**АНТИМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Большое число антимикробных средств существенно увеличивает возможность лечения бактериальных инфекций. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного антибактериального препарата остаётся сложной задачей, что связано с ростом устойчивой бактериальной флоры и зачастую невозможностью выделения возбудителя заболевания, определения его чувствительности к антимикробным ЛС (антибиотикограммы), увеличением числа пожилых людей с хроническими заболеваниями, а также увеличением числа больных с различными иммунодефицитами. Рост числа и травматичности медицинских манипуляций, проводимых с диагностической и лечебной целью, также способствует возникновению и развитию инфекций, вызванных нетипичной флорой и/или необычной её локализацией.

Идеальное противомикробное средство должно обладать *избирательной токсичностью.* Этот термин подразумевает наличие у препарата повреждающих свойств в отношении возбудителя заболеваний у человека и отсутствие таковых в отношении организма человека. Во многих случаях такая избирательность токсического действия оказывается скорее относительной, чем абсолютной. Это означает, что препарат губительно действует на возбудителя инфекционного процесса в таких концентрациях, которые являются переносимыми для организма человека.

Избирательность токсического действия обычно связана с угнетением биохимических процессов, которые происходят в микроорганизме и являются существенными для него, но не для организма человека. По современным представлениям выделяют следующие главные механизмы противомикробного действия:

•  *ингибиторы синтеза клеточной стенки* (пенициллины, цефалоспорины и другие β-лактамные антибиотики, ристомицин, циклосерин, бацитрацин, ванкомицин, рифампицин) подавляют активность ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана, лишая клетку основного каркаса, а также способствуют активации аутолитических процессов. Действуют только на делящиеся клетки;

•  ингибиторы синтеза белка в рибосомах (обратимо - макролиды, тетрациклины, линкозамины, хлорамфеникол, фузидовая кислота; необратимо - аминогликозиды);

•  препараты, нарушающие метаболизм фолиевой кислоты - рифампицин, сульфаниламиды, триметоприм;

•  препараты, нарушающие репликацию ДНК, - ингибиторы ДНКгиразы (хинолоны, фторхинолоны);

•  препараты, нарушающие синтез ДНК (нитрофураны, производные хиноксалина, нитроимидазола, 8-оксихинолина).

Современная классификация антимикробных средств по групповой принадлежности и механизму действия представлена в прил. 1.

**АНТИБИОТИКИ**

β**-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ**

В группу входят препараты, имеющие в структуре β-лактамное кольцо: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. С учётом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β-лактамные антибиотики составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место в лечении различных бактериальных инфекций.

Механизм действия β-лактамов заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий за счёт необратимого связывания с пенициллинсвязывающими белками микробной стенки делящихся микроорганизмов. Эти белки по своей природе являются ферментами, обеспечивающими синтез бактериальной клеточной стенки. Нарушение их функции вызывает гибель микробной клетки. В свою очередь одинаковый механизм действия определяет сходные механизмы резистентности, а также целый ряд общих свойств данных препаратов (бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкую токсичность, возможность перекрёстной аллергии у пациентов и т.д.).

С учётом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β-лактамы составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место при лечении различных бактериальных инфекций.

|  |
| --- |
|  |

**Клиническая фармакология пенициллинов**

Пенициллин был открыт Александром Флемингом в 1928 г., однако коммерческое производство препарата бензилпенициллина (пенициллина G) стало доступным только в 40-е годы XX в. После идентификации 6-аминопеницилланового ядра было создано большое количество производных, обладающих различными преимуществами в сравнении

с бензилпенициллином: по спектру активности, стабильности к действию β-лактамаз, по фармакокинетике.

*Спектр активности пенициллинов*

*Природные пенициллины:* грамположительные и грамотрицательные кокки (за исключением пенициллиназообразующих штаммов эпидермального и золотистого стафилококка, энтерококка); грамотрицательная флора нечувствительна (за исключением кокков - гонококка, менингококка; палочек-листерий, возбудителя дифтерии, сибирской язвы; спирохет - бледной спирохеты, лептоспиры, боррелии; спорообразующие анаэробы - клостридии; неспорообразующие анаэробы - пептострептококки, фузобактерии); актиномицеты. Пенициллины до сих пор сохраняют высокую активность при стрептококковой и менингококковой инфекции.

