

Дополнительная профессиональная программа  
повышения квалификации  
«Современные аспекты работы фармацевтов»

Раздел 4: Современные проблемы  
фармакологии и фармакогнозии

**Тема «Особенность  
фармацевтического действия  
антибиотиков»**

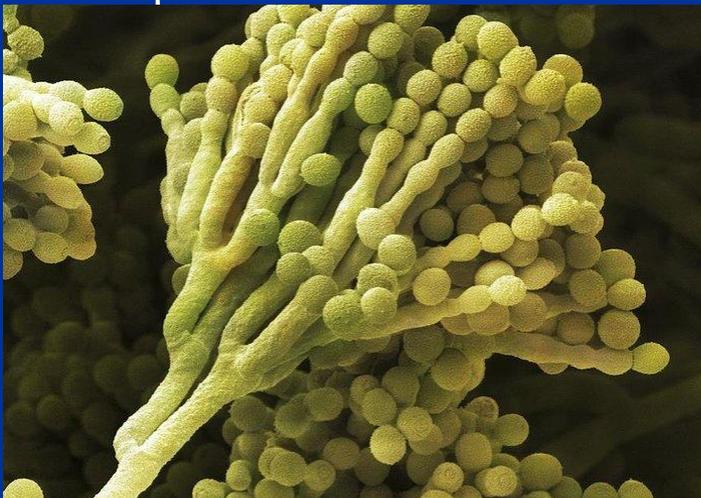
# Общие принципы



# Антимикробные средства

←  
Антибиотики

Средства природного  
(чаще – плесневые грибы)  
или  
полусинтетического  
происхождения



↘  
Синтетические средства

Продукты химического  
синтеза  
(сульфаниламиды, фторхинолоны,  
нитрофураны и др.)



# Методы антибиотикотерапии

- Этиотропная терапия – на основе определения чувствительности выделенного микроорганизма к конкретному антибиотику
- Эмпирическая – препаратами широкого спектра или комбинацией препаратов на основе примерного определения возможных возбудителей по внешним симптомам



# Показатели активности

- **Лекарства с концентрационно-зависимой активностью.** Активность представляющая концентрация препарата в сыворотке крови. Активность коррелирует с концентрацией препарата в сыворотке крови. Целью режима дозирования – достижение максимальной переносимой концентрации. Пример: аминогликозиды.
- **Лекарства с время-зависимой активностью.** Вещество поддерживается невысокой (3-4 МПК) концентрацией в сыворотке крови. Пример: пенициллины, цефалоспорины.
- **Лекарства с концентрационно-зависимой активностью.** Целью режима дозирования – достижение максимальной переносимой концентрации. Пример: аминогликозиды.
- **Лекарства с концентрационно-зависимой активностью.** Целью режима дозирования – достижение максимальной переносимой концентрации. Пример: аминогликозиды.

