

АНТИБИОТИКИ

Антимикробные препараты - ЛС,
избирательно угнетающие
жизнедеятельность бактерий, вирусов,
грибов, простейших.

Антибиотики (АБ) — это вещества,
избирательно угнетающие
жизнедеятельность микроорганизмов, т.е.
они активны только в отношении тех или
иных бактерий, но сохраняют жизнеспособ
ность клеток организма человека.

Особенности антибиотиков

1. Мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.
2. Активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности).

Условия действия антибиотиков

- 1) Биологически важная для жизнедеятельности бактерий система должна реагировать на воздействие низких концентраций препарата через определенную точку приложения (наличие «мишени»)
- 2) Антибиотик должен обладать способностью проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения;
- 3) Антибиотик не должен инактивироваться раньше, чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерии.

Классификация:

1. По происхождению: природные (бензилпенициллин), полусинтетические (продукты модификации природных антибиотиков – амоксициклин) и синтетические (сульфаниламиды, нитрофураны и т. д.).
2. В зависимости от широты антимикробной активности: узкого и широкого спектра действия.
3. Подразделяются на отдельные группы и классы, что важно для понимания общности механизмов действия, характера побочных эффектов и т.д. Бета-лактамы АБ: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы; макролиды; гликопептиды; полимексины; сульфаниламиды; нитрофураны; производные 8-оксихинолина; аминогликозиды; тетрациклины и др.
4. По типу действия: вызывающие гибель микроорганизма (бактерицидное действие) и тормозящие его рост и размножение (бактериостатическое действие).

Принципы рационального назначения антибиотиков:

Компонента «больной»

1. Материал для микробиологической диагностики следует брать до начала лечения.
2. Учет факторов - возраст, переносимость до начала эмпирической терапии

Компонента «микроорганизм»

3. Учет факторов - чувствительность, резистентность, устойчивость, выживаемость

Компонента «врач»

4. Необходимо иметь современную и объективную информацию о препаратах
5. Комплаентность с больным, контроль выполнения назначений

Общие принципы

6. Максимальные дозы до полного преодоления болезни; предпочтительный способ введения препаратов — парентеральный. Местное и ингаляционное применение антибактериальных препаратов должно быть сведено до минимума.
7. Периодическая замена препаратов недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).
8. Проведение программы циклической замены антибактериального препарата.
9. Комбинированное использование препаратов, к которым развивается устойчивость.
10. Не следует заменять один антибактериальный препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.

Выделяют четыре основных механизма резистентности антибиотиков:

- изменение конформации внутриклеточной мишени для данного антибиотика. Антимикробный агент проникает в клетку, но его мишень его не «связывает» и подавления метаболизма не происходит;
- уменьшение проницаемости оболочки микробной клетки для антибиотика. Антибиотик хотя и проникает в клетку, но в незначительных количествах;
- появление в оболочке клетки системы активного «выброса», проникающего в клетку антибиотика, вследствие чего его внутриклеточная концентрация не может оказываться высокой;
- ферментативная инактивация антибиотика защитными ферментами. Последний тип защиты микробной клетки для нее наиболее эффективен и является очень частой причиной неудач антибиотикотерапии. Ферментативной инактивации подвергаются все важнейшие группы антибиотиков: пенициллины и цефалоспорины, аминогликозиды, эритромицин, а также некоторые другие антибиотики.

Фармакодинамика антимикробного препарата – спектр активности и степень его активности в отношении того или иного вида м/о. Количественное выражение этой активности – **минимальная подавляющая концентрация (МПК)**: чем она меньше, тем более активен препарат.

В последние годы понятие фармакодинамики антимикробного препарата включает также взаимоотношение между концентрацией препарата в организме и его антимикробной активностью, а также между длительностью поддержания концентрации в организме и активностью. Выделяют 2 группы антимикробных препаратов – с концентрационнозависимой активностью и времязависимой активностью. У препаратов 1-ой группы (аминогликозидов, фторхинолонов) бактерицидная активность коррелирует с конц. антибиотика в сыворотке крови. Цель – достижение максимальной переносимости конц. препарата в крови.

Для препаратов 2-ой группы (пенициллины, цефалоспорины) важное значение имеет длительное поддержание небольшой концентрации в крови (3-4 раза выше МПК). При повышении концентрации эффективность терапии не возрастает.

Минимальная подавляющая концентрация — минимальная концентрация антибиотика в питательной среде, при которой отсутствуют признаки размножения выделенного штамма. Характеризует степень чувствительности возбудителя к антибиотику: чем ниже МПК, тем выше чувствительность. Для получения лечебного эффекта концентрация антибиотика в крови и в очагах воспаления должна в 2–3 раза превышать МПК. Это — **средняя терапевтическая концентрация**. Обычно используются величины МПК50 (минимальная подавляющая концентрация для 50% исследованных штаммов) и МПК90.

Токсическая концентрация – концентрация лекарственного вещества или его метаболита в крови, при которой возникают токсические эффекты от применения препарата. Минимальная токсическая концентрация может соответствовать значению максимальной стационарной концентрации лекарственного вещества или его метаболита в крови, создаваемого при проведении терапевтического мониторинга. (мкг/мл)

Пенициллины – бета-лактамыные антибиотики, бактерицидное действие, низкая токсичность, широкий диапазон доз, возможна перекрестная аллергия с др. бета-лактамами, время-зависимые.

Классификация:

Природные: бензилпенициллин (натриевая, калиевая, новокаиновая соли); бензициллин (бициллин) - 1, 3, 5; бензатин бензилпенициллин; феноксиметилпенициллин.

Полусинтетические:

1. Антистафилакокковые (оксацилин).
2. Расширенного спектра – аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин).
3. Антисинегнойные: карбоксипенициллины (карбенициллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин).
4. Ингибитор-защищенные пенициллины:
амоксициллин/клавуланат, амоксицил./сульбактам,
ампициллин/сульбактам.
5. Комбинированные: ампициллин + оксацилин.

Природные: высокая активность в отношении Gr+ м/о (стрептококки – особенно бета гемолитический стрептококк группы А, менингококки и др.). Все соли применяются парентерально, плохо проникают через ГЭБ, в ткани предстательной железы, выводятся почками. $T_{1/2} = 30$ мин. Феноксиметилпеницилин стабилен при приеме внутрь (60%), не создает высоких конц. в крови – не применяют для лечения тяжелых инфекций. Пролонгированные препараты – (бензатин бензилпенициллин, действующий 3-4 недели, бензилпенициллин прокаин -24 часа) вводятся только в/м, медленно всасываются из места введения, не проникают через ГЭБ.

Показания: Na и K соли при стрептококковых инфекциях (тонзиллофарингите, роже, скарлатине), внебольничной пневмококковой инфекции, менингите, бактериальном эндокардите, сифилисе, лептоспирозе, сибирской язве, инфекциях, вызванных клостридиями (столбняк). Феноксиметилпеницилин при стрептококковых инфекциях, для профилактики ревматической лихорадки, пневмококковой инфекции. Пролонгированные препараты – тонзиллофарингите, сифилисе, для профилактики ревматической лихорадки.

Побочно: аллергические реакции; при больших дозах – тремор и судороги; тошнота.

Взаимодействие: синергизм с аминогликозидами (физико-хим. несовместимость); антагонизм с сульфаниламидами. Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии. Требуется соблюдать осторожность при сочетании пенициллинов, активных в отношении синегнойной палочки, с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами, так как при этом возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

Антистафилококковые: устойчив к действию пеницилиназ => активен в отношении PRSA, в остальном аналогичен природным. Биодоступность при пероральном приеме низкая (20-30%), выводится почками и с желчью. $T_{1/2} = 30$ мин. Показания: стафилококковые инфекции (кроме MRSA). Побочно: аллергия, рвота, диспепсия, снижение содержания гемоглобина, нейтропения.

Расширенного спектра: Ампицилин действует на некоторые аэробные Гр- энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы и др.) Амоксицилин активнее в отношении пневмококка и *H. pylori*. Биодоступность ампициллина на тощак 30-40%, после еды ниже. Плохо проникает через ГЭБ, выводится с мочой и желчью, $T_{1/2} = 1$ ч. При сочетании ампициллина с *аллопуринолом* возрастает риск "ампициллиновой" сыпи. Амоксициллин всасывается из ЖКТ в 2 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность 75%, не зависит от приема пищи. Амоксицилин создает высокие и устойчивые конц. в крови и бронхолегочном секрете, секретуруется с желудочным соком. Выводится почками, в моче высокие концентрации, $T_{1/2} = 1$ ч. Показания: ампициллин – отите, синусите, внебольничной пневмонии, менингите, бактериальном эндокардите, сальмонеллезе, шигеллезе, инфекциях желчевыводящих путей. Амоксициклин – отит, синусит, хронический бронхит, внебольничной пневмонии, эрадикации *H. pylori*. Побочно: диарея, сыпь.

Антисинегнойные: в настоящее время применяются лишь при отсутствии других антисинегнойных препаратов.

Карбоксипенициллины активны в отношении штаммов протей, энтеробактерий;

уреидопенициллины сильнее действуют на синегнойную палочку. Применяются только парентерально, плохо проникают через ГЭБ, выводятся почками, $T_{1/2} = 1$ ч. Побочно:

агрегация тромбоцитов, гипернатриемия, гипокалиемия. Карбенициллин – высокая нейротоксичность.

Ингибиторзащищенные: основной механизм резистентности бактерий к бета-лактамам – синтез бета-лактамаз, разрушающих бета-лактамное кольцо. Амоксицилин + клавулановая кислота хорошо всасываются при приеме внутрь, биодоступность не зависит от приема пищи. Хорошо распределяется в организме и создает высокие конц. включая легкие, плевральную жидкость, среднее ухо, синусы. Плохо через ГЭБ и ткани предстательной железы. Выводится почками. Применяют при отите, синусите, бронхите, инфекциях органов брюшной полости и таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей. Побочно: из-за наличия клавулановой кислоты возможны повышение активности трансаминаз, лихорадка, тошнота, рвота. Тикарциллин + клавулановая кислота может вызвать электролитные нарушения и тормозить агрегацию тромбоцитов.

Комбинированные: Ампициллин + оксациллин считают устаревшим препаратом. Эффективность пероральной формы препарата ограничена низкой биодоступностью его компонентов. Препарат иногда назначают при инфекциях неясной и смешанной этиологии (внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей), не следует применять для лечения нозокомиальных инфекций.

Цефалоспорины - бета-лактамы антибиотики, обладают сильным бактерицидным действием, синергизмом с аминогликозидами, широким терапевтическим диапазоном, низкой токсичностью. Выделяют четыре поколения.

Побочные эффекты. В целом хорошо переносятся больными, могут вызвать аллергические реакции, вероятность развития которых (особенно на препараты 1 поколения) выше при наличии аллергии к пенициллинам, перекрёстную аллергию, тошнота, рвота, диарея.

Антациды снижают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.

I поколение: Цефазолин и цефалексин - широкого спектра, активны в отношении грамположительных кокков (кроме MRSA и энтерококков).

Спектр противомикробного действия — стрептококки, стафилококки (включая PRSA), некоторых грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, индолотриательного протей) значительно ниже, чем у цефалоспоринов II—IV поколений. К препаратам резистентны MRSA, энтерококки, листерии, большинство штаммов *Haemophilus influenzae* энтеробактерий.

Фармакокинетика - парентерально цефазолин распределяется во многие органы и ткани, плохо проникает через ГЭБ, в предстательную железу, создаёт стабильные концентрации в крови и моче при введении 2-3 раза в сутки ($T_{1/2}$ около 2 ч), выводится в неизменённом виде преимущественно с почками (80%), а также частично с жёлчью. Цефалексин хорошо всасывается в ЖКТ (95%). Наиболее высокие концентрации препарата создаются в костной ткани, плевральной жидкости, жёлчи, моче. $T_{1/2}$ равен 1 ч. Показания — стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, антибиотикопрофилактика в пред- и послеоперационный периоды.

II поколение: Основное отличие от I поколения — более высокая активность в отношении грамотрицательной микрофлоры: *Haemophilus influenzae*, *Moraxellacatarrhalis*, некоторых штаммов клебсиелл, протей и др.

Цефуроксим – парентерально, хорошо проникает в ткани и среды организма, в том числе и через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, выводится преимущественно почками. $T_{1/2} = 1,5$ ч. Применяют при среднем отите, синусите, обострение хронического бронхита, внебольничной пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, мочевыводящих путей, сепсисе, антибиотикопрофилактике в пред- и послеоперационный период.

Препараты, содержащие цефуроксима аксетил, для приёма внутрь и представляют собой пролекарство. Биодоступность увеличивается при приёме во время или сразу после еды (50-70%). В процессе всасывания препарат подвергается гидролизу с высвобождением цефуроксима. Выводится почками. $T_{1/2}$ равен 1,5 ч. Применяют по тем же показаниям, что цефуроксим (кроме антибиотикопрофилактики). Эффективно ступенчатое применение препаратов цефуроксима: сначала парентерально, затем внутрь.

Цефаклор — для приёма внутрь. По сравнению с цефуроксимом менее активен в отношении пневмококка и *H. Influenzae*, имеет более высокую биодоступность (90-95%), но более короткий $T_{1/2}$ (0,5-1 ч). Применяется по тем же показаниям, что и цефуроксим для перорального приёма, однако не создаёт терапевтических концентраций жидкости среднего уха, поэтому неэффективен при среднем отите.

III поколение: высокоактивны в отношении грамотрицательных энтеробактерий, включая нозокомиальные полирезистентные штаммы. Некоторые препараты (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. При тяжёлых и смешанных инфекциях эти препараты следует комбинировать с аминогликозидами II-III поколений, метронидазолом, ванкомицином. Препараты для приёма внутрь - при среднетяжёлых внебольничных инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой, а также как второй этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов. Цефотаксим — первый, «базовый» цефалоспорин III поколения. В настоящее время вместо него чаще применяют цефтриаксон, так как последний фармакоэкономически более выгоден.

Спектр активности - Цефотаксим эффективен в отношении стрептококков, пенициллинрезистентных пневмококков, на стафилококки действует слабее, чем цефалоспорины I-II поколений, обладает высокой активностью в отношении гонококков, менингококков, *Haemophilus influenzae*, *Moraxellacatarrhalis*, многих грамотрицательных энтеробактерий (кишечной палочки, *Proteus vulgaris*, цитробактеров, серраций и др.). Цефтриаксон по спектру активности сходен с цефотаксимом. Цефтазидим в отличие от цефотаксима действует на синегнойную палочку (превосходит по активности аминогликозиды и ципрофлоксацин), менее активен в отношении грамположительных кокков. Цефоперазон также действует на синегнойную палочку, но слабее, чем цефтазидим.

Фармакокинетика - Цефотаксим хорошо проникает в различные ткани и органы, в том числе через ГЭБ. Большая часть дозы метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками. $T_{1/2}$ цефотаксима равен 1 ч, метаболитов — 1,5 ч. Цефтриаксон отличается от цефотаксима более длительным $T_{1/2}$ 5—7 ч (самый большой среди всех цефалоспоринов), поэтому его можно назначать 1 раз в сутки (при менингите 2 раза в сутки), высокой степенью связывания с белками плазмы (не применяют у новорождённых в связи с опасностью вытеснения билирубина из связи с белками), выведением из организма как почками, так и с жёлчью (нет необходимости в коррекции дозы при почечной недостаточности). В жёлчи препарат может образовывать кальциевую соль, вызывающую сгущение желчи (псевдолитиаз), поэтому не рекомендовано его применение при инфекциях желчевыводящих путей. Цефтазидим имеет более длительный, чем у цефотаксима, $T_{1/2}$ (2 ч).

Показания к применению цефотаксима — тяжёлые формы синусита, внебольничная и нозокомиальная пневмонии, тяжёлые инфекции мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, кишечные инфекции (шигеллёз, сальмонеллёз), внутрибрюшные инфекции, инфекции малого таза, менингит, сепсис, гонорея.

Цефтриаксон по тем же показаниям, что цефотаксим и при остром среднем отите, бактериальном эндокардите и клещевом боррелиозе.

IV поколение: более резистентны, чем препараты предыдущих поколений, к действию бета-лактамаз, вырабатываемых нозокомиальными штаммами энтеробактерий. По сравнению с цефалоспоридами III поколения они более активны в отношении грамположительных кокков. Обладают антисинегнойной активностью. Основным цефалоспорином IV поколения — цефепим.

Цефепим действует на стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), менингококки, синегнойную палочку. К препарату высокочувствительны энтеробактерии (кишечная палочка, протей, клебсиеллы, серрации и др.), включая ряд штаммов, устойчивых к цефалоспоридам III поколения. По антианаэробной активности не отличается от пенициллинов. Цефепим проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ приблизительно 2 ч., назначают при тяжёлых, преимущественно нозокомиальных, инфекциях, в том числе пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, внутрибрюшных инфекциях и инфекциях малого таза (в сочетании с метронидазолом), кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсисе.

Комбинированные препараты Цефоперазон + сульбактам (ингибитор бета – лактамаз) активнее цефоперазона в отношении микроорганизмов, вырабатывающих бета - лактамазы (например, многих грамотрицательных энтеробактерий, акинетобактера). В отличие от всех других цефалоспоринов действует на неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза его можно применять в виде монотерапии. По другим характеристикам и показаниям к применению не отличается от цефоперазона.

Карбапенемы (имипенем + циластатин, меропенем, эртапенем) - β -лактамыные антибиотики, бактерицидного действия, более устойчивые к действию бактериальных β -лактамаз, более быстро проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий, обладают более широким спектром активности и применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные (внутрибольничные). Несовместимы с другими бета-лактамами !

Имипенем быстро гидролизуется в почках дегидропептидазой, а циластатин — специфический ингибитор этого фермента. Препарат действует на стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, большинство пенициллинрезистентных пневмококков, энтерококки, менингококки, гонококки. Активен в отношении многих грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, энтеробактеров, цитробактеров, синегнойной палочки и др.) Препарат обладает высокой активностью в отношении анаэробов, спорообразующих и споронеобразующих. При парентеральном введении хорошо распределяется в органах и тканях, создаёт терапевтические концентрации в бронхо-лёгочном секрете, плевральной жидкости, жёлчи, костях, суставах; через ГЭБ проникает при воспалении оболочек мозга, в печени не метаболизируется, выводится почками. $T_{1/2} = 1$ ч. Показания: тяжёлые внебольничные и нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными микроорганизмами и смешанной микрофлорой (инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, внутрибрюшные и тазовые инфекции, сепсис), бактериальный эндокардит. Имипенем + циластатин может вызвать аллергические реакции (в том числе перекрёстную аллергию к пенициллинам), тошноту, рвоту, редко диарею. В некоторых случаях, особенно у больных пожилого возраста, при применении в высоких дозах или быстром введении, черепно-мозговых травмах, инсульте, эпилепсии, почечной недостаточности может оказать нейротоксическое действие, проявляющееся тремором, судорогами.

Меропенем отличается от имипенема + циластатина большей активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов и меньшей — в отношении стафилококков и стрептококков; не действует на энтерококки. Меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой. Препарат не провоцирует возникновения судорог, поэтому его можно применять при менингите. Путь введения — внутривенный (капельно или струйно).

Показания: такие же как у имипенема, а также менингит.

Механизм действия β -лактамов

Мишень действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, выполняющих роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Эффект бактерицидный.

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах. Сила антимикробного действия зависит от концентрации препаратов в крови. Аминогликозиды значительно токсичнее (β -лактамов, но редко вызывают аллергические реакции. Главное клиническое значение аминогликозидов — активность в отношении аэробных грамотрицательных бактерий.

Выделяют три поколения аминогликозидов:

- I поколение — стрептомицин, неомицин, канамицин.
- II поколение — гентамицин, тобрамицин, сизомицин.
- III поколение — нетилмицин.

Фармакокинетика: практически не всасываются из ЖКТ, быстро всасываются при внутримышечном введении, с ожоговой и раневой поверхностями. Кроме того, аминогликозиды всасываются из брюшной и плевральной полостей, что может привести к развитию токсического действия. Являясь гидрофильными соединениями, они распределяются преимущественно в сосудистом русле и внеклеточной жидкости, объём распределения возрастает при отёках, асците, обширных ожогах и некоторых тяжёлых инфекциях, а при ожирении этот показатель уменьшается. Аминогликозиды хуже β -лактамов проникают через тканевые барьеры (в том числе ГЭБ). Они не создают высоких концентраций в бронхиальном секрете, жёлчи, ликворе, а также в предстательной железе, костях, умеренно проникают в брюшную полость, синовиальную жидкость, бронхи, плевральную полость. Наибольшие концентрации отмечают в тканях почек, моче, внутреннем ухе. Не метаболизируются в печени, выводятся почками в неизменённом виде. $T_{1/2} = 2-3,5$ ч, при почечной недостаточности может возрасти в 30-40 раз.

Побочно: нефротоксическое и ототоксическое действия (вплоть до необратимой глухоты), а также вызывать нарушение нервно-мышечной передачи (вплоть до паралича дыхательных мышц — редкого, но смертельного осложнения). По степени риска развития нервно-мышечной блокады аминогликозиды можно расположить в следующем порядке: неомицин > канамицин > амикацин > гентамицин > тобрамицин.

Противопоказания: недопустимость комбинации двух аминогликозидов или замены одного препарата другим, если больной принимал первый в течение 7—10 дней (повторный курс можно проводить не ранее, чем через 4-6 нед); не назначать аминогликозиды при сопутствующих миастении, ботулизме.

Лекарственное взаимодействие:

Нельзя смешивать с β -лактамами антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости. Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, ванкомицином. Усиление нервно-мышечной блокады (возрастает риск угнетения дыхания) при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами. Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, замедляют скорость выведения аминогликозидов.

Показания: при инфекциях различной локализации, вызванных Гр-энтеробактериями и синегнойной палочкой, туберкулёзе, чуме, туляремии, бруцеллёзе. Местно: (чаще неомицин и гентамицин) входят в состав мазей, глазных и ушных капель. При их применении следует учитывать возможность токсического резорбтивного действия и не превышать установленную длительность лечения.

Тетрациклины - бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки, широкий спектр противомикробного действия (однако отмечена большая частота вторичной резистентности многих бактерий).

Природные: тетрациклин

Полусинтетические: доксициклин

Биодоступность тетрациклина при приёме до еды составляет 75%, пища значительно снижает всасывание препарата. Биодоступность доксициклина равна 90-100% и не зависит от приёма пищи. Тетрациклины распределяются во многие органы и ткани (лёгкие, печень, почки, мокроту, синовиальную жидкость, предстательную железу), доксициклин создаёт более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Препараты плохо проникают через ГЭБ, хорошо — через плаценту и грудное молоко. Экскреция тетрациклина осуществляется преимущественно почками, доксициклина — ЖКТ. $T_{1/2}$ тетрациклина = 8 ч, доксициклина — 15-24 ч.

Показания: хламидийные инфекции (трахома, уретрит, цервицит), обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, ородентальные инфекции, необходимость эрадикации *H. pylori* (в сочетании с другими антимикробными и антисекреторными препаратами), инфекции органов малого таза, угревая сыпь, сифилис (при аллергии к пенициллину), холера, бруцеллёз, лептоспироз, туляремия, сибирская язва, профилактика тропической малярии.

Противопоказания: возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжёлые заболевания печени, почечная недостаточность (кроме доксициклина).

К линкозамидам относят линкомицин (природный) и клиндамицин (полусинтетический). Их основное клиническое значение — влияние на грамположительныс кокки и споронеобразующие анаэробы. Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, связанное с нарушением синтеза белка, накапливаются в костной ткани и суставах. У микрофлоры вырабатывается перекрёстная устойчивость к обоим препаратам. Перекрёстная аллергия с b-лактамами отсутствует. Спектр активности: к линкозамидам чувствительны стафилококки (включая PRSA), стрептококки (включая пневмококки) и анаэробы.

Линкозамиды применяют как альтернативные препараты (например, при аллергии на пенициллины) при инфекциях, вызванных грамположительными кокками или анаэробами (например, стрептококковом тонзиллофарингите, внебольничной пневмонии, абсцессе и гангрене лёгких, эмпиеме плевры, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, внутрибрюшных и тазовых инфекциях. При тяжёлых инфекциях, предположительно вызванных смешанной микрофлорой, линкозамиды сочетают с аминогликозидами или фторхинолонами. Клиндамицин назначают также при некротизирующем фасциите (в сочетании с высокими дозами пенициллина и иммуноглобулина), тропической малярии (в сочетании с хинином), токсоплазмозе (в сочетании с пириметамином), местно — при угревой сыпи и бактериальном вагинозе.

Основа химической структуры **макролидов** — макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в кольце выделяют 14-, 15- и 16-членные макролиды. Бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза белка на рибосомах микробной клетки, а в больших дозах - бактерицидный эффект

14-членные (время-зависимые):

Природные - Эритромицин *Полусинтетические*

- Кларитромицин, Рокситромицин

15-членные (азалиды – С-зависимые): *Полусинтетические*

– Азитромицин (Азивок, Сумамед)

16-членные (время-зависимые): *Природные* - Спирамицин,

Джозамицин, Мидекамицин

Полусинтетические - Мидекамицина ацетат

Побочные эффекты. Макролиды считают одним из наиболее безопасных классов антимикробных препаратов. Наиболее часто побочные эффекты со стороны ЖКТ (боли, тошноту, рвоту) вызывают 14-членные макролиды. Эритромицин может вызвать пилоростеноз у новорождённых (поэтому им предпочтительнее назначение 16-членных макролидов). Аллергические реакции очень редко. При внутривенном введении препаратов возможно развитие тромбозов.

Лекарственное взаимодействие. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина. Опасно сочетать макролиды с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT. Макролиды увеличивают биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой. Антациды снижают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ.

Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и снижает их концентрацию в крови. Макролиды не следует сочетать с линкосамидами ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции. Эритромицин, особенно при в/в введении, способен усиливать всасывание алкоголя в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

Показания: стрептококковые инфекции (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина), профилактика ревматической лихорадки при аллергии на пенициллины, внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита (кларитромицин, азитромицин), инфекции кожи и мягких тканей, урогенитальный хламидиоз, дифтерия, коклюш, ородентальные инфекции.

Эритромицин — первый природный макролид, действует на б-ге молитические стрептококки группы А, пневмококки, стафилококки (включая PRSA), внутриклеточные м/о (хламидии, микоплазмы, легионеллы), возбудителей коклюша, дифтерии. При приёме внутрь препарат частично инактивируется в кислой среде желудка, поэтому биодоступность может варьировать от 30 до 60% и значительно снижается в присутствии пищи. Плохо проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 1,5-2,5 ч. Его относят к одним из наиболее сильных ингибиторов цитохрома Р450. При сочетании эритромицина с ловастатином возможно развитие тяжёлой миопатии.

Рокситромицин по спектру антимикробной активности близок к эритромицину, но отличается стабильной биодоступностью (50%), не зависящей от приёма пищи, более высокими концентрациями в крови и тканях, большим $T_{1/2}$ (10—12 ч), лучшей переносимостью и меньшей вероятностью лекарственных взаимодействий.

Кларитромицин образует активный метаболит, самый активный макролид в отношении *H. pylori*, действует на атипичные микобактерии, вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе. Биодоступность (50-55%) не зависит от приёма пищи. Препарат создаёт более высокие концентрации в тканях, чем эритромицин, имеет более длительный $T_{1/2}$ и лучше переносится.

Азитромицин -биодоступность при приёме внутрь равна 40% и существенно не зависит от приёма пищи, высокие тканевые концентрации (в 10-100 раз превышают сывороточные), преимущественно внутриклеточное накопление, длительный T — до 55 ч, поэтому препарат можно принимать 1 раз в день и короткими курсами (1—3—5 дней). Например, при урогенитальном хламидиозе азитромицин назначают в дозе 1 г однократно.

Спирамицин — активен против некоторых пневмококков и стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, действует на токсоплазмы и криптоспоридии. Биодоступность (30— 40%) не зависит от приёма пищи, создаёт более высокие и стабильные тканевые концентрации, чем эритромицин, $T_{1/2} = 8-14$ ч. Препарат не влияет на активность изоферментов цитохрома P450, поэтому не изменяет метаболизма других ЛС.

Джозамицин по основным характеристикам близок к другим 16-членным макролидам, незначительно ингибирует цитохром P450. Клинически значимые взаимодействия зарегистрированы лишь при сочетании с карбамазепином и циклоспорином (замедление их элиминации).

Группа хинолонов/фторхинолонов

Бактерицидный эффект, ингибируя жизненно важный фермент микробной клетки - ДНК-гиразу и нарушая биосинтез ДНК. Концентрационно-зависимые.

I поколение (нефторированные хинолоны):

3 кислоты - налидиксовая, пипемидовая (Уротракин) - узкий спектр, препараты 2-го ряда при инфекции МВП и кишечника

II поколение (фторхинолоны):

Гатифлоксацин (Гатиспан), Гемифлоксацин (Фактив),
Левифлоксацин (Таваник, Флорацид, Элефлокс),
Ломефлоксацин, Моксифлоксацин, Норфлоксацин,
Офлоксацин (Заноцин, Офлоцид), Пефлоксацин,
Спарфлоксацин, Ципрофлоксацин (Ципролон, Цифран ОД).

Фторхинолоны

Преимущества фторхинолонов перед нефторированными хинолонами:

- Более широкий спектр активности. Они действуют на стафилококки (в том числе PRSA и некоторые MRSA), гонококки, менингококки, возбудители сибирской язвы, грамотрицательные энтеробактерии (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактеры, серрации и другие, в том числе многие нозокомиальные штаммы, устойчивые к цефалоспорином и аминогликозидам), синегнойную палочку, внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы, хламидии, микоплазмы). Ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин активны в отношении микобактерий туберкулёза.
- Обладают высокой биодоступностью при приёме внутрь (пища не влияет на полноту всасывания), хорошо проникают в различные органы и ткани организма (лёгкие, почки, кости, предстательную железу), создавая высокие внутриклеточные концентрации, имеют большой T_{1/2}, (поэтому их можно назначать 1-2 раза в сутки).

Реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ и ЦНС, препараты можно назначать при сопутствующей почечной недостаточности (при уменьшении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин дозу обычно снижают).

- Многие препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) выпускают как в растворе для внутривенных инфузий, так и в таблетках. Поэтому их можно применять для ступенчатой терапии тяжёлых инфекций в стационаре: лечение начинают с внутривенного введения, а после улучшения состояния больного (обычно через 2-3 дня) назначают внутрь. Такая схема применения существенно снижает затраты на препараты, уменьшает количество осложнений и укорачивает сроки госпитализации.
- Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) выпускают также в виде глазных и ушных капель.

Побочные эффекты. В некоторых случаях препараты вызывают удлинение интервала Q-T на ЭКГ, что может провоцировать желудочковые аритмии (чаще при применении спарфлоксацина). Возможно развитие фотосенсибилизации, сохраняющейся в течение нескольких недель после отмены препараты (чаще при назначении ломефлоксацина и спарфлоксацина). Иногда (чаще у мужчин старше 60 лет и при сопутствующем приёме глюкокортикоидов) развиваются тендиниты. Препараты могут оказать влияние на рост хрящевой ткани суставов, в связи с чем противопоказаны беременным и кормящим грудью, а применение у детей допустимо лишь по жизненным показаниям.

Ципрофлоксацин хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность равна 80%), частично метаболизируется в печени, выделяется преимущественно почками. T препарата равен 4—6 ч. Применяют при обострении хронического бронхита, нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, предстательной железы, внутрибрюшных и тазовых инфекциях (в сочетании с препаратами, действующими на анаэробы), кишечных инфекциях (шигеллёзе, сальмонеллёзе, холере), сепсисе, гонорее, туберкулёзе (в качестве препарата II ряда), сибирской язве.

Офлоксацин активнее ципрофлоксацина в отношении пневмококков, хламидий, но слабее действует на синегнойную палочку. Биодоступность при приёме внутрь составляет 95-100%, T — 5-7 ч. Препарат применяют по тем же показаниям, что и ципрофлоксацин.

Пефлоксацин уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Биодоступность при приёме внутрь составляет приблизительно 100%, $T_{1/2}$ — 9-13 ч. Препарат лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ, применяют по тем же показаниям, что ципрофлоксацин (кроме туберкулёза), а также при вторичном бактериальном менингите.

Норфлоксацин применяют только внутрь, биодоступность равна 70%. Препарат не создаёт высокую концентрацию в большинстве тканей и органов, высокие уровни отмечают лишь в ЖКТ, предстательной железе и моче. Показания — кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, предстательной железы, гонорея.

Ломефлоксацин обладает меньшей, чем у других фторхинолонов, активностью, хуже переносится (в частности, чаще вызывает фото сенсibilизацию), не действует на синегнойную палочку. T равен 7-8 ч. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, обострении хронического бронхита, туберкулёзе (как препарат II ряда).

Левофлоксацин — основной препарат этой группы, представляющий левовращающий изомер офлоксацина. Биодоступность левофлоксацина при приёме внутрь приближается к 100%, T — 6—8 ч. Препарат применяют при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, инфекц. мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Гликопептиды: ванкомицин и тейкопланин.

Обладают преимущественно *бактериостатическим* действием, связанным с нарушением синтеза клеточной стенки микроорганизмов, и *узким спектром* активности.

Ванкомицин — препарат выбора для лечения инфекций, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к другим антимикробным препаратам. Активен в отношении стафилококков, включая MRSA, пневмококков (включая полирезистентные), а также Clostridium difficile. Энтерококки умеренно чувствительны к препарату. Препарат не влияет на грамотрицательные микроорганизмы.

Фармакокинетика. Ванкомицин не всасывается при приёме внутрь. При внутривенном введении хорошо распределяется в организме. Через ГЭБ проникает лишь при воспалении оболочек мозга, не метаболизируется, выводится почками.

Показания — *системные инфекции*, вызванные MRSA, коагулазоотрицательными стафилококками, антибиотикорезистентными пневмококками, энтерококками. Ввиду высокой активности в отношении *S. difficile* препарат применяют обычно внутрь при *псевдомембранозном колите* в случае неэффективности метронидазола. Иногда ванкомицин назначают для *антибиотикопрофилактики* в пред- и послеоперационный периоды.

Побочные действия. *Флебиты* (для их предупреждения препарат следует вводить в максимальном разведении и медленно). Специфический побочный эффект — *синдром «красной шеи»* (или «красного человека»), проявляющийся гиперемией кожи груди и шеи, тошнотой, артериальной гипотензией. Развитие этого синдрома связано с анафилактикой реакцией, вызванной высвобождением гистамина при быстром внутривенном введении препарата. Возможны *ото- и нейротоксические* действия.

Ко-тримоксазол: комбинированный препарат сульфаметоксазола с триметопримом.

Оказывает *бактерицидное действие*, имеет *широкий спектр* активности. К препарату чувствительны стафилококки (включая PRSA и большинство MRSA), стрептококки (кроме Streptococcus pyogenes), менингококки, грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы и др.), Haemophilus influenzae, неферментирующие бактерии, нокардии, пневмоцисты, токсоплазмы.

Фармакокинетика. Компоненты препарата хорошо всасываются из ЖКТ, распределяются во многие ткани и среды организма, создают высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе, проникают через ГЭБ (особенно при воспалении мозговых оболочек), частично метаболизируются (особенно сульфаниламид), экскретируются преимущественно почками.

Показания. *Инфекции мочевыводящих путей, шигеллез и сальмонеллез, стафилококковые инфекции* (препарат резерва), *нозокомиальные инфекции*, вызванные неферментирующими бактериями, *пневмоцистная пневмония* при СПИДе и другие иммунодефицитные состояния, нокардиоз, токсоплазмоз, бруцеллез. Препарат применяется редко.