В связи с длительным и широким применением спектр действия природных пенициллинов в последнее время сузился за счёт селекции штаммов со вторичной резистентностью.

В настоящее время только около 10% стафилококков остаются чувствительными к природным пенициллинам. Пневмококки обладали высокой природной чувствительностью к пенициллину, но в последние 10 лет нарастает частота штаммов пневмококков, устойчивых к бензилпенициллину.

**Пенициллиназоустойчивые пенициллины**

**Оксациллин** - спектр антимикробного действия тот же, что и у природных пенициллинов, а также пенициллиназообразующие стафилококки; активность оксациллина в отношении пенициллиназообразующего стафилакокка выше, чем у пенициллина.

|  |
| --- |
|  |

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины):

•  **ампициллин, амоксициллин** - к спектру антимикробного действия природных пенициллинов добавляется активность к энтерококкам, сальмонеллам, шигеллам, протею мирабилис, кишечной палочке и гемофильной палочке;

•  **карбенициллин, тикарциллин** (карбоксипенициллины);

•  **азлоциллин, пиперациллин** (уреидопенициллины) - тот же, что и у ампициллина, а также бактероиды (в высокой концентрации) и часть штаммов синегнойной палочки.

По возрастанию антипсевдомонадной активности «антисинегнойные» пенициллины располагаются в такой последовательности: карбенициллин, азлоцилин, пиперациллин.

*Фармакокинетика*

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются в желудке, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин - 75-93%, и его биодоступность не зависит от пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40-60% (при приёме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%), причём пища значительно снижает их биодоступность. Всасывание ингибитора β-лактамаз клавуланата составляет 75%.

|  |
| --- |
|  |

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, они создают более низкие по сравнению с натриевой солью бензилпенициллина концентрации в сыворотке крови, обладают пролонгированным действием, поэтому их иногда называют «депо-пенициллинами». Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18-24 ч, а бензатин бензилпенициллина - 3-4 нед.

Бензилпенициллин применяют внутримышечно, можно вводить внутривенно капельно; при менингитах возможно эндолюмбальное введение натриевой соли.

Максимальная концентрация бензилпенициллина в сыворотке крови зависит от величины вводимой дозы, однако при введении среднетерапевтической разовой дозы (1 000 000 ЕД для чувствительных микроорганизмов) концентрация его быстро снижается и уже через 6 ч оказывается ниже средней терапевтической концентрации; средняя терапевтическая концентрация 0,2 ЕД/мл. Для высокочувствительных микроорганизмов средняя терапевтическая концентрация

равна 0,06 ЕД/мл (стрептококки группы А, пневмококки). Для бактерицидного действия на малочувствительные микроорганизмы и для преодоления вторичного снижения чувствительности многих штаммов грамположительных микроорганизмов концентрация пенициллина в сыворотке крови должна превышать среднюю терапевтическую концентрацию в 5-10 раз. Это может быть достигнуто введением больших доз препарата (5-50 млн ЕД/сут). Режим введения бензилпенициллина зависит от локализации и тяжести поражения. Суточную дозу препарата, составляющую для взрослых 4 000 000-24 000 000 ЕД, разделяют не менее чем на 4 инъекции, а при использовании больших доз - не менее чем на 6 инъекций.

Возможно сочетание внутривенного капельного и внутримышечного введения. Бензилпенициллина натриевую соль можно вводить в полости для быстрого получения бактерицидного уровня концентрации.

|  |
| --- |
|  |

Связь с белком бензилпенициллина невысокая - 35-60%. При парентеральном введении антибиотик быстро и хорошо проникает в лёгкие, печень, почки, миометрий, несколько хуже - в миокард, костную ткань. Концентрация бензилпенициллина в большинстве тканей существенно ниже (в 2-3 раза) плазменной. В серозные и синовиальные полости бензилпенициллин проходит медленно и обнаруживается там в низких концентрациях. В высоких концентрациях препарат содержится в жёлчи и моче. Через ГЭБ препарат проникает умеренно, у больных менингитом проницаемость ГЭБ повышается. Высокая проницаемость ГЭБ для бензилпенициллина наблюдается также у недоношенных и новорождённых. Также незначительно проникает во внутриглазную жидкость, ткани простаты.