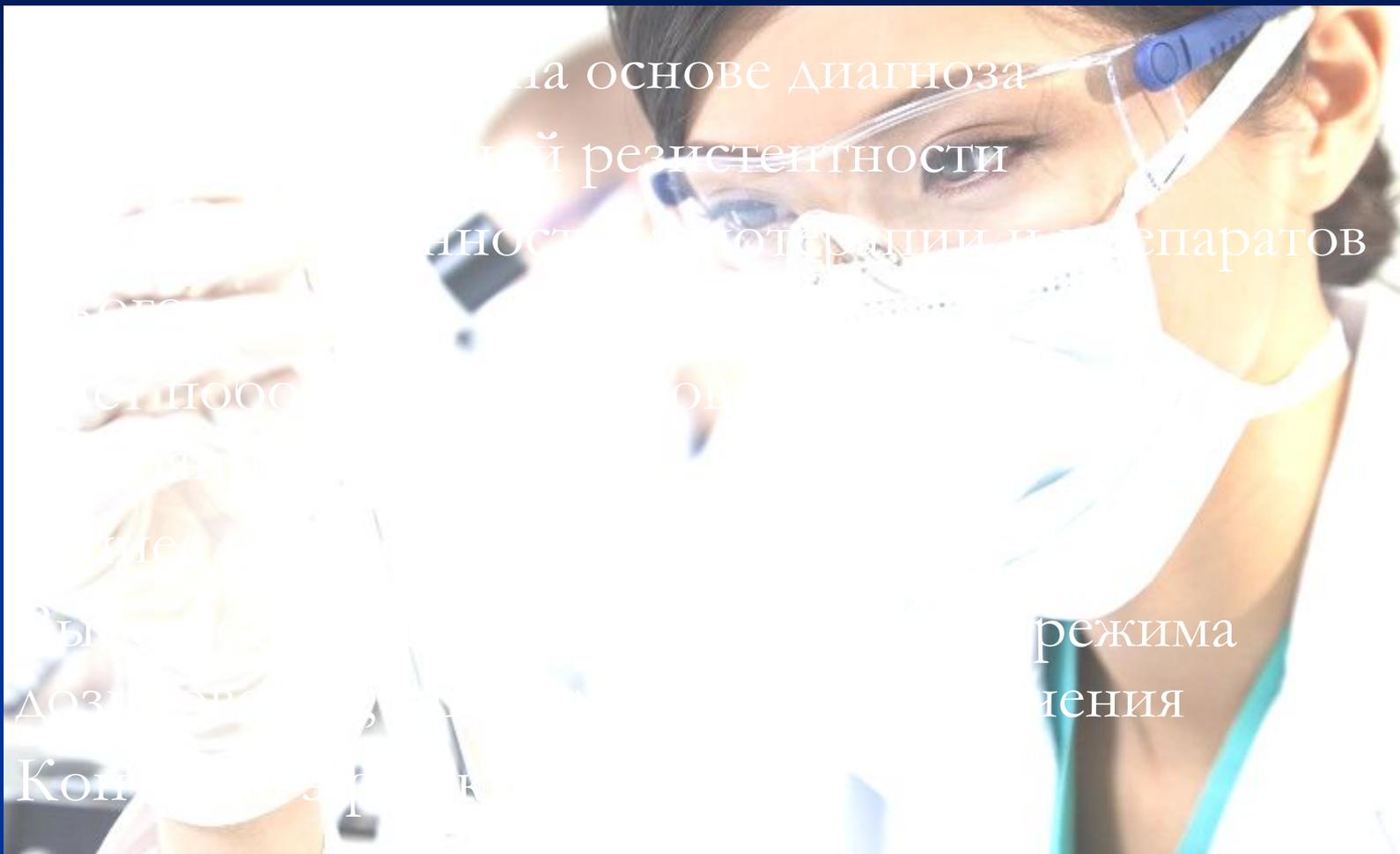
# Общие побочные эффекты



- **Аллергия.** Связана со сложной органической природой молекул антибиотиков
- **Влияние на нормальную микрофлору** (дисбактериоз, кандидоз, диарея) – побочный эффект антимикробного действия
- **Резистентность**

# Принципы терапии

- Выбор препарата на основе диагноза
- Учет лекарственной резистентности
- Выбор дозы, длительности терапии и препаратов
- Контроль эффективности лечения
- Оценка безопасности лечения
- Выбор режима приема
- Дозировка и длительность приема
- Контроль побочных эффектов



# Основные и резервные антибиотики

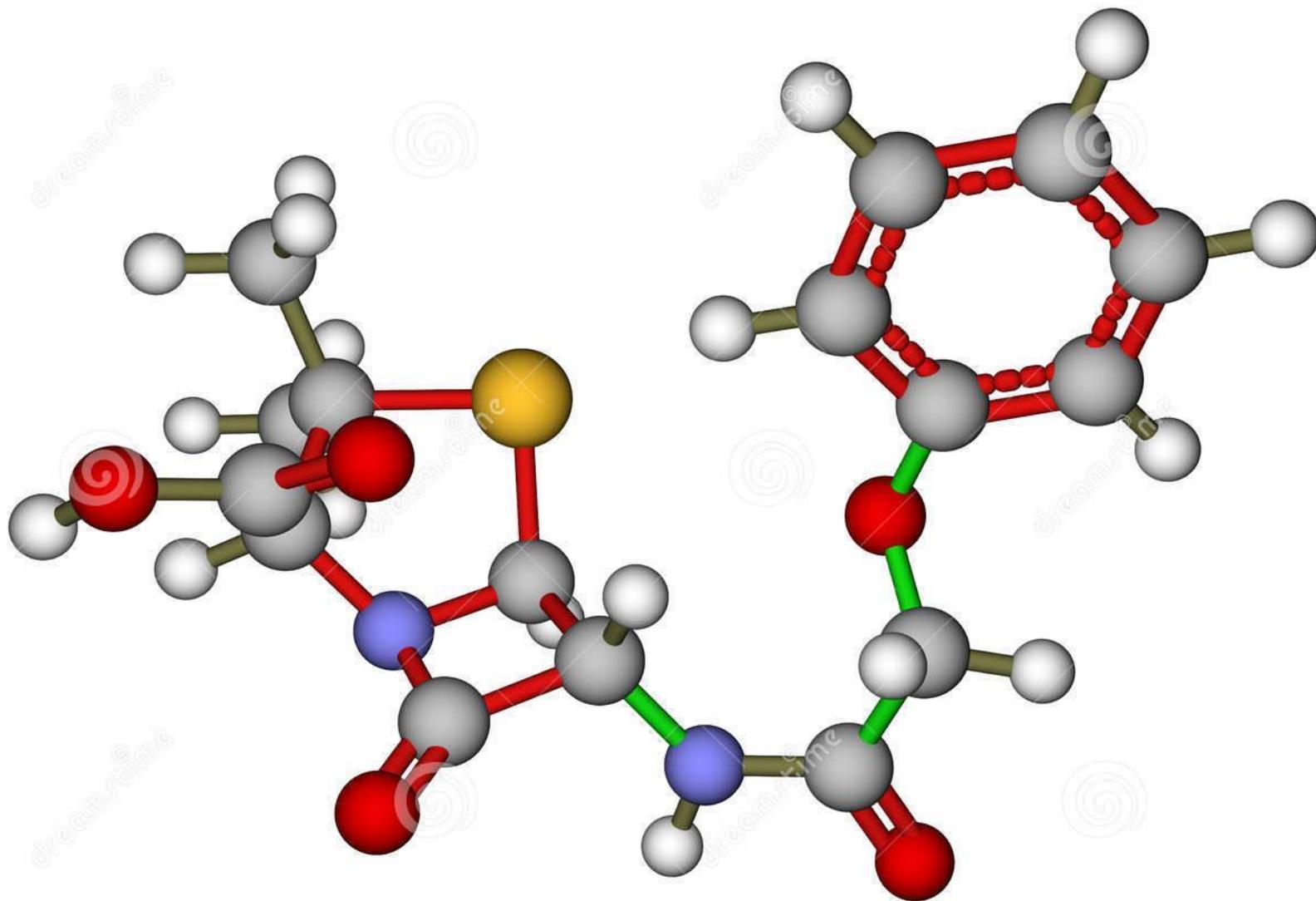
Антибиотики относят к резервным при:

- Узком спектре действия
- Высокой токсичности
- Высокой стоимости

Резервные антибиотики назначают:

- При резистентности к основным
- При непереносимости к основным
- При высокой чувствительности к данному конкретному антибиотику





# Бета-лактамы. Пенициллины

- Природные (преимущественно для парентерального введения):

- Непродолжительного действия (3-4 ч.): бензилпеницилина натриевая соль
- Продолжительного действия: бициллин-3 и -5
- Для энтерального введения: феноксиметилпеницилин



- Полусинтетические (парентерально и энтерально):

- Устойчивые к пенициллиназе: оксацилина натриевая соль
- Широкого спектра действия: ампициллин, амоксициллин
- Антисинегнойные (см. ниже)



# Спектр действия

Существуют пенициллины по спектру аналогичные ампициллину, но также активные в отношении синегнойной палочки, кишечной палочки и протей:

**карбенециллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин.**

Применяют при соответствующих инфекциях: пиелонефрите, пневмонии, септицемии, перитоните и др. Сейчас их эффективность снижена из-за вторичной резистентности.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН	ОКСАЦИЛЛИН	Стафилококки, продуцирующие пенициллиназу	АМПИЦИЛЛИН
		Стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу	
		Стрептококки	
		Пневмококки	
		Менингококки	
		Гонококки	
		Клостридии	
		Сибиреязвенная палочка	
		Коринебактерия дифтерии	
		Трепонема и боррелии	
Кишечная палочка			
Шигеллы			
Сальмонеллы			
Клебсиеллы			
<i>Proteus mirabilis</i>			

# Борьба с резистентностью

- Антибиотики, не чувствительные к пенициллиназе (оксациллин) и их комбинации (ампиокс – устар.)



- Комбинации с ингибиторами пенициллиназы:

- амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин и пр.);
- тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин);
- амоксициллин + сульбактам (трифамокс)
- ампициллин + сульбактам (амписид и др.)
- пиперациллин + тазобактам (тазоцин и др.)

# Токсичность

- В целом – низкая токсичность, большая терапевтическая широта
- В мозг и кости не проникают
- Аллергические реакции (у 1-10% больных)
- Дисбактериоз – при приёме внутрь
- Раздражающее действие: при приёме внутрь могут вызывать глоссит, стоматит, тошноту, диарею; при инъекциях – боль, инфильтраты, асептический некроз мышцы, флебит, тромбофлебит
- Нейротоксическое действие (бензилпенициллина натриевая соль) – при очень высоких дозах или почечной недостаточности
- Единичные случаи действия на сердце, печень (оксациллин)

# Лекарственное взаимодействие

- + Аминогликозиды – синергизм в отношении грамположительных кокков (кроме пневмококков). Физико-химическая несовместимость – не назначать в одном шприце
- + Сульфаниламиды – антагонизм



# Бета-лактамы. Цефалоспорины

## Цефалоспорины (классификация)

I Поколение

II Поколение

III Поколение

VI Поколение

### Парентеральные

**Цефазолин**

**Цефуросим**  
(Зинацеф)  
Цефамандол  
Цефокситин  
Цефотетан

**Цефотаксим**  
(Клафоран)  
Цефтриаксон  
(Роцифин)  
Цефтазидим  
(Фортум)  
Цефоперазон  
Цефоперазон/  
сульбактам  
(Сультеразон)

**Цефепин**  
(Максипим)  
Цефпиром  
(Кейтен)

### Пероральные

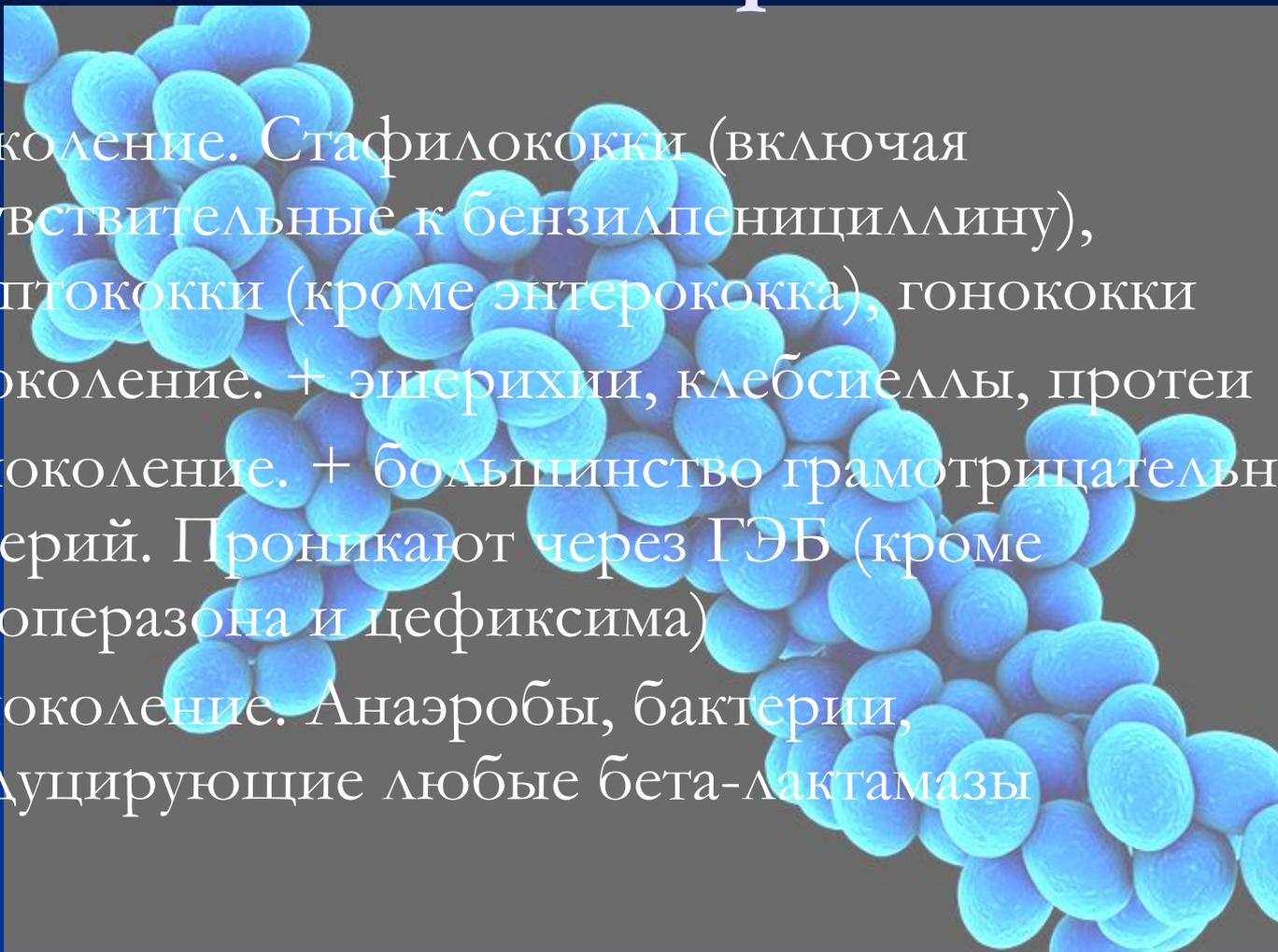
**Цефалексин**  
(Оспексин)  
**Цефадроксил**  
(Дурацеф)

**Цефаклор**  
Цефуросим  
аксетил  
(Зиннат)

Цефиксим  
Цефтибутен  
(Цедекс)

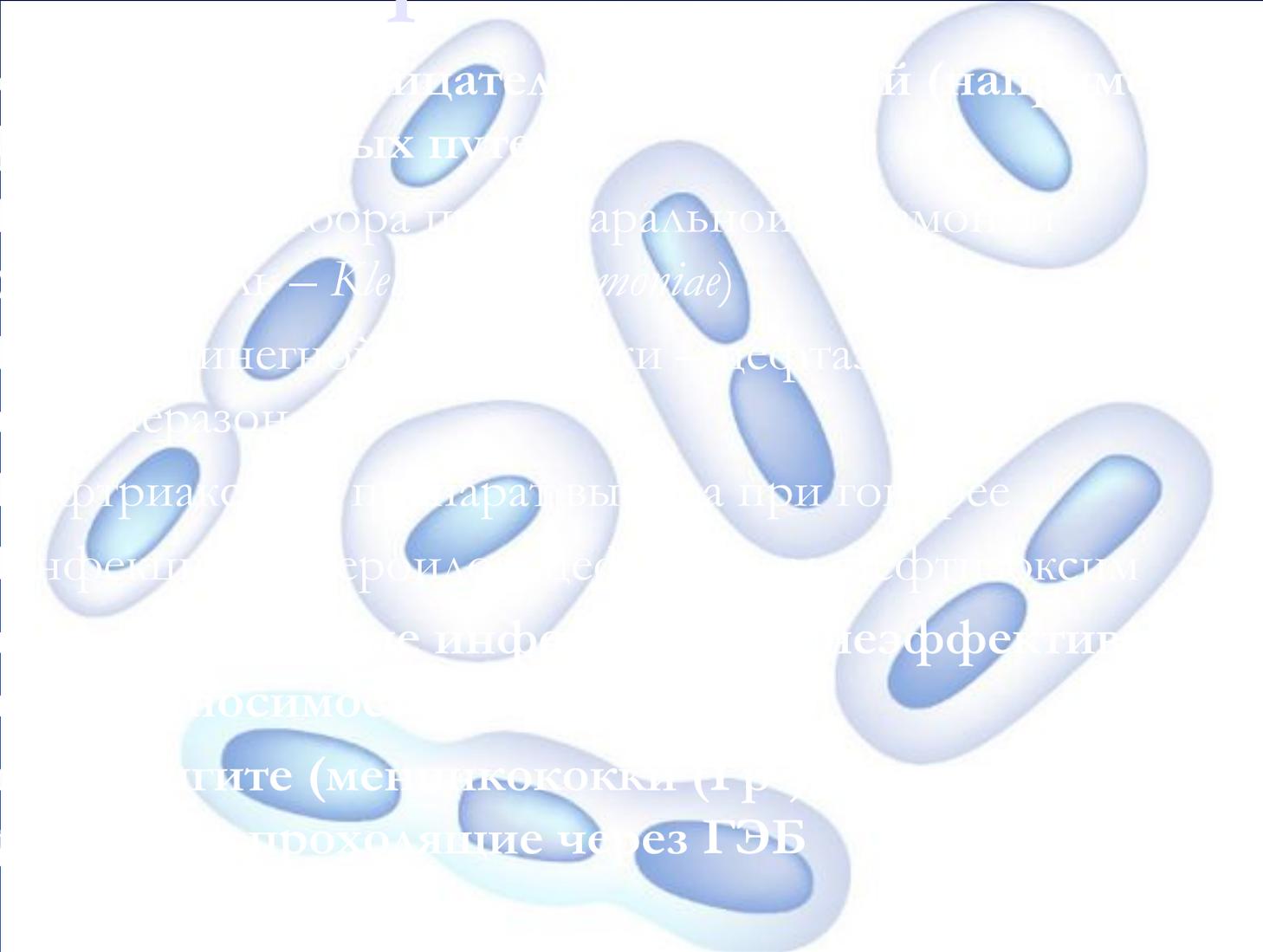
# Основной спектр действия

- I поколение. Стафилококки (включая нечувствительные к бензилпеницилину), стрептококки (кроме энтерококка), гонококки
- II поколение. + эшерихии, клебсиеллы, протеи
- III поколение. + большинство грамотрицательных бактерий. Проникают через ГЭБ (кроме цефоперазона и цефиксима)
- IV поколение. Анаэробы, бактерии, продуцирующие любые бета-лактамазы



# Применение

- Инфекция – индикатор наличия ГЭБ (наличие инновационных путей)
  - Лечение – комбинация пенициллина с ампицилином (Синтектин – *Klebsiella pneumoniae*)
  - Лечение – минегнон (Ампицилин – цефотазим) + цефтриаксон
  - Лечение – цефтриаксон + пенициллин (на пригот. свеж.)
  - Лечение – цефтриаксон + цефепим (цефтриаксон + цефепим)
- Грамотрицательные инфекции – неэффективны
- Препараты – носимос (Гр+)
- Препараты – гитте (менингококки (Гр+))
- препараты – проходящие через ГЭБ



)))

# Токсичность, взаимодействие

- Аллергические реакции (в т.ч. перекрёстные с пенициллинами)
- Местное раздражающее действие (цефалотин)
- Дисбактериоз, диспепсия (при приёме)
- Поражение почек (цефалоридин, цефалоридин)
- Редко: лейкопения, гипопротромбинемия
- + Сульбактам: ↑ эффективности (сульперазон и др.)



# Бета-лактамы. Карбапенемы

- Имипенем + циластатин (тиенам, цила, циласпен и др.)



- Меропенем



- Дорипенем (дорипрекс)



- Эртапенем (инванз)



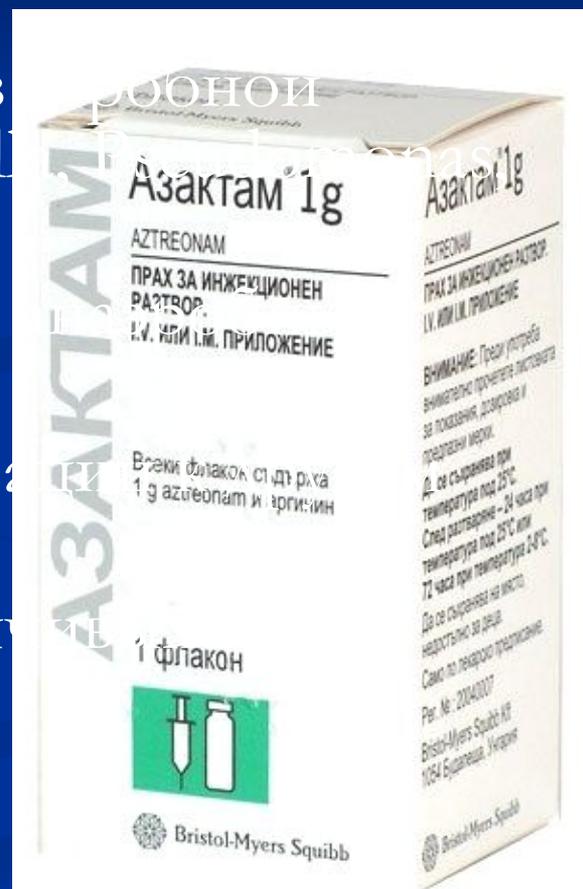
# Характеристика

- Активны в отношении большинства клинически значимых бактерий. Применяются при тяжёлых инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами или смешанной флорой
- Введение – парентерально
- Выводится почками => с осторожностью при нарушении функций почек
- Побочное действие: головная боль, аллергия, дисбактериоз, диспепсия, местно раздражающее действие
- Антагонизм с др. антибиотиками



# Бета-лактамы. Монобактамы

- Единственный представитель – азтреонам (азактам, азнам, азтреабол)
- Стабилен к большинству  $\beta$ -лактамаз грамотрицательной флоры (*Klebsiella*, *Serratia* и др.)
- Чувствителен к  $\beta$ -лактамазам Gr<sup>+</sup> и бактерий
- Не вызывает перекрёстной аллергии с  $\beta$ -лактамам
- Применяется при инфекциях, устойчивых к аминогликозидам, пенициллинам и цефалоспорином



# АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин
- II поколение: гентамицин
- III поколение: тобрамицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин
- IV поколение: изепамицин



# Преимущества

- Высокая эффективность (в т.ч. при лечении опасных инфекций, таких как туберкулез, чума (с антибиотиками))
- Быстрое достижение терапевтического эффекта (с момента начала применения)
- Низкая вероятность развития побочных эффектов
- Отсутствие болезненности при введении
- Синергия с другими препаратами



# Недостатки

- Плохая всасываемость => назначают преимущественно парентерально (кроме кишечных инфекций) и местно
- Плохо проникает в секрет, спинномозговую жидкость
- Высокая токсичность



# Спектр действия

- I поколение: активны против возбудителей туберкулёза, туляремии, чумы и ряда др. бактерий
- Гентамицин – более широкий спектр. Наибольшее значение имеет активность против синегнойной палочки, протей, кишечной палочки и стафилококков, устойчивых к пенициллину

# Спектр действия

- III поколение: спектр сходен с таковым у гентамицина. Активнее последнего против синегнойной палочки, протей, клебсиелл, энтеробактера, псевдомонады
- Изепамицин: дополнительно активен против цитробактера, аэромонад, нокардий

# Основные показания

Стрептомицин => туберкулёз

Гентамицин => инфекции мочевыводящих путей, сепсис, раневая инфекция, ожоги

Амикацин => тяжёлые (в т.ч. внутрибольничные) инфекции, вызванные грамотрицательной полирезистентной флорой



# Токсичность

- Отоототоксичность. При длительной терапии или при высоких дозах также у лиц с изначальными нарушениями слуха
- Почечная токсичность. Преимущественно у лиц с нарушениями основных функций почек
- Нейротоксичность. У лиц с неврологическими нарушениями и патологией почек
- Кардиотоксичность. Особенно характерны нарушения ритма

Из-за высокой токсичности применяют, главным образом, при тяжёлых системных инфекциях, а также в офтальмологии. Требуется строгое соблюдение назначения и врачебный контроль



# Макролиды и азакиды

Основные представители:

- Эритромицин
- Кларитромицин (клаксид, фро
- Рокситромицин (рулид)
- Азитромицин (сумамед, хемомицин, зи-фактор и др.)
- Спирамицин (ровамицин)
- Джозамицин (вильпрафен)
- Мидекамицин (макропен)



# Основные свойства

- Активность в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей
- Высокие концентрации в тканях (в 40 раз выше, чем в крови)
- Низкая токсичность
- Отсутствие перекрёстной аллергии с  $\beta$ -лактамами
- Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства



# Основные показания

- Инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит, ринофарингит)
- Внебольничная пневмония, обострение хронической (кларитро- и макролидомидин), дифтерия, коклюш
- Инфекции кожи и мягких тканей, ородентальные инфекции
- Инфекции внутриклеточными патогенами (хламидии, микоплазмы, легочная пневмония)
- Бронхитикация *Helicobacter pylori* / кларитромицин

# Токсичность и взаимодействие

Один из наименее токсичных макролидных антибиотиков. Возможны:

- Расстройство ЖКТ (преимущественно при введении эритро-, кларитро- и рокситромицинов)
  - Тромбофлебит (вводить максимально разведёнными путём медленной инфузии)
- Эритро-, кларитро- и рокситромицины замедляют печёночный метаболизм ЛС



# Тетрациклины

- Тетрациклин
- Окситетрациклин
- Доксициклин (вибрамицин, юнидокс)
- Метациклин (рондомицин)
- Миноциклин (минолексин)



# Спектр действия

- Ковалентин (Гр + и Гр)
  - Возбудители бактериальной дизентерии, брюшного тифа
  - Спиросеты
  - Возбудители острых плазмозных дисэнтерий (шума, тулярия, холера, дизентерия)
  - Риккетсии мидии
- В настоящее время широко распространены резистентность
- Применяются против патогенных микробов, паразитов, личинок или нечувствительных к ним личинок



# Побочные действия

- Аллергия (реже, чем у пенициллинов и цефалоспоринов)
- Раздражающее действие (диспепсия, стоматит и т.д., болезненность в месте инъекции, тромбофлебит)
- Дисбактериоз
- Определённая гепатотоксичность
- Нарушение образования костной ткани => с осторожностью беременным и детям
- Антианаболическое действие, выведение воды, натрия, аминокислот и др. соединений



# Хлорамфеникол (левомицетин)

- Выраженная гематотоксичность
- Широко распространённая вторичная резистентность
- Из-за указанных причин – антибиотик резерва. Кратковременное назначение,

контроль

- Основное действие – бактериостатическое. Применяется при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями: сальмонеллез, дизентерия, риккетсиозы



# Полимиксины

- В России сегодня применяют полимиксин В
- В США полимиксин В применяется из-за устойчивости и нефротоксичности
- Раньше полимиксины назначали при кишечной инфекции (синегнойная палочка, *E. coli*, *S. aureus* и др.). Сейчас только местно
- Широко применяются в комбинациях с другими антибиотиками: антиаминогликозидами (аминогликозиды), антипенициллиновыми ср-вами и НПВС (поллидекс, макситрол и др.)
- Сходен с ванкомицином — антибиотик резерва при инфекциях грамположительных аэробных бактерий



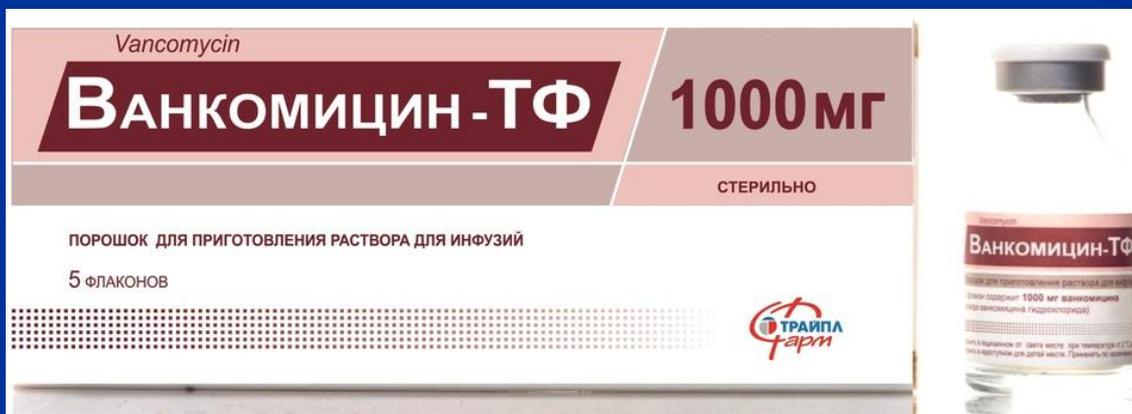
# Линкозамиды

- Линкомицин и клиндамицин (далацин)
- Эффективны против Gr+ организмов: стафилококков (в т.ч. резистентных к др. антибиотикам), стрепто- и пневмококков, палочек дифтерии, микоплазм, некоторых анаэробов (в т.ч. возбудителей столбняка и гангрены)
- Применяются внутрь, в/м, в/в, наружно, интравагинально
- Наиболее опасное побочное действие – псевдомембранозный колит (клиндамицин)



# Гликопептиды

- Ванкомицин (эдицин)
- Далбаванцин (ксидалба)
- Капреомицин (лайкоцин)
- Тейкопланин (таргоцид)
- Телаванцин (вибатив)



# Характеристика ванкомицина

- Эффективен в отношении Gr<sup>+</sup> кокков (в т.ч. пенициллинрезистентных стафилококков), клостридий, коринебактерий
- Назначают внутрь и в/в. Из ЖКТ всасывается ПЛОХО
- Применяют при энтероколитах и инфекциях, вызванных Gr<sup>+</sup> кокками, устойчивыми к пенициллинам

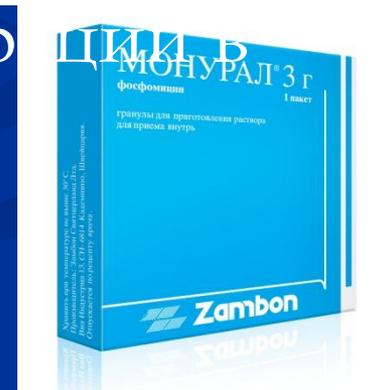


нефротоксичность, флебиты)



# Другие антибиотики

- Фузидовая (фузидиевая) кислота – препарат выбора при стафилококковых инфекциях, резистентных к пеницилинам, особенно при остеомиелите
- Рифампицин – противотуберкулезный препарат (в комбинации с др. средствами)
- Фосфомицин (монурал). Особенности сохранения терапевтической концентрации в моче 3 суток. При цистите



- Мупироцин (бактробан, бондерм, супироцин) – наочно и интраназально при стафилококковых и стрептококковых инфекциях
- Фюзафюнжин (биопарокс) – противомикробное и противовоспалительное действие. Местно при инфекциях носоглотки и дыхательных путей. Эффективность не доказана

