

Дополнительная профессиональная программа
повышения квалификации
«Современные аспекты работы фармацевтов»

Раздел 4: Современные проблемы
фармакологии и фармакогнозии

**Тема «Особенность
фармацевтического действия
антибиотиков»**

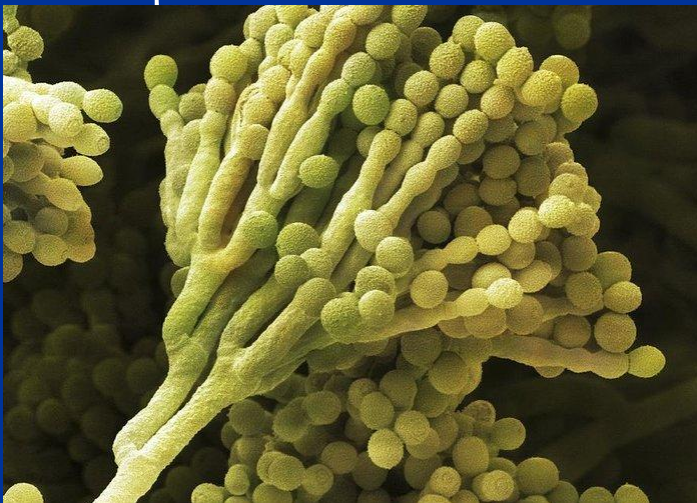
Общие принципы



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.

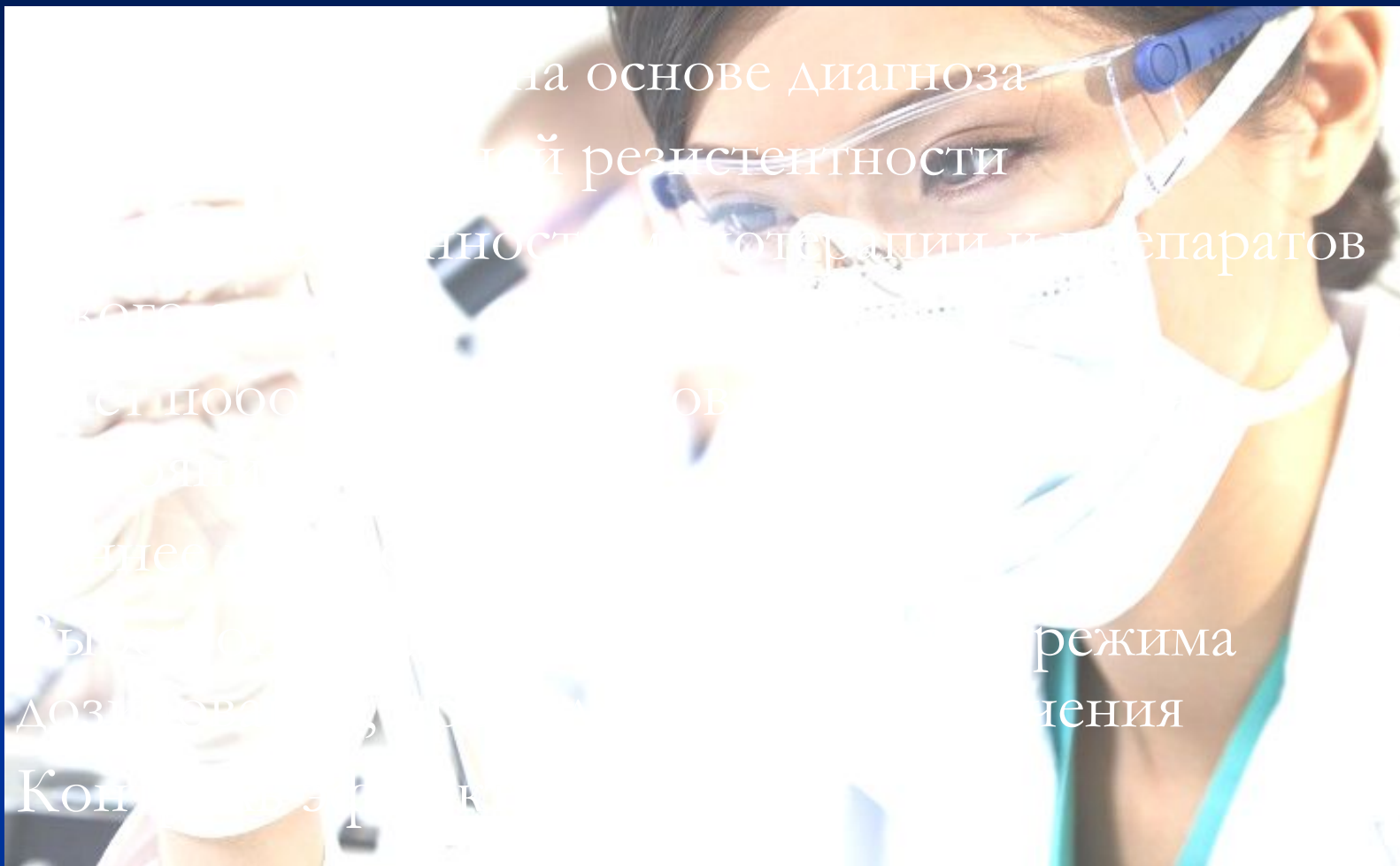
Общие побочные эффекты



- 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
- Наличие антирезистентности
- Эффективность терапии и препаратов
- Стоимость препарата
- Наличие побочных эффектов
- Быстрота наступления эффекта
- Дозировка и режим применения
- Концентрация в крови



Основные и резервные антибиотики

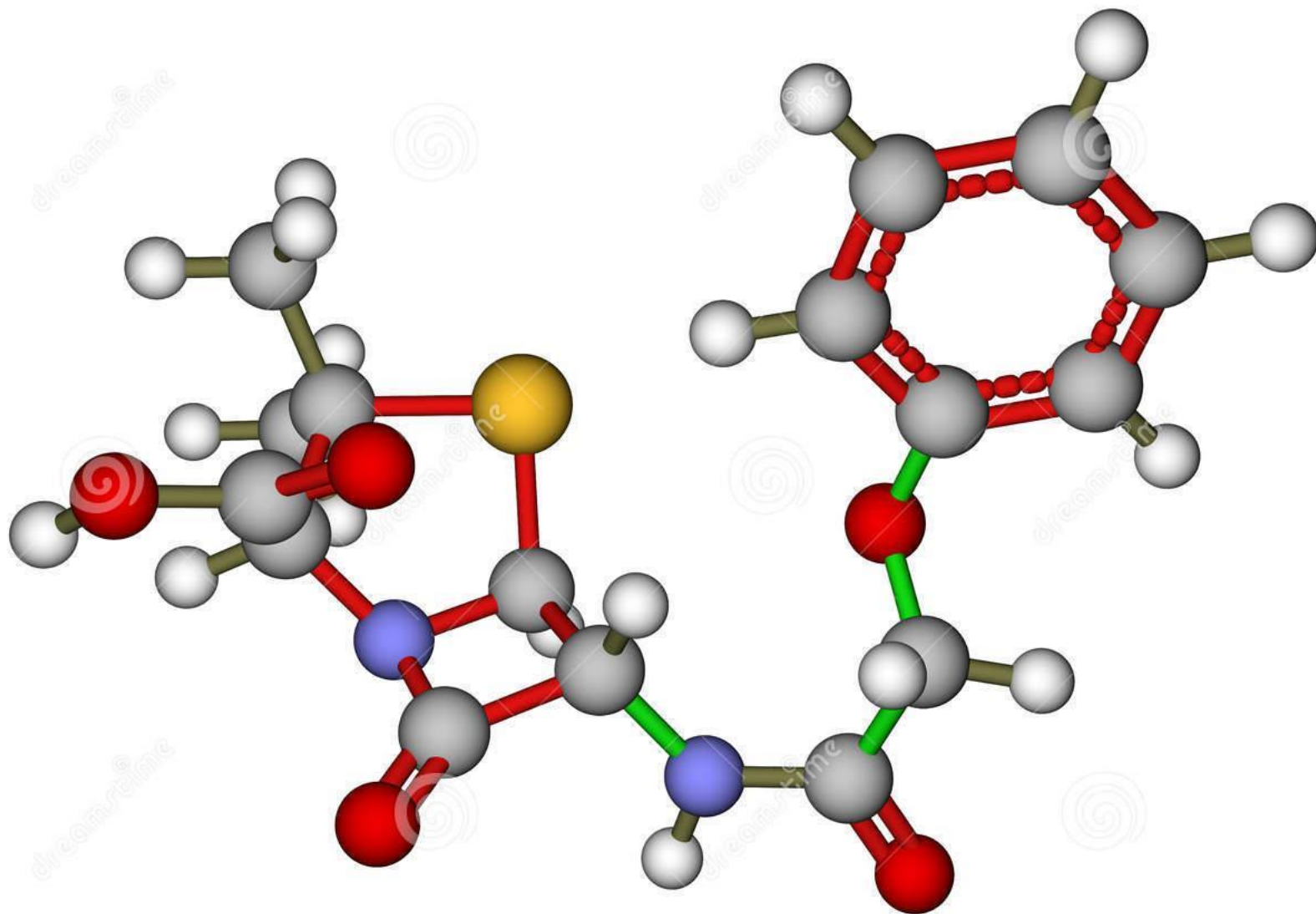
Антибиотики относят к резервным при:

- 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:

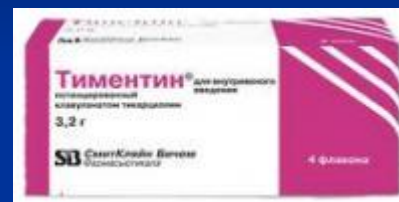
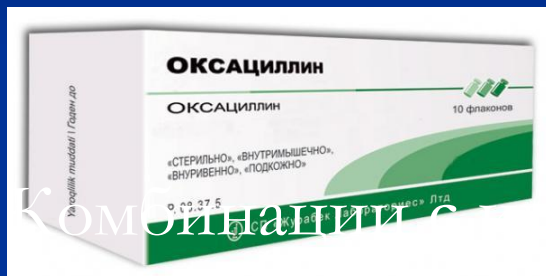
карбенециллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин.

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
(Максим)
Цефпиром
(Кейтен)

Пероральные

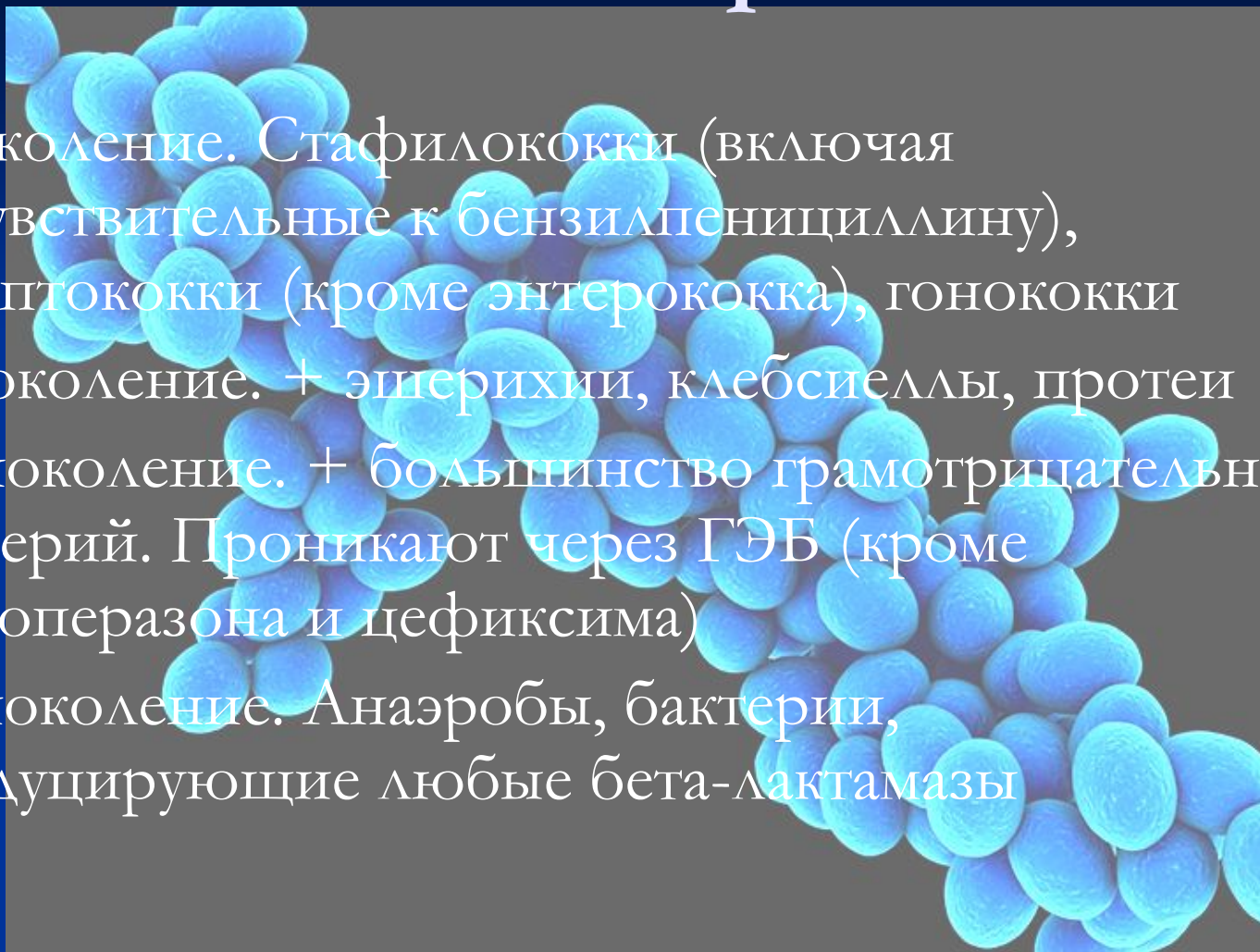
Цефалексин
(Оспексин)
Цефадроксил
(Дурацеф)

Цефаклор
Цефуросим
аксетил
(Зиннат)

Цефиксим
Цефтибутен
(Цедекс)

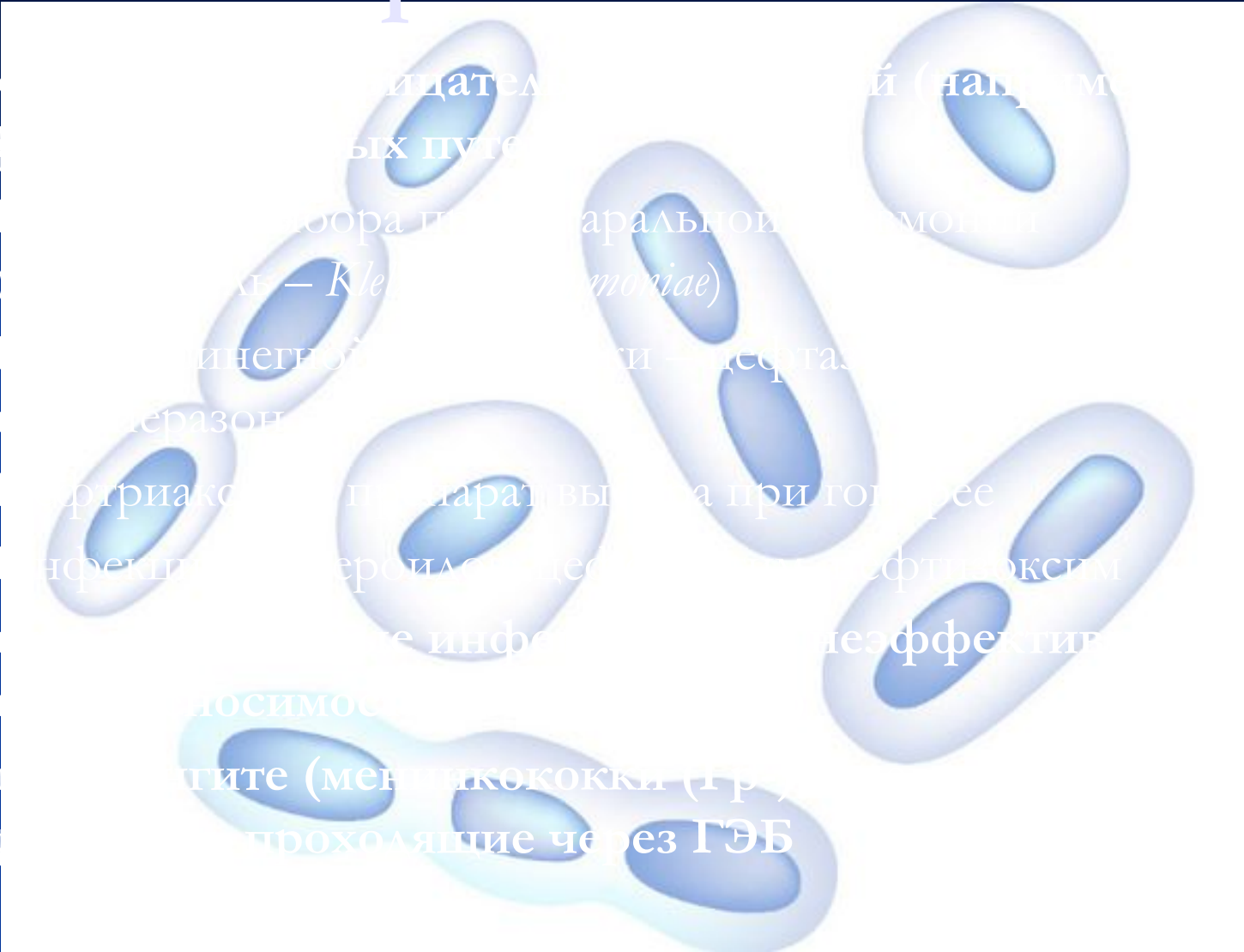
Основной спектр действия

- I поколение. Стафилококки (включая нечувствительные к бензилпенициллину), 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)
 - Листериоз – возбудитель паратуберкулезной инфекции (Сальмонелла – *Klebsiella pneumoniae*)
 - Листериоз – возбудитель инфекции – десортизация (десортизация)
 - Листериоз – возбудитель инфекции – десортизация (десортизация)
 - Листериоз – возбудитель инфекции – десортизация (десортизация)
 - Листериоз – возбудитель инфекции – десортизация (десортизация)
 - Листериоз – возбудитель инфекции – десортизация (десортизация)
- Грамотрицательные бактерии – инфекция – неэффективна или неэффективна
- Препараты (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)



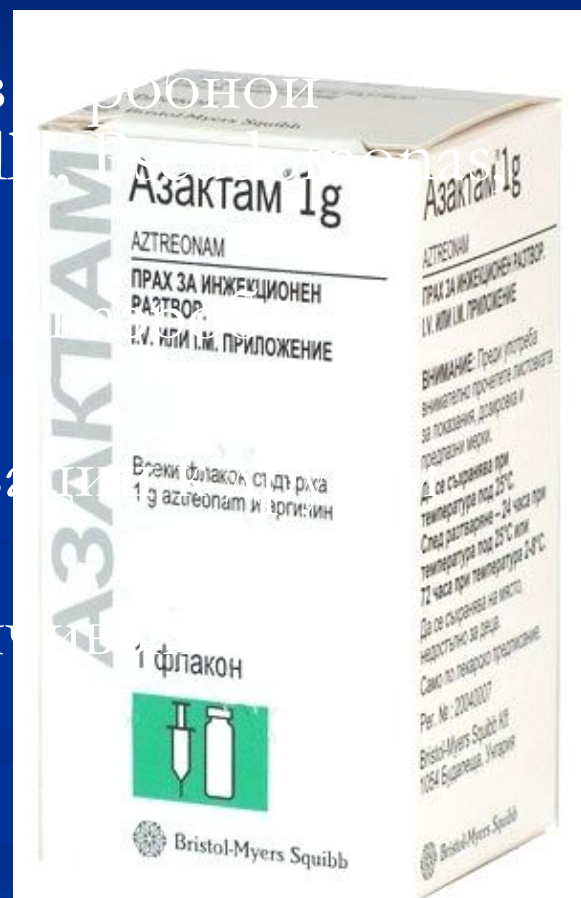
Характеристика

- 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 β -лактамаз грамотрицательной флоры (*Klebsiella*, *Serratia* и др.)
- Чувствителен к β -лактамазам Gr⁺ и бактерий
- Не вызывает перекрёстной аллергии с β -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 (лептоменингами))
- Быстрое наступление клинического эффекта (начало действия в течение 1-2 часов)
- Низкая вероятность побочных эффектов
- Отсутствие болезненности при введении
- Синергия с другими антибиотиками



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

Взаимодействие

- Формирование синергизма (взаимовыгодное взаимодействие) с другими препаратами (вспадант в комбинации с: гентамины, цефалоспорины, аминогликозиды, метронидазол, пенициллин, тетрациклин, рифамины, нитрофураны, фторхинолоны, ванкомицин, линкозамиды)
- Несовместимость (перевод в 2-4 нед.) с другими препаратами (рифамины, тетрациклин, аминогликозиды, метронидазол, фторхинолоны, ванкомицин, линкозамиды)
- Миорелаксанты, сер-ва для глюкоза, опиоиды, $MgSO_4$, полимиксин (парентерально) усиливают угнетение дыхания
- Сочетание (одновременное или последовательное) с другими антибиотиками (аминогликозидов) ослабляет их антибактериальное действие, усиливает токсическое

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 β -лактамами
- Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства



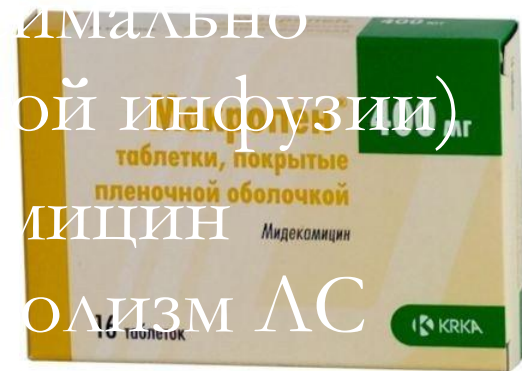
Основные показания

- 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

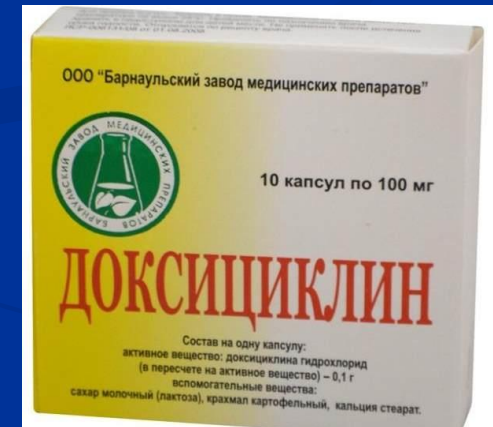
Один из наименее токсичных макролидных антибиотиков. Возможны:

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



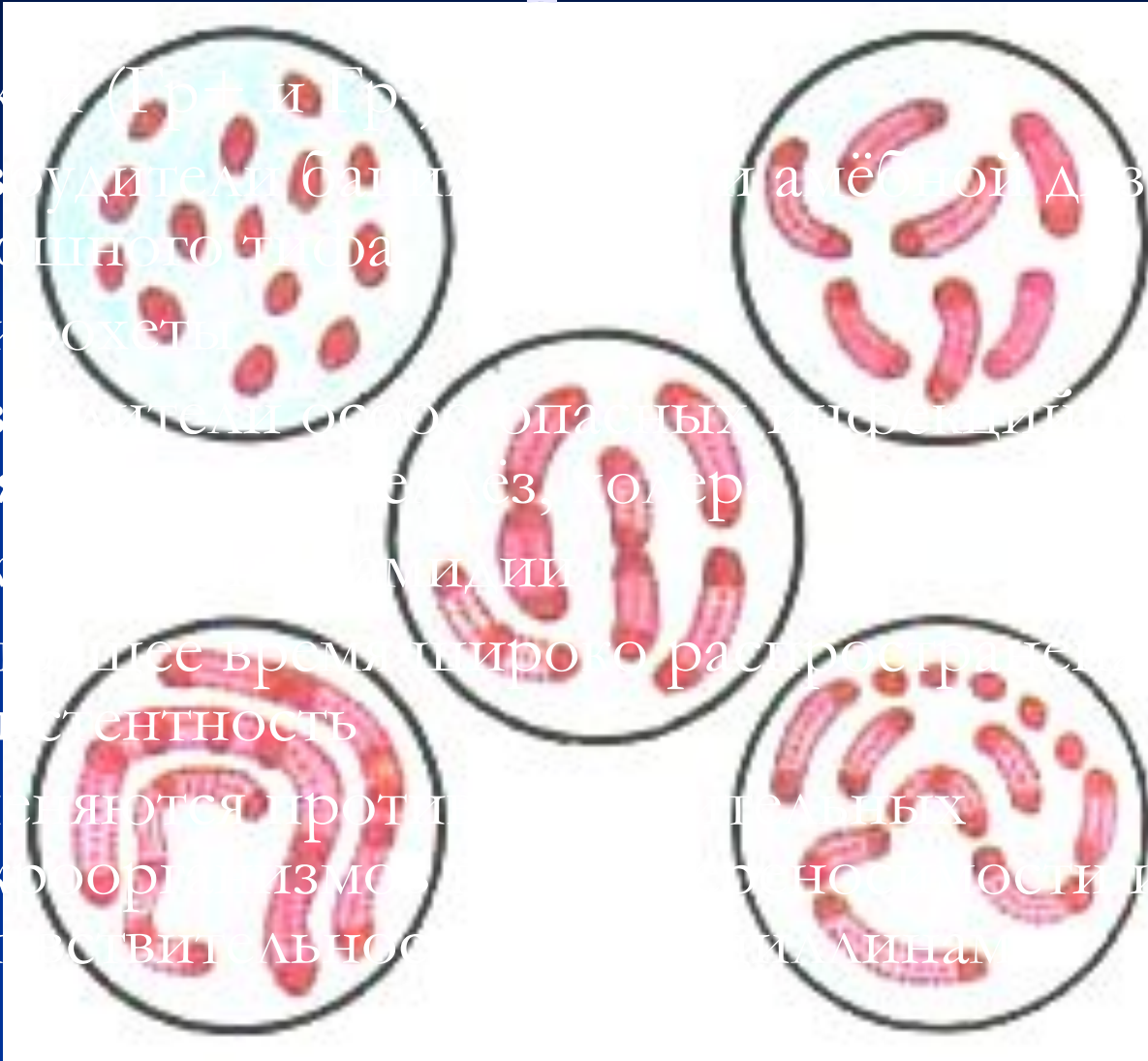
Тетрациклины

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



Спектр действия

- Ковалентин (Гр + и Гр)
 - Возбудители бактериальной дизентерии, брюшного тифа
 - Спириллы
 - Возбудители острых плазмозных дисэнтерий (шума, тулярия, холера, дизентерия)
 - Риккетсии мидии
- В настоящее время широко распространены резистентность
- Применяются против патогенных грамотрицательных микроорганизмов, чувствительности или нечувствительности к пенициллинам



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
- Сальмонеллез, дизентерия, риккетсиозы



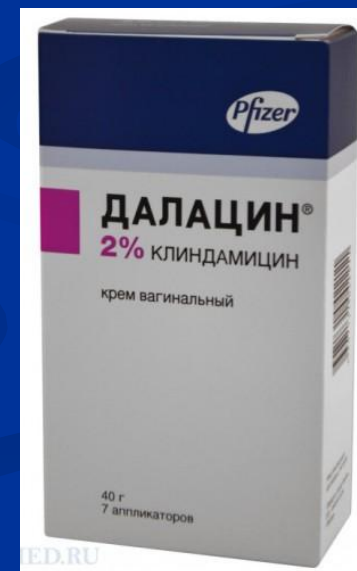
Полимиксины

- В России сегодня применяют полимиксин В
- Вследствие его широкого применения несутся из-за его токсичности 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 и НПВС (поллидекс, макситрол и др.)
- Сходен с полимиксином А (ин) — антибиотик резерва при инфекциях грамположительных аэробных бактерий



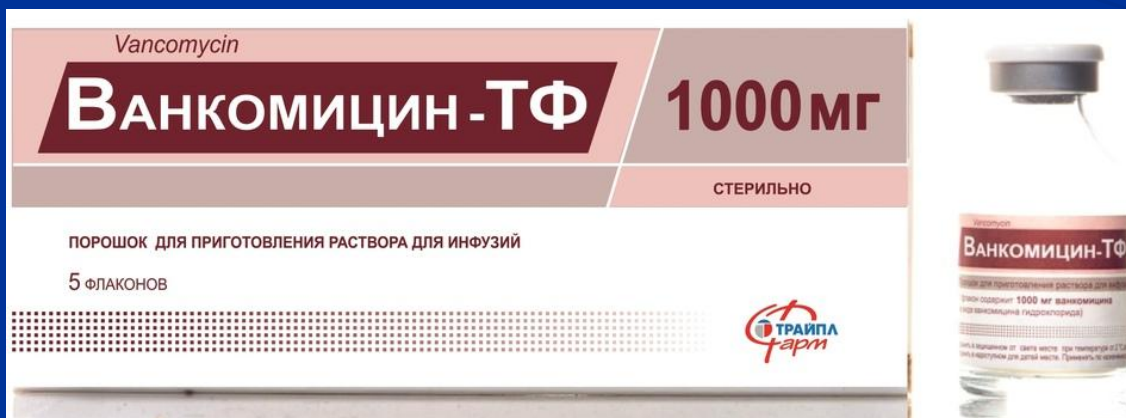
Линкозамиды

- Линкомицин и клиндамицин (далацин)
- Эффективны против Гр⁺ 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)



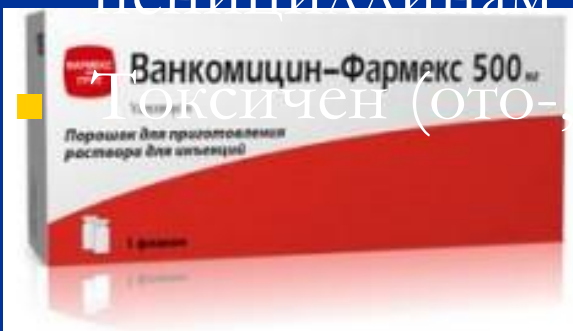
Гликопептиды

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



Характеристика ванкомицина

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



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. ср-вами)
- Фосфомицин (монурал). Особенности: сохранение 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

