

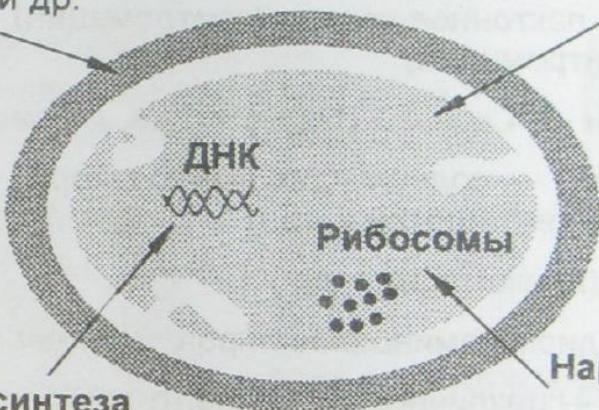


## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

### По механизму действия

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

**Нарушение проницаемости клеточной стенки:**  
полимиксины, полиены



**Нарушение синтеза нуклеиновых кислот:**  
рифампицин, гризофульвин, 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*

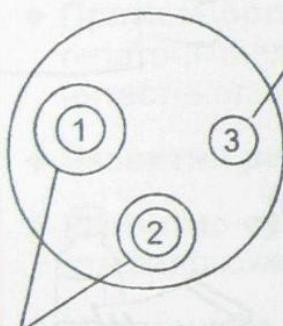
**Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)** — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Рациональный выбор антибиотика**

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

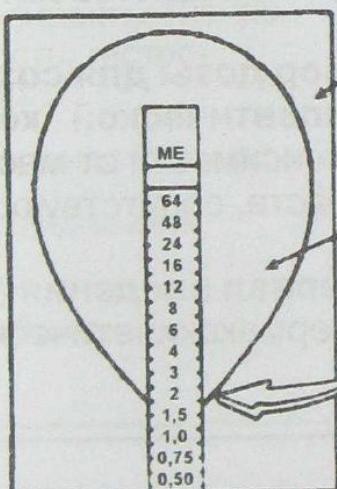
### дисково-диффузный метод



Нет зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (3 — микроорганизм устойчив к антибиотику)

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

### E-тест



Зона роста бактерий  
Эллипсовидная зона подавления роста  
МПК:  
2 мкг/мл (мг/л)

## 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

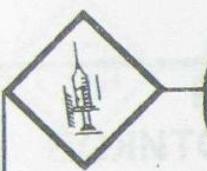
- Раннее начало лечения
- Путь введения (в зависимости от локализации и тяжести процесса, сопутствующих заболеваний)
- Выбор дозы для создания терапевтической концентрации (в зависимости от массы тела, возраста, сопутствующих заболеваний)
- Интервал введения (в зависимости от фармакокинетических параметров)



## 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)





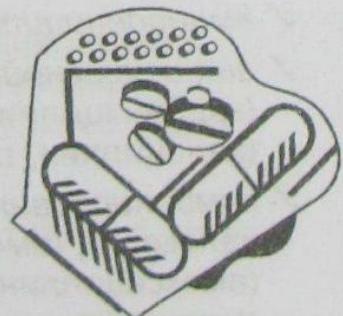
## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

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



## ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И КРИТЕРИИ РАЗЛИЧИЯ АНТИБИОТИКОВ

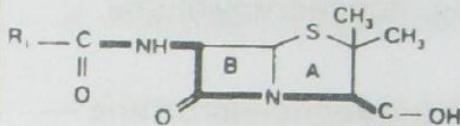
- Устойчивость к микроорганизмам, мутировавшим в процессе применения антибактериальных средств
- Широта спектра антибактериального действия
- Наименьшая токсичность для макроорганизма
- Пролонгирование действия
- Кислотоустойчивость
- При необходимости — проникновение через гематоэнцефалический барьер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



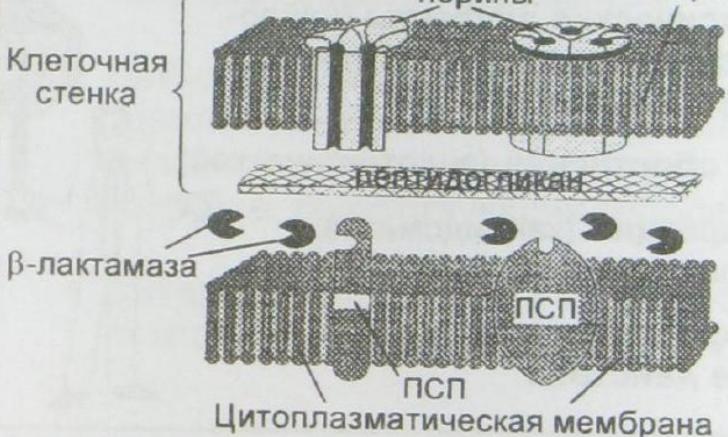
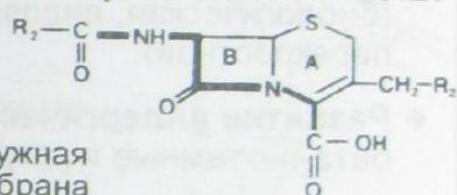


## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

### ПЕНИЦИЛЛИНЫ



### ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



**Бактерицидное:**  
необратимое  
ингибирирование  
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:**
  - ✓ изоксазолилпенициллины — оксациллин, клоксациллин, флюклоксациллин
  - ✓ 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

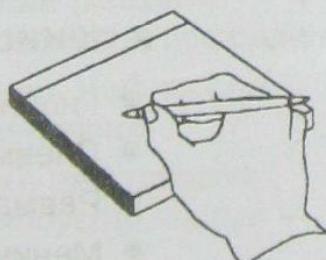
- **Всасывание:** парентерально и перорально (натощак или через 1 ч после еды!); биодоступность 30–50 %
- **Связь с белками:** различная (биосинтетические — до 80 %, оксациллин — 90 %, ампициллин — 20 %)
- **Распределение:** высокая концентрация в печени, легких, почках, репродуктивных органах, более 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 производящие 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> кокки (кроме энтерококков), некоторые Гр<sup>-</sup> бактерии. Не устойчивы к бета-лактамазам и не проникают через ГЭБ
- ◆ **2-е поколение** — как и в предыдущем поколении, но активность к Гр<sup>-</sup> флоре более выражена (+ эшерихии, гемофильная палочка). Стойки к цефалоспориназам Гр<sup>-</sup> микроорганизмов. Через ГЭБ проникает только цефуроксим
- ◆ **3-е поколение** — более активны к Гр<sup>-</sup> микрофлоре, чем к Гр<sup>+</sup> (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам Гр<sup>-</sup> бактерий и проникают в ЦНС
- ◆ **4-е поколение** — широкого спектра (Гр<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС



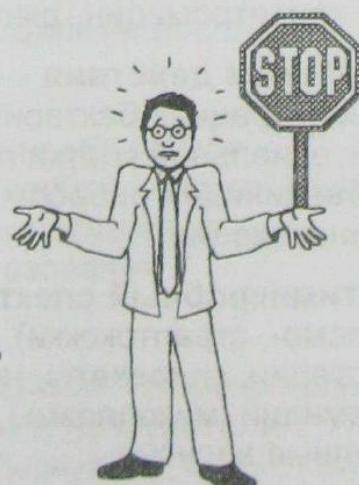
## ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- ◆ Инфекции, вызванные Гр<sup>+</sup> микрофлорой (1-е поколение) и Гр<sup>-</sup> 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 — Гр<sup>+</sup> 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, псевдомемброзный колит, местнораздражающее действие

### МОНОБАКТАМЫ — азtreонам

- Спектр действия — аэробная Гр<sup>-</sup> микрофлора
- Применяется как антибиотик резерва при инфекциях, вызванных Гр<sup>-</sup> штаммами, устойчивыми к цефалоспоринам, 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** — Гр<sup>+</sup> микрофлора (стафило-, пневмо-, стрептококки), возбудители коклюша и дифтерии, листерии, спирохеты, некоторые микобактерии, легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, амебы, анаэробы и крупные вирусы





## МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
<b>Антимикробный спектр</b>	Появление резистентных штаммов (стафилококки и др.)	Шире, более выражено к энтеробактериям, псевдомонадам, анаэробам, <i>Helicobacter</i>
<b>Фармако-кинетика</b>	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
<b>Нежелательные эффекты</b>	Аллергические реакции, гепатотоксичность, суперинфекция, диспептические проявления, фотодерматит, эмбриотоксичность	
<b>Резистентность</b>	Перекрестная в пределах группы	
Обладают противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью		



## 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 Гр- 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
<b>Антимикробный спектр</b>	Появление резистентных штаммов (микобактерии и др.)	Шире (+ стафило- и стрептококки, протеи, сальмонеллы, шигеллы, синегнойная палочка)
<b>Химиотерапевтический спектр</b>	Туберкулёз, туляремия, бруцеллёз, чума, лепра, эндокардит, перитонит	Кишечные и мочевых путей инфекции, перитонит, менингит, сепсис, пневмония, плеврит, эмпиема
<b>Фармакокинетика</b>	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

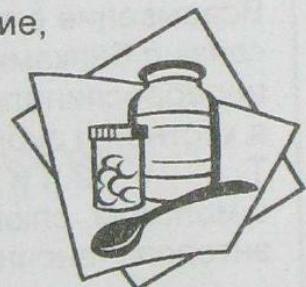
**Механизм действия** — бактерицидный; нарушают проницаемость клеточной стенки и транспортные механизмы, связываясь с мембраной клетки бактерий

**Антимикробный спектр** — Гр<sup>+</sup> микрофлора

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

**Нежелательные эффекты** — высокая нефротоксичность (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: Гр<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> 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, бруцеллозе, 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: Гр<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> микрофлора, риккетсии, спирохеты, крупные вирусы, бактероиды 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:** гризофульвин



### Противоопухолевые антибиотики

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

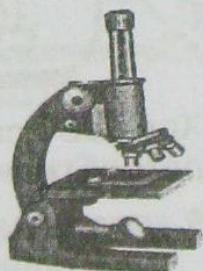
P. S. Характеристика противогрибковых антибиотиков приведена в теме 5 «Противотуберкулезные, противосифилитические ... противомикозные ... средства», противоопухолевых — в теме 26 «Средства, влияющие на лейкопоэз, свертывание крови»

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



**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ  
СУЛЬФАНИЛАМИДОВ**

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



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



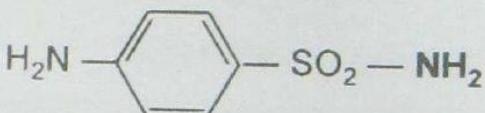
Г. Домагк



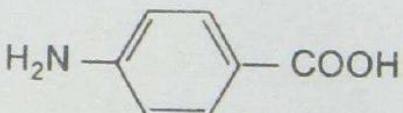
## ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

### *Производные сульфониловой кислоты*

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



сульфаниламид (стрептоцид)



параамиnobензойная кислота  
(ПАБК)

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

Большинство сульфаниламидов выпускается в виде натриевых солей



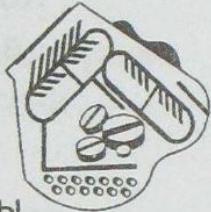
## КЛАССИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ◆ 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 (бактим, бисептол), сульфатон, лидаприм и др.
- ◆ Для местного применения — стрептоцид, сульфацил-натрий и другие натриевые соли



## ФАРМАКОКИНЕТИКА СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

- **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:** ацетилируются, 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

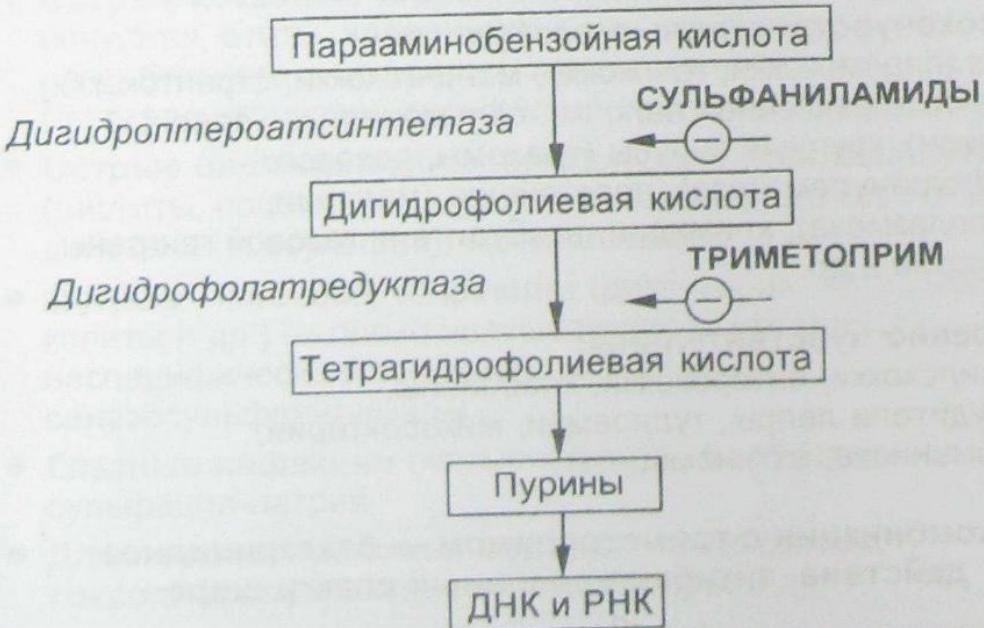


У детей и людей пожилого возраста  
фармакокинетика изменяется!



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

### 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

- ◆ Высокочувствительные возбудители: кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные (кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пацового лимфогранулематоза), простейшие (малярии, токсоплазмоза), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др.
- ◆ Умеренно чувствительны: стафилококки, энтерококки, клебсиэлы, 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, сульфогемоглобинемия, 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

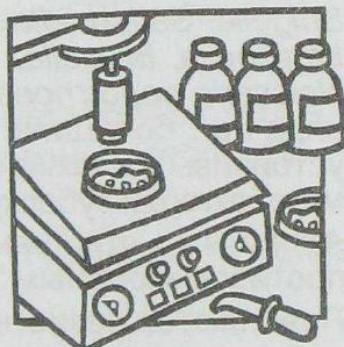
- **Рациональный выбор сульфаниламида с учетом анамнеза больного!** (принимал ли ранее, переносимость сульфаниламидов, болезни)
- **Раннее начало лечения**
- **Принцип ударной дозы!**
- **Интервал введения**
- **Длительность лечения — 6–8 дней**  
(при острых инфекциях и особенно у детей и пожилых)
- **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

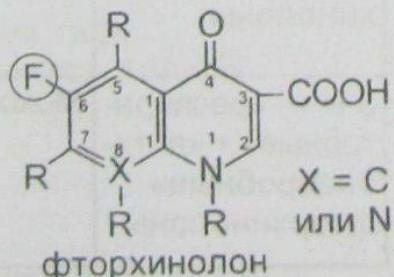
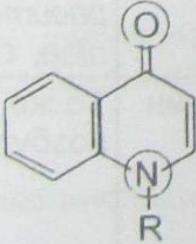
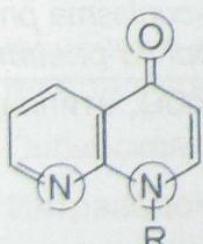
- Производные нафтиридина. **Хинолоны**  
(кислоты налидиксовая, оксолиниевая и др.).  
**Фторхинолоны** (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.)
- Производные имидазола: метронидазол, тинидазол
- Производные 8-оксихинолина:  
хлорхинальдол, нитроксолин,  
кислота оксолиновая и др.
- Производные нитрофурана: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



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### По химической структуре

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





## 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<sup>-</sup> бактерий (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Legionella*, *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa* и др.), ряда Гр<sup>+</sup>: большинство стафилококков (стрептококки более устойчивы), хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, 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
Нефтотори-рованные хинолоны	Налидиксовая кислота	В основном Гр <sup>-</sup> микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )
1-е — «грам-отрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Гр <sup>-</sup> микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydophila</i>
2-е — «респираторные» фторхинолоны	Левофлоксацин Спарфлоксацин	Гр <sup>-</sup> микрофлора, <i>S. aureus</i> + высокая активность <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila 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, трепор, судороги
- ✓ Аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек, фотосенсибилизация

#### Характерные для нефторированных хинолонов:

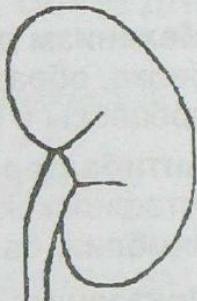
- ✓ Гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — гемолитическая анемия
- ✓ Печень: холестатическая желтуха, гепатит

## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Нежелательные эффекты

Характерные для фторхинолонов:

- ✓ Опорно-двигательный аппарат: артропатии, артрапатии, 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<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> 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,  
эмбриотокическое действие, судороги, аллергические реакции,  
гипертермия

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