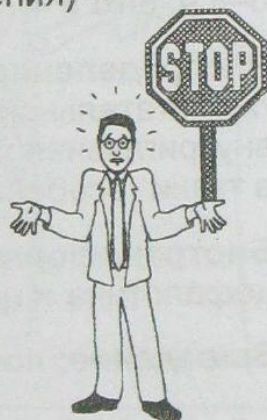
- Гнойные инфекции
- Пневмония
- Ревматизм
- Менингит бактериальный
- Гонорея
- Спирохетозы
- Актиномикозы
- Сибирская язва
- Дифтерия
- Газовая гангрена
- Синегнойная инфекция и т. д.





НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- ◆ **Аллергические реакции** (немедленного! и замедленного типа). *Перекрестная аллергическая реакция с цефалоспоринами!*
- ◆ **Эндотоксическая реакция** (реакция обострения) — бензилпенициллин при сифилисе
- ◆ **Суперинфекция**
- ◆ **Нейротоксичность** (высокие дозы)
- ◆ **Местнораздражающее действие** (флебиты, инфильтраты, диспепсия)



КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- **1-е поколение:** цефалоридин, цефазолин (кефзол), цефалотин; *кислотоустойчивые* — цефалексин, цефрадин
- **2-е поколение:** цефокситин, цефамандол, цефпрозил; *кислотоустойчивые* — цефуроксим, цефаклор
- **3-е поколение:** цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим и др.; *кислотоустойчивые* — цефиксим, цефтибутен
- **4-е поколение:** цефипин, цефпиром

Различия

- Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость, $T_{1/2}$ и др.)
- Устойчивость к цефалоспориназе
- Широта спектра антибактериального действия
- Проникновение через ГЭБ



ФАРМАКОКИНЕТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Введение: парентерально и перорально (в зависимости от вида)

Биодоступность: 50–90 %, не зависит от приема пищи

Связь с белками: 20–90 % (зависит от поколений)

ТК в крови: для 1-го поколения — 3–4 ч, для 2-го поколения — 6–8 ч, 3-го и 4-го поколений — 8–12 ч

Распределение: во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах (в том числе внутриглазная жидкость). 3-е и 4-е поколения лучше проникают в ткани (особенно в ЦНС, костную)

Биотрансформация: в основном не метаболизируются, кроме цефалотина и цефотаксима (дезацетилируют в печени, почках)

Выведение: почками и печенью



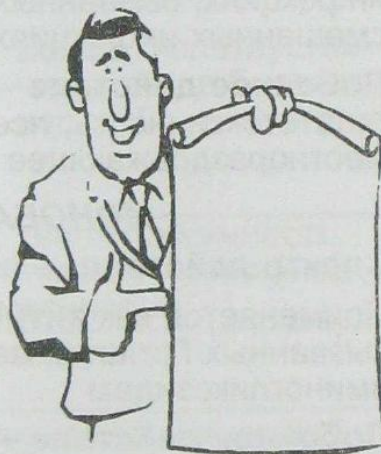
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- ◆ **1-е поколение** — Гр⁺ кокки (кроме энтерококков), некоторые Гр⁻ бактерии. Не устойчивы к бета-лактамазам и не проникают через ГЭБ
- ◆ **2-е поколение** — как и в предыдущем поколении, но активность к Гр⁻ флоре более выражена (+ эшерихии, гемофильная палочка). Стойки к цефалоспориномам Гр⁻ микроорганизмов. Через ГЭБ проникает только цефуроксим
- ◆ **3-е поколение** — более активны к Гр⁻ микрофлоре, чем к Гр⁺ (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам Гр⁻ бактерий и проникают в ЦНС
- ◆ **4-е поколение** — широкого спектра (Гр⁺ и Гр⁻ микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС



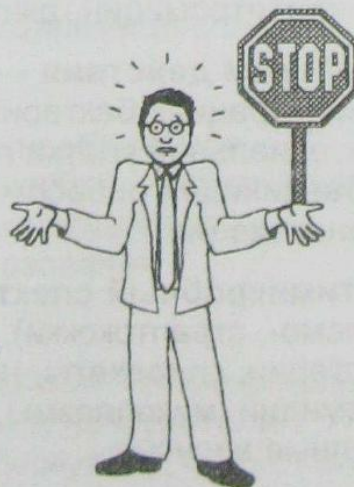
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- ◆ Инфекции, вызванные Гр⁺ микрофлорой (1-е поколение) и Гр⁻ микрофлорой (2–4-е поколение), костно-суставной системы, мягких тканей, урогенитальных путей, пневмонии, отиты и пр.
- ◆ Септицемия (3–4-е поколение)
- ◆ Менингит (3–4-е поколение)
- ◆ Синегнойная инфекция и др.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- **Аллергические реакции** немедленного и замедленного типа, в том числе перекрестные с пенициллинами!
- **Суперинфекция**
- **Гепато- и нефротоксичность**
- **Гематологические реакции** (лейкопения, гипотромбопения и др.), особенно 3-е поколение
- **Местнораздражающее действие** (флебиты, инфильтраты, диспепсия)





ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМЫ

КАРБАПЕНЕМЫ — имипинем, меропинем

- **Спектр действия** — G^+ кокки, менинго- и гонококки, шигелла, сальмонелла, кишечная и синегнойная палочки, клостридии, протей, энтеробактерии, гемофильная палочка, серрация
- Применяются в качестве **антибиотиков резерва** при тяжелых инфекциях, вызванных устойчивыми штаммами, при смешанных инфекциях
- **Побочное действие** — аллергические реакции, нейро- и гепатотоксичность, псевдомембранозный колит, местнораздражающее действие

МОНОБАКТАМЫ — азтреонам

- **Спектр действия** — аэробная G^- микрофлора
- Применяется как **антибиотик резерва** при инфекциях, вызванных G^- штаммами, устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам
- **Побочное действие** — кожные аллергические реакции, диспепсия, диарея, дисбактериоз, эозинофилия и др.



МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

- **1-е поколение:** эритромицин, олеандомицин
- **2-е и 3-е поколения:** рокситромицин, спирамицин, кларитромицин, джозамицин; азалиды — азитромицин

Механизм действия — бактериостатический (в больших концентрациях бактерицидный); нарушение синтеза белка бактериальной клетки посредством связывания с 50S-субъединицей рибосом и ингибирования процесса транслокации

Антимикробный спектр — G^+ микрофлора (стафило-, пневмо-, стрептококки), возбудители коклюша и дифтерии, листерии, спирохеты, некоторые микобактерии, легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, амёбы, анаэробы и крупные вирусы





МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
Антимикробный спектр	Появление резистентных штаммов (стафилококки и др.)	Шире, более выражено к энтеробактериям, псевдомонадам, анаэробам, <i>Helicobacter</i>
Фармакокинетика	Плохая кислотоустойчивость (в оболочках); не проходят ГЭБ, но проникают через плаценту; $T_{1/2}$ — 2–5 ч	Более кислотоустойчивы; выше биодоступность, $T_{1/2}$ — 2–4 дня
Нежелательные эффекты	Аллергические реакции, гепатотоксичность, суперинфекция, диспептические проявления, фотодерматит, эмбриотоксичность	
Резистентность	Перекрестная в пределах группы	
Обладают <i>противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью</i>		



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **1-е поколение** — стрептомицин, мономицин, канамицин, неомицин
- **2-е и 3-е поколения** — гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, фрамицетин и др.

Механизм действия — бактерицидный; необратимое угнетение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30S-субъединицей рибосом приводит к нарушению встраивания аминокислот в белки и образованию нефункционального белка

Антимикробный спектр — преимущественно Г⁻ микрофлора: эшерихии, клебсиеллы, кишечная палочка, возбудители дизентерии, бруцеллёза, туляремии, туберкулёза, чумы, лепры. Обладают антибиотическим эффектом



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
Антимикробный спектр	Появление резистентных штаммов (микобактерии и др.)	Шире (+ стафило- и стрептококки, протей, сальмонеллы, шигеллы, синегнойная палочка)
Химиотерапевтический спектр	Туберкулёз, туляремия, бруцеллёз, чума, лепра, эндокардит, перитонит	Кишечные и мочевых путей инфекции, перитонит, менингит, сепсис, пневмония, плеврит, эмпиема
Фармакокинетика	Не всасываются в ЖКТ (только парентерально); не проникают в ЦНС и ткани глаза; $T_{1/2}$ — 6–8 ч и более; выведение в основном почками	



НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

- ◆ Ототоксичность (особенно 1-е поколение)
- ◆ Нефротоксичность
- ◆ Миорелаксантное действие
- ◆ Аллергические реакции
- ◆ Суперинфекция
- ◆ Местнораздражающее действие
- ◆ Эмбриотоксичность
- ◆ Быстрое развитие резистентности, вплоть до появления зависимых штаммов (стрептомицинзависимые)





ПОЛИМИКСИНЫ В и Е

Механизм действия — бактерицидный; нарушают проницаемость клеточной стенки и транспортные механизмы, связываясь с мембраной клетки бактерий

Антимикробный спектр — G^- микрофлора

Фармакокинетика — не всасываются в ЖКТ, при парентеральном введении плохо проникают в ткани, не проникают в живые клетки; выведение почками

Нежелательные эффекты — высокая нефро- и нейротоксичность (парестезии, головокружение, нарушение координации движений), дыхательный паралич и др.

Применяются — местно (кожа, слизистые, в плевральную, суставную полости и др.)



ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- **Биосинтетические** — тетрациклин, окситетрациклин
- **Полусинтетические** — метациклин, доксициклин (вибрамицин)
- **Комбинированные** — олететрин, эрициклин

Механизм действия — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30S-субъединицей рибосом приводит к нарушению пептидной цепи; образование хелатных соединений с металлами вызывает угнетение ферментных систем

Антимикробный спектр — широкий: G^+ и G^- микрофлора, возбудители чумы, холеры, дизентерии, бруцеллёза, туляремии, малярии, риккетсии, спирохеты, актиномицеты, некоторые простейшие и др.





ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Химиотерапевтический спектр

- Препараты выбора при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями, риккетсиями, некоторыми спирохетами
- Эффективны при дизентерии, бруцеллёзе, туляремии, чуме, холере, менингите, малярии, кишечных инфекциях и желчных путей

Фармакокинетика

Всасывание в тонком кишечнике — от 30 до 100 %; связь с белками — 40–80 %; хорошо проникают (кроме цереброспинальной жидкости); могут откладываться в костной и зубных тканях; легко проникают через плаценту; $T_{1/2}$ — 6–12 ч и более; выведение почками, кишечником, с молоком, слюной. Для полусинтетических свойственен энтеропеченочный цикл метаболизма



НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- ◆ Суперинфекция
- ◆ Гастроинтестинальные расстройства (глоссит, стоматит, диарея, проктит и пр.)
- ◆ Гепато- и нефротоксичность
- ◆ Гематологические отклонения (тромбоцито-, нейтропения, эозинофилия)
- ◆ Катаболическое действие на макроорганизм
- ◆ Аллергические реакции
- ◆ Нарушение образования костной ткани и тканей зуба (хелатные соединения).
Противопоказаны до 12 лет!
- ◆ Тератогенность
- ◆ Фотосенсибилизация
- ◆ Перекрестная резистентность





ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

Механизм действия — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 50S-субъединицей рибосом и блокада пептидилтрансферазы приводит к нарушению пептидной цепи

Антимикробный спектр — широкий: Gr⁺ и Gr⁻ микрофлора, риккетсии, спирохеты, крупные вирусы, бактериоиды и др. Резистентность возникает редко

Применяется — при угрозе жизни и тяжелых состояниях в связи с сальмонеллезными инфекциями (тиф), менингитом, сепсисом, при устойчивости микрофлоры к другим антибиотикам

Фармакокинетика — хорошо всасывается, связь с белками — 30 %, хорошо проникает во все ткани, T_{1/2} — 6–8 ч; биотрансформация — конъюгация и восстановление; выведение почками



НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА

- **Миелотоксичность** (лейкопения, агранулоцитоз, ретикулоцитопения, апластическая анемия вплоть до летального исхода!). Контроль крови каждые 2 дня!
- «Серый синдром новорожденных»
- **Суперинфекция**
- **Гастроинтестинальные расстройства** (глоссит, стоматит, диарея и пр.)
- **Гепато- и нефротоксичность**
- **Реакция обострения** (при брюшном тифе)
- **Аллергические реакции**
- **Нейротоксичность** (неврит глазного нерва)





АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

Противогрибковые антибиотики

- **Полиены:**
для системного применения: амфотерицин В,
микогептин внутрь и местно: нистатин, леворин
- **Другие:** гризеофульвин



Противоопухолевые антибиотики

- ✓ **Антрациклины:** доксорубицин, даунорубицин, рубомицин и др.
- ✓ **Актиномицины:** блеомицин, дактиномицин
- ✓ **Другие**

P. S. Характеристика противогрибковых антибиотиков приведена в теме 5 «Противотуберкулезные, противосифилитические ... противомикозные ... средства», противоопухолевых — в теме 26 «Средства, влияющие на лейкопоз, свертывание крови»

Тема 4
**СУЛЬФАНИАМИДЫ.
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
РАЗНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ**



**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ
СУЛЬФАНИАМИДОВ**

1932 г. И. КЛАРЕР и Ф. МИТЧ (Германия)
синтезировали и испытали *in vitro*
антибактериальную активность
пронтозила (красный стрептоцид)



1935 г. Г. ДОМАГК впервые показал *in vivo*
его активность против
гемолитического стрептококка
и возбудителей других инфекций



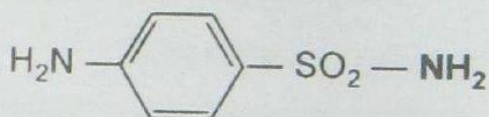
Г. Домагк





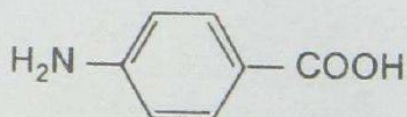
ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

Производные сульфониловой кислоты
(как правило, белые, не имеющие запаха, горькие кристаллические слабые кислоты, плохо растворимые в воде)



сульфаниламид (стрептоцид)

Модификация через аминогруппу приводит к изменению физических, химических, фармакологических свойств



парааминобензойная кислота
(ПАБК)

Большинство сульфаниламидов выпускается в виде натриевых солей



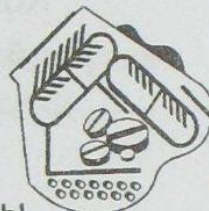
КЛАССИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ◆ Хорошо всасывающиеся в ЖКТ и обладающие резорбтивным действием:
 - коротким — стрептоцид, этазол, норсульфазол, сульфадимезин
 - длительным — сульфапиридазин, сульфадиметоксин
 - сверхдлительным — сульфален
- ◆ Плохо всасывающиеся в ЖКТ: фталазол
- ◆ Комбинированные:
 - с салициловой кислотой — салазопиридазин и др.
 - с триметопримом — ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), сульфатон, лидаприм и др.
- ◆ Для местного применения — стрептоцид, сульфацил-натрий и другие натриевые соли



ФАРМАКОКИНЕТИКА СУЛЬФАНИАМИДОВ

- **Всасывание** (хорошо всасывающиеся препараты), в основном, в тонком кишечнике
- **Связь с белками:** 20–90 %
- **Распределение:** наибольшие концентрации — в печени, почках, легких, коже; меньшие — в жировой ткани. Хорошо проникают в жидкие среды организма, в том числе через ГЭБ, плаценту
- **Биотрансформация:** ацетируются, окисляются, образуют неактивные глюкурониды или не изменяются. *Ацетилированные формы (особенно в кислой среде!) преципитируют в почечных канальцах, приводя к кристаллурии*
- **Выведение:** почками, в основном, путем клубочковой фильтрации. Препараты длительного действия подвергаются повторной реабсорбции

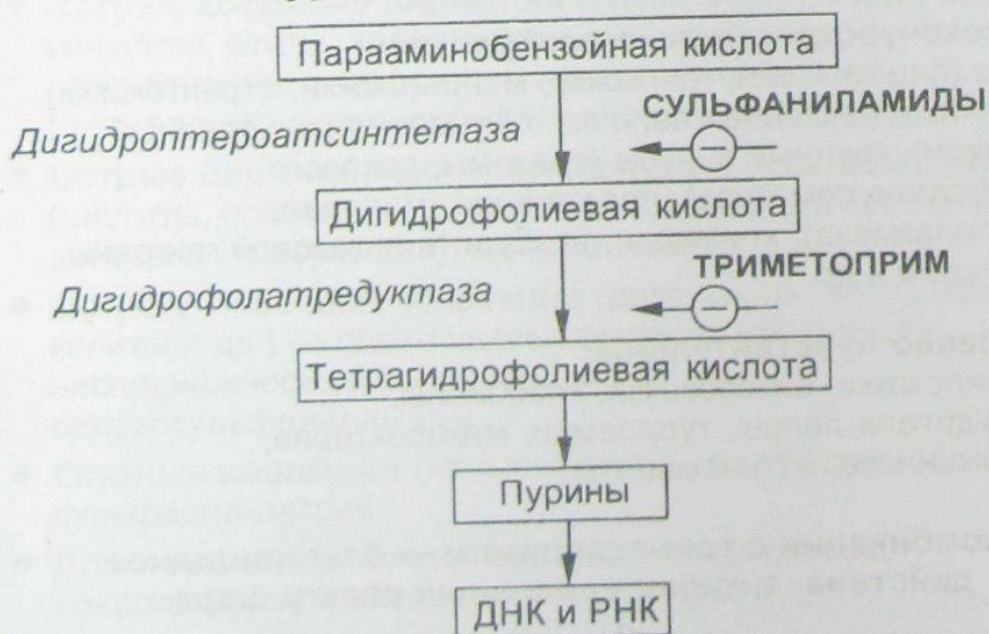


У детей и людей пожилого возраста фармакокинетика изменяется!



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИАМИДОВ

Конкурентный антагонизм с ПАБК





УСЛОВИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

Концентрация сульфаниламида должна в среднем в 100–1000 раз превышать концентрацию ПАБК в субстрате



Антибактериальная активность снижается при наличии гноя, крови, продуктов распада тканей организма, где содержится большее количество ПАБК



АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР

Действие бактериостатическое

- ◆ **Высококочувствительные возбудители:**
кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные (кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пахового лимфогранулематоза), простейшие (малярии, токсоплазма), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др.
- ◆ **Умеренно чувствительны:**
стафилококки, энтерококки, клебсиелы, возбудители лепры, туляремии, микобактерии, лейшманиоза, актиномицеты

В комбинации с триметопримом — бактерицидное действие, антибактериальный спектр шире



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СУЛЬФАНИЛАМИДАМ

Чувствительны только те микроорганизмы, которым для жизнедеятельности необходима ПАБК

Вследствие частого и нерационального приема произошли мутации многих стафилококков, менингококков, стрептококков, гонококков, палочек кишечной группы, что привело к их устойчивости

Сульфаниламидам свойственна перекрестная резистентность



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- **Острые кокковые инфекции** (пневмонии, ангины, бронхиты, синуситы, отиты, холециститы, менингиты и др.) — резорбтивного длительного и сверхдлительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримоксазол
- **Острые инфекции мочевыводящих и половых путей** (циститы, простатиты и др.) — резорбтивного короткого действия (уросульфан), ко-тримоксазол
- **Острые кишечные инфекции** (дизентерия, энтероколиты, колиты и др.) — плохо всасывающиеся (фталазол); неспецифического язвенного колита — салазосульфаниламиды
- **Глазные инфекции** (конъюнктивиты, блефариты и др.) — сульфацил-натрий
- **Для лечения трахомы, малярии, хламидиоза, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры и др.**



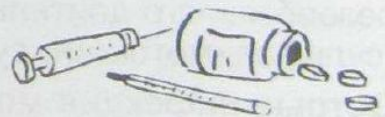
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Нарушение мочевыведения:** кристаллурия, гематурия, задержка мочи ⇒ обильное щелочное питье, контроль диуреза!
- **Нарушение кроветворения:** лейкопения, агранулоцитоз, сульметгемоглобинемия, анемии ⇒ контроль крови!
- **Гепатотоксичность:** гепатиты, у детей — желтуха (недостаточность глюкуронилтрансферазы)
- **Аллергические реакции:** дерматиты, синдром Стивенса — Джонсона и др.
- **Нейротоксичность** (головокружение, головная боль, депрессивные состояния)
- **Иммуносупрессия** (ко-тримоксазол)



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОТЕРАПИИ

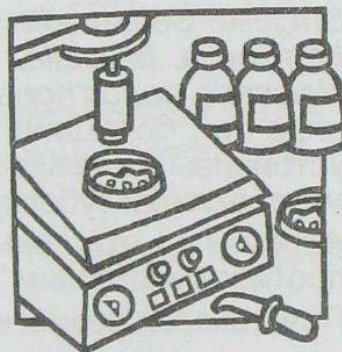
- **Рациональный выбор сульфаниламида с учетом анамнеза больного!** (принимал ли ранее, переносимость сульфаниламидов, болезни)
- **Раннее начало лечения**
- **Принцип ударной дозы!**
- **Интервал введения**
- **Длительность лечения — 6–8 дней** (при острых инфекциях и особенно у детей и пожилых)
- **Комбинированное лечение** (сульфаниламиды вместе не комбинируют!), осторожное применение с другими препаратами (новокаин, дифенин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), синтетические гипогликемические лекарства, диуретики, антикоагулянты и др.)
- **Повышение иммунологической реактивности и снижение осложнений терапии** (витаминопрепараты, иммуномодуляторы)





ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

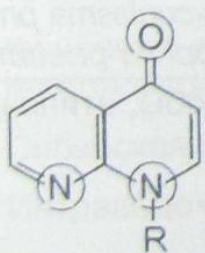
- **Производные нафтиридина. Хинолоны**
(кислоты налидиксовая, оксолиниевая и др.).
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.)
- **Производные имидазола:** метронидазол, тинидазол
- **Производные 8-оксихинолина:**
хлорхинальдол, нитроксолин,
кислота оксолиновая и др.
- **Производные нитрофурана:**
фуразолидон, фурадонин,
фурагин и др.
- **Производные хиноксалина:**
диоксидин, хиноксидин



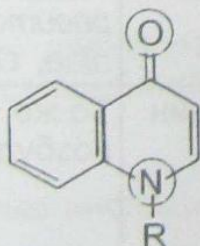
ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

По химической структуре

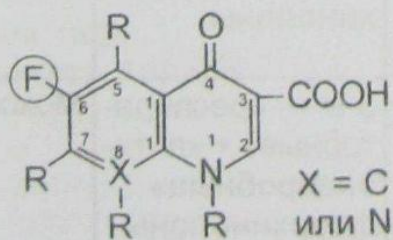
- **Нефторированные хинолоны:** кислоты налидиксовая (невиграмон, неграм), оксолиниевая, пипемидиевая (палин)
- **1-е поколение — монофторхинолоны:** норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин
- **2-е поколение — дифторхинолоны:** ломефлоксацин, спарфлоксацин
- **3-е поколение — трифторхинолоны:** флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин



ядро хинолона



ядро нафтиридона



фторхинолон

X = C
или N



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Механизм действия

- Ингибируют ДНК-гиразу (бактерицидное)
- Также влияют на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток
- Обладают постантибиотическим эффектом (~2 ч)

Антибактериальный спектр

- ✓ Высоко активны в отношении аэробных Гр⁻ бактерий (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Legionella*, *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa* и др.), ряда Гр⁺: большинство стафилококков (стрептококки более устойчивы), хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, а также микобактерии туберкулеза, риккетсии, лейшмании, плазмодии и др.
- ✓ Активны по отношению к бактериям, устойчивым к другим противомикробным препаратам!
- ✓ Появляются резистентные штаммы



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Поколение	Препараты	Спектр активности
Нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота	В основном Гр ⁻ микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
1-е — «грам-отрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Гр ⁻ микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydomphila</i>
2-е — «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Гр ⁻ микрофлора, <i>S. aureus</i> + высокая активность <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
3-е — «респираторные» + «анти-анаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин	То же + анаэробы, атипичные возбудители



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Фармакокинетика

- **Всасывание:** фторхинолоны хорошо всасываются при приеме внутрь ($T_{\max} = 1-3$ ч); пища, антациды замедляют всасывание
- **Связь с белками:** не более 30 %
- **Распределение:** фторхинолоны (в отличие от хинолонов!) создают высокие концентрации в органах и тканях (выше, чем в крови!), проникают внутрь клеток. Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин проникают через ГЭБ, плаценту, в грудное молоко
- **Биотрансформация:** хинолоны быстро метаболизируются, фторхинолоны с разной степенью, некоторые метаболиты активны
- **Выведение:** почками, а также с желчью; $T_{1/2}$ норфлоксацина — 3-4 ч, пефлоксацина — 13 ч



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Показания к назначению

Нефторированные хинолоны и норфлоксацин:
хронические инфекции мочевыводящей системы и кишечные инфекции



Фторхинолоны:

- ЛОР-инфекции: злокачественные отиты и синуситы, вызванные полирезистентными штаммами
- Инфекции нижних дыхательных путей: хронический бронхит, нозокомиальная пневмония, легионеллез
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера
- Сибирская язва
- Интраабдоминальные инфекции



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Показания к назначению

Фторхинолоны:

- ◆ Инфекции органов малого таза, мочевыводящей системы, простатит, гонорея
- ◆ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов
- ◆ Инфекции глаз
- ◆ Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин)
- ◆ Сепсис
- ◆ Инфекции у больных муковисцидозом и нейтропенией (лечение и профилактика)
- ◆ Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин как препараты II ряда)



ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Нежелательные эффекты

Общие для всех хинолонов:

- ✓ *ЖКТ*: изжога, боли в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея
- ✓ *ЦНС*: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги
- ✓ *Аллергические реакции*: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация

Характерные для нефторированных хинолонов:

- ✓ *Гематологические реакции*: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — гемолитическая анемия
- ✓ *Печень*: холестатическая желтуха, гепатит

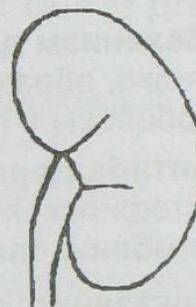


ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Нежелательные эффекты

Характерные для фторхинолонов:

- ✓ *Опорно-двигательный аппарат*: артропатии, артралгии, миалгии, тендиниты, тендовагиниты, разрывы сухожилий (**не рекомендуются до 18 лет и беременным!**)
- ✓ *Почки*: кристаллурия, транзиторный нефрит
- ✓ *Сердце*: удлинение интервала QT на ЭКГ
- ✓ *Другие*: наиболее часто — кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз



ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

Метронидазол (метрогил, трихопол), тинидазол

Механизм действия: бактерицидный — восстановленная нитрогруппа препарата нарушает репликацию и транскрипцию ДНК микробной клетки

Антимикробный спектр:

- Анаэробные бактерии
- Трихомонады
- Лямблии
- Амёбы
- Балантидии
- Хеликобактер
- Неэффективны в отношении грибов и аэробов

Нежелательные эффекты:

- ✓ Анорексия, диарея
- ✓ Сухость, металлический привкус во рту
- ✓ Аллергия
- ✓ Лейкопения
- ✓ Кандидомикоз
- ✓ Дисульфирамоподобный эффект (несовместимость с алкоголем)



ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Нитроксолин (5-НОК), хлорхинальдол, интетрикс, кислота оксолиновая

Механизм действия: *бактерицидный* — нарушают синтез белка, образуют хелаты, усиливающие окислительные процессы в протоплазме

Антибактериальный спектр: широкий — Гр⁺ и Гр⁻ бактерии (стафилококки, энтеробактерии и др.), простейшие (амебы, лямблии, балантидии), патогенные грибы

Показания: эффективны при стойкости микрофлоры к другим антибактериальным препаратам:

- кишечная инфекция и дисбактериоз (хлорхинальдол, интетрикс);
- инфекции мочевыводящей системы (нитроксолин)

Нежелательные эффекты: периферические невро- и миелопатии, поражение зрительного нерва, аллергические реакции, боль в животе, тошнота



ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Фурадонин, фуразолидон, нифуроксазид, фурагин; местно — фурацилин и др.

Механизм действия: *бактериостатический и бактерицидный* (от концентрации). Содержащаяся в структуре нитрогруппа восстанавливается в аминогруппу, что нарушает функцию ДНК, клеточное дыхание, цикл Кребса; pH < 5,5 усиливает действие!

Антибактериальный спектр: Гр⁺ и Гр⁻ бактерии, простейшие (амебы, лямблии, трихомонады), крупные вирусы, грибы

Показания: эффективны при стойкости микрофлоры к антибиотикам и сульфаниламидам

- кишечные инфекции (фуразолидон, нифуроксазид);
- инфекции мочевыводящей системы (фурадонин, фурагин)

Нежелательные эффекты: аллергические реакции, невриты, кровотечения, метгемоглобинемия, нефротоксичность, диспептические расстройства, эмбриотоксичность



ХИНОКСАЛИНЫ

Диоксидин, хиноксидин, диоксиколь

Механизм действия: бактерицидный — блокируют синтез ДНК бактерий

Антибактериальный спектр: Гр⁺ и Гр⁻ бактерии, вульгарный протей, синегнойная палочка, патогенные анаэробы и др. Активны по отношению к бактериям, устойчивым к другим химиотерапевтическим средствам

Показания: артриты, тяжелые гнойно-висцеральные процессы, сепсис и др.

Нежелательные эффекты: мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие, судороги, аллергические реакции, гипертермия

**Назначаются только взрослым
и строго под наблюдением врача!**