Препарат хорошо проходит через плацентарный барьер. Концентрация пенициллина в крови плода составляет 10-50% его уровня в крови матери. Первые 6 дней жизни ребёнка в связи с незрелостью фильтрационной функции почек препарат можно вводить 2 раза в сутки.

Природные пенициллины длительного действия (бензилпенициллин прокаин, бензатин бензилпенициллин) вводятся в виде взвеси только внутримышечно. При применении этих препаратов не достигаются высокие концентрации в крови, поэтому их нельзя использовать при тяжёлых острых инфекциях.

Феноксиметилпенициллин - кислотоустойчивая форма пенициллина, применяется внутрь натощак для лечения нетяжёлых инфекционных заболеваний у детей старше 2 лет. Спектр действия такой же, как и у бензилпенициллина, однако концентрация в плазме крови значительно ниже. Концентрация в плазме крови взрослых после при- ёма внутрь составляет 0,5 г феноксиметилпенициллина и аналогична

внутримышечному введению 300 000 ЕД бензилпенициллина (1 мг = 1610 ЕД пенициллина). Назначают взрослым по 0,5-1,0 г 4 раза в день, возможно чередование его с бензилпенициллином: утром и вечером бензилпенициллин, днём 2-3 раза феноксиметилпенициллин.

|  |
| --- |
|  |

Оксациллин кислотостабилен, может назначаться не только парентерально, но и внутрь. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1 ч после приёма внутрь. Имеет большое сродство к белкам плазмы (88-95%) и плохо проникает через ГЭБ и в серозные полости.

Ампициллин - кислотоустойчивый препарат, хорошо всасывается при приёме внутрь. Парентеральное применение ампициллина позволяет получить концентрацию в крови в 2-3 раза выше, чем при приёме внутрь. Cmax в крови после приёма внутрь отмечается через 1-2 ч. Связь с белком низкая (10-31%).

При внутримышечном и внутривенном введении препарат хорошо проникает в ткани, распределяясь в них равномерно в достаточных концентрациях. При менингите концентрация ампициллина в цереброспинальной жидкости составляет 30-35% плазменной. По остальным фармакокинетическим характеристикам антибиотик мало отличается от других полусинтетических пенициллинов.

Амоксициллин по спектру действия практически не отличается от ампициллина, лучше всасывается (биодоступность 95%). В толстом кишечнике концентрация амоксициллина невелика, и применять его для лечения кишечных инфекций нецелесообразно.

Карбенициллин - кислотолабильный препарат. Назначают парентерально. Хуже по сравнению с ним проникает в ткани и серозные полости, через ГЭБ. Связь с белком - 26-47%. В высоких концентрациях содержится в жёлчи и моче.

Карфециллин - фениловый эфир карбенициллина. Активен при приёме внутрь, гидролизуется в ЖКТ с освобождением карбенициллина и фенола. Спектр действия препарата такой же, как у карбенициллина. Набольшее значение имеет активность препарата в отношении *Pseudoomonas aeroginosa* и *Proteus spp.* всех видов (индолположительных и индолотрицательных). По фармакокинетике принципиальных отличий от ампициллина не имеет, выводится почками. Применяется преимущественно при инфекциях мочевых путей.

|  |
| --- |
|  |

Азлоциллин и пиперациллин вводят внутривенно. Т1/2 составляет 0,9-1,3 ч и 1 ч соответственно. Метаболизируется около 30%. Выводятся преимущественно почками в неизменённом виде. Хорошо проникает в жёлчь и бронхиальный секрет, пиперациллин - ещё и в костную ткань. Назначают по 1 -2 г 4 раза в день.

*Распределение*

Пенициллины распределяются во многие органы, ткани и биологические жидкости. Создают высокие концентрации в лёгких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие уровни в жёлчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в простату. При менингите проницаемость ГЭБ увеличивается.

*Метаболизм*

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменённом виде. Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени - сульбактам (около 25%).

*Выведение*

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Бензилпенициллин выводится почками в неизменённом виде путём фильтрации и секреции. Несмотря на почечный путь экскреции, препарат может использоваться у больных с лёгкой и средней степенью почечной недостаточности в стандартных режимах. При снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин сокращается количество инъекций (с 4 до 3).

Т1/2 составляет в среднем около 1 ч (кроме депо-пенициллинов) и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют два пути элиминации - почки и билиарную систему. Их Т1/2 в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

|  |
| --- |
|  |

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама снижается при проведении гемодиализа на 30-40%.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Обычно пенициллины хорошо переносятся. Наиболее частыми побочными эффектами пенициллинов являются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа: крапивница, сыпь, отёк Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Аллергия является перекрёстной ко всем антибиотикам пенициллиновой группы.

У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия и на пенициллины (15-18%).

При применении аминопенициллинов иногда отмечается неаллергическая «ампициллиновая» макулопапулёзная сыпь (5-10%), которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75-100% пациентов с инфекционным мононуклеозом, получающих аминопенициллины.

Терапевтический диапазон доз природных пенициллиновх настолько велик, что позволяет использовать дозы препаратов, составляющие 500 000 ЕД/кг в сутки и более. Бензилпенициллин в этих дозах может оказывать нейротоксическое действие при повышении проницаемости ГЭБ (у новорождённых, при токсикозах, гипоксических состояниях, менингитах).

Может отмечаться неврологическая симптоматика: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень высоких доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении высоких доз бензилпенициллин прокаина).

Со стороны ЖКТ могут быть боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и ингибиторзащищённых пенициллинов). При использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторзащищённых пенициллинов могут отмечаться нежелательные лекарственные реакции со стороны печени.

|  |
| --- |
|  |

При применении карбенициллина, высоких доз натриевой соли бензилпенициллина может развиться гипернатриемия, что может сопровождаться появлением или усилением отёков у пациентов с сердечной недостаточностью, повышением АД (корригируется применением солей калия).

При парентеральном применении пенициллинов возможны местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении, флебиты при внутривенном введении (чаще при применении карбенициллина).

Введение депо-пенициллинов (бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин) может приводить к развитию сосудистых осложнений: синдрома Онэ (ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию), синдрома Николау (эмболия сосудов лёгких и головного мозга при введении в вену). Во избежание подобных осложнений следует соблюдать правила введения депо-пенициллинов: препараты вводятся строго внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы; пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении; непосредственно перед введением препарата

необходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.

Возможны гематологические реакции: анемия, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда тромбоцитопения (при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов).

Очень редко со стороны почек могут отмечаться транзиторная гематурия (оксациллин); интерстициальный нефрит.

Формы для приёма внутрь (за исключением амоксициллина) лучше принимать натощак.

*Показания к применению*

**Природные пенициллины.** В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или оральных лекарственных форм природных пенициллинов при следующих состояниях: инфекциях, вызванных *S. pyogenes,* и их последствиях (тонзиллофарингит, скарлатина, рожа, круглогодичная профилактика ревматизма); пневмококковых инфекциях (пневмония, менингит, сепсис); инфекциях, вызванных другими стрептококками (инфекционный эндокардит - в комбинации с гентамицином или стрептомицином, профилактика эндокардита в стоматологии - феноксиметилпенициллин), менингококковой инфекции; сифилисе; лептоспирозе; клещевом боррелиозе; газовой гангрене; актиномикозе.

|  |
| --- |
|  |

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проникают через ГЭБ, их не применяют для лечения тяжёлых инфекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением сифилиса (кроме нейросифилиса), рожистого воспаления, скарлатины, длительной профилактикой ревматической лихорадки.

Феноксиметилпенициллин применяется для лечения лёгких и сред- нетяжёлых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожистое воспаление).

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение при гонорее не оправдано.

Оксациллин применяется при предполагаемой или подтверждён- ной стафилококковой инфекции различной локализации: инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; а также при пневмонии.

**Аминопенициллины и ингибиторзащищённые аминопенициллины.** Основные показания к применению этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при лёгких и неослож- нённых инфекциях, а их ингибиторзащищённых производных - при

более тяжёлых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β-лактамазпродуцирующих бактерий. Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приёма внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин + клавуланат.

Препараты данной группы применяются для лечения бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей (средний отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); внебольничных инфекций мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит); менингита, вызванного гемофильной палочкой или *L. monocytogenes* (ампициллин в высокой дозе внутривенно); терапии эндокардита (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином) и его профилактики; лечения кишечных инфекций - шигеллёза, сальмонеллёза (ампициллин); эрадикации *H. pylori* (амоксициллин).

|  |
| --- |
|  |

Дополнительными показаниями являются инфекции кожи и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, периоперационная профилактика в хирургии.

**Карбоксипенициллины, уреидопенициллины и их ингибиторзащищённые соединения.** Карбоксипенициллины в настоящее время потеряли клиническое значение и практически полностью вытеснены пиперациллином или комбинированными препаратами (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин + тазобактам). Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин) в комбинации с аминогликозидами применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P. aeruginosa).*

Тикарциллин + клавуланат и пиперациллин + тазобактам используются для лечения тяжёлых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации, таких, как инфекции дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая вентиляционную; эмпиема плевры, абсцесс лёгкого); инфекции кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу); интраабдоминальные и тазовые инфекции; послеродовые гнойно-септические осложнения; инфекции желчевыводящих путей, жёлчный перитонит, абсцессы печени; осложнённые инфекции мочевыводящих путей; инфекции на фоне нейтропении.

*Лекарственные взаимодействия*

Синергизм в отношении синегной палочки проявляют азлоциллин и пиперациллин с аминогликозидами и ципрофлоксацином. Оксациллин не следует сочетать с рифампицином ввиду антагонизма. При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск развития «ампициллиновой» сыпи. Требуется соблюдать осторожность при сочетании антисинегнойных пенициллинов с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками.

**Клиническая фармакология цефалоспоринов**

|  |
| --- |
|  |

Цефалоспорины являются одним из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям (табл. 26-6). Внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального и перорального применения, препараты с антисинегнойной активностью, препараты с антианаэробной активностью и препараты, имеющие одновременно антисинегнойную и антианаэробную активность.

*Спектр активности*

Следует отметить «пробелы» в спектре активности, характерные для всех цефалоспоринов. Они не активны в отношении метициллинрезистентных стафилококков, энтерококков, листерий, микобактерий, внутриклеточных возбудителей (легионелл, хламидий, микоплазм).

По активности против анаэробов большинство цефалоспоринов обладает умеренной активностью против фузобактерий, пептококков, пептострептококков и не действует на неспорообразующие анаэробы группы *B. fragilis.*

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности. В современной клинической практике основное значение имеет их активность против метициллинчувствительных стафилококков и стрептококков.

Цефалоспорины II поколения отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, *M. catarrhalis, E. coli,* шигелл, сальмонелл, *P. mirabilis, P. vulgaris,* клебсиелл), против *S. pneumoniae.* По действию на стафилококки и стрептококки близки к цефалоспоринам первого поколения. Следует отметить, что препарат второго поколения для приёма внутрь цефаклор менее активен против и пневмококков, чем цефуроксим. Несмотря на хорошую активность *in vitro,* цефалосприны второго поколения не применяются для лечения кишечных инфекций и менингита вследствие большей эффективности цефалоспоринов третьего поколения (цефотаксима и цефтриаксона).

|  |
| --- |
|  |

Цефалоспорины III поколения обладают более высокой, чем препараты предыдущих поколений, активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, *M. catarrhalis,* представителей семейства *Enterobacteriaceae),* пневмококков (в том числе пенициллинрезистентных штаммов), высокоактивны против других стрептококков, однако несколько уступают им по антистафилококковой активности.

Необходимо отметить, что все цефалоспорины III поколения не действуют на представителей семейства *Enterobacteriaceae,* имеющих механизмы приобретённой резистентности: некоторые штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae,* штаммы энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, являющиеся гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса AmpC.

Среди цефалоспоринов III поколения два препарата - цефоперазон и, особенно, цефтазидим обладают клинически значимой антисинегнойной активностью. Однако по активности против стрептококков и пневмококков антисинегнойные цефалоспорины уступают цефуроксиму, цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефоперазон/сульбактам (комбинация антисинегнойного цефалоспорина III поколения с ингибитором β-лактамаз) отличается высокой активностью против β-лактамазпродуцирующих микроорганизмов: грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae,* ацинетобактера, *B. fragilis* и других неспорообразующих анаэробов.

Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим и цефтибутен) обладают более узким спектром активности, чем парентеральные препараты того же поколения. Это прежде всего касается активности против пенициллинрезистентных пневмококков и связано с относительно невысокой биодоступностью и меньшей степенью аффинности к ПСБ у этих препаратов.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим) более активны в сравнении с препаратами третьего поколения в отношении штаммов *Enterobacteriaceae,* особенно против энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, продуцирующих хромосомные AmpC β-лактамазы; *P. aeruginosa* и стафилококков. По действию на пневмококки, другие стрептококки, анаэробы цефалоспорины IV поколения близки к препаратам III поколения.

*Фармакокинетика*

Цефалоспорины для парентерального и перорального применения значительно различаются по своим фармакокинетическим характеристикам (табл. 26-8).

Пероральные цефалоспорины быстро и хорошо всасываются при приёме внутрь, биодоступность составляет от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефаклор). Одновременный приём с пищей замедляет скорость всасывания цефаклора, цефиксима и цефтибутена, однако не снижает биодоступности этих препаратов. Цефуроксим аксетил является пролекарством, гидролизуется в ЖКТ с высвобождением активного цефуроксима, причём пища способствует этому процессу.

Цефалоспорины распределяются во многие органы, ткани и секреты (лёгкие, почки, печень, мышцы, кожу и мягкие ткани, кости, синовиальную, плевральную, перикардиальную и перитонеальную жидкость). Проникают через плаценту. Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и цефепим хорошо проникают через ГЭБ и могут использоваться для терапии менингитов. Цефуроксим проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек. Хорошо проникают через капсулы абсцессов, продукты распада тканей не влияют на их эффективность. По показаниям для получения очень высоких концентраций цефалоспорины могут вводиться непосредственно в очаг инфекции.

|  |
| --- |
|  |

Большинство цефалоспоринов не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, 50% введённой дозы которого подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита - дезацетилцефотаксима, обладающего антимикробной активностью и более длительным (по сравнению с цефотаксимом) Т1/2 - 1,5 ч.

Т1/2 большинства цефалоспоринов составляет 1-2 ч, что обусловливает необходимость назначения антибиотиков этой группы 3-4 раза в сутки. Более длительные Т1/2 (3-4 ч) имеют цефиксим и цефтибутен, их принимают 1 раз в сутки. Наиболее длительным Т1/2 обладает цефтриаксон (до 5-7 ч), который при большинстве инфекций применяется 1 раз в сутки, а при менингите - 1-2 раза в сутки.

Большинство цефалоспоринов выделяется почками в неизменён- ном виде, создавая высокие концентрации в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения (печень и почки).

*Нежелательные лекарственные реакции*

В целом цефалоспорины хорошо переносятся. Наиболее частым побочным эффектом цефалоспоринов является аллергия (крапивница, кореподобная сыпь, лекарственная лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок). Возможна перекрёс- тная аллергия между цефалоспоринами и пенициллинами (до 15-18%).

При терапии цефалоспоринами возможны гематологические реакции (лейкопения, гемолитическая анемия и др.), при применении цефоперазона могут отмечаться гипопротромбинемия со склонностью к кровотечениям и дисульфирамоподобный синдром (повышение чувствительности к алкоголю); со стороны ЖКТ - боли в животе, тошнота, рвота, диарея; описаны случаи развития псевдомембранозного колита; со стороны печени возможны обратимое повышение активности трансаминаз, возникновение холестаза и псевдохолелитиаза (при применении цефтриаксона).

|  |
| --- |
|  |

При назначении парентеральных цефалоспоринов могут возникать местные реакции: болезненность и инфильтраты (при внутримышечном введении), флебиты (при внутривенном введении).

*Показания к назначению*

Принимая во внимание различия в спектре антимикробной активности и фармакокинетических показателях цефалоспоринов различных поколений, а также форм для парентерального и перорального применения, можно выделить следующие основные показания к их назначению.

Цефалоспорины I поколения в настоящее время применяются для лечения инфекций, вызванных стрептококками (но не пневмококками и энтерококками) и метициллинчувствительными стафилококками. Так, цефазолин применяется для лечения внебольничных инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной профилактики в хирургии. Основные показания для назначению внутрь - стрептококковый тонзиллофарингит и внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов лёгкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к ним стрептококками и стафилококками.

Применение цефалоспоринов I поколения при инфекциях мочевыводящих и дыхательных путей в настоящее время нельзя считать рациональным в связи с узким спектром активности, распространением устойчивости среди наиболее вероятных возбудителей и появлением в клинической практике более эффективных антибактериальных препаратов.

Цефалоспорины II поколения можно назначать при всех показаниях, перечисленных для I поколения препаратов, а также при инфекциях верхних (острый средний отит, острый синусит) и нижних (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит).

Цефуроксим может служить альтернативой цефазолину при периоперационной антибиотикопрофилактике в хирургии. Цефуроксим и цефуроксим аксетил успешно используются при проведении ступенчатой терапии.

|  |
| --- |
|  |

Цефаклор уступает цефуроксиму аксетилу по активности в отношении респираторных возбудителей (пневмококков), недостаточно хорошо проникает в жидкость среднего уха, поэтому не рекомендуется для лечения острых средних отитов.

Цефалоспорины III поколения назначают для терапии тяжёлых внебольничных и нозокомиальных инфекций. Парентеральные препараты без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) применяют для лечения тяжёлых, угрожающих жизни инфекций, вызванных стрептококками, пневмококками, гемофилами, менингококками, энтеробактериями, таких, как тяжёлые формы инфекций дыхательных путей (пневмония, абсцесс лёгкого и эмпиема плевры - в комбинации с препаратами с антианаэробной активностью), мочевыводящих путей, инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в сочетании с антианаэробными препаратами), при генерализованном сальмонеллёзе, менингите и сепсисе.

Эти препараты могут использоваться для лечения некоторых инфекций в амбулаторной практике, например, при острой гонорее (цефтриаксон), а также при остром среднем отите у детей.

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефоперазон, цефтазидим) применяют при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa.* Антисинегнойные цефалоспорины III поколения обычно являются одним из обязательных компонентов при комбинированной антибиотикотерапии инфекций на фоне нейтропении. Данные препараты обладают более низкой активностью против *S. pneumoniae,* вследствие чего не рекомендуются для терапии пневмококковых инфекций.

Цефоперазон/сульбактам назначается при тех же показаниях, что и цефоперазон, однако имеет преимущества при лечении абсцессов лёгких, эмпиемы плевры, интраабдоминальных и тазовых инфекций вследствие высокой антианаэробной активности, а также инфекций, вызванных бактериями рода ацинетобактер.

|  |
| --- |
|  |

Использование цефалоспоринов III и IV поколения для периоперационной профилактики в хирургии нерационально, прежде всего из-за их недостаточной активности против *S. aureus.*

Показания к назначению препаратов III поколения для приёма внутрь (цефиксима и цефтибутена) ограничены и включают случаи ступенчатой терапии после применения парентеральных средств, инфекции мочевыводящих путей, особенно у детей, беременных и кормящих женщин, инфекции дыхательных путей (цефтибутен не рекомендуется при возможной пневмококковой этиологии).

Цефалоспорины IV поколения используются для терапии тяжёлых, преимущественно нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями (энтеробактером, цитробактером, серрацией и провиденцией, резистентными к цефалоспоринам II и III поколения за счёт гиперпродукции хромосомных AmpC β-лактамаз; а также *P. aeruginosa),* в том числе пневмонии, осложнённых инфекций мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекций (в сочетании с антианаэробными препаратами), при менингите, сепсисе и нейтропенической лихорадке.

*Лекарственные взаимодействия цефалоспоринов*

Не рекомендуется смешивать цефалоспорины с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе, необходимо соблюдать рекомендации производителя по использованию определённых растворителей. На всасывание пероральных цефалоспоринов в кишечнике могут влиять пища; одновременный приём антацидов.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функций почек, повышается риск нефротоксичности.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений. Цефоперазон обладает дисульфирамоподобным эффектом, поэтому недопустимо принимать алкоголь во время терапии этим препаратом.

|  |
| --- |
|  |

**Клиническая фармакология карбапенемов**

В России применяются три антибиотика этой группы: тиенам (комбинация имипенема и целастина), меропенем и эртапенем.

*Микробиологическая характеристика*

Карбапенемы обладают рядом микробиологических особенностей, выгодно отличающих их от других β-лактамов:

•  наиболее широкий спектр активности из всех β-лактамов;

•  устойчивость к действию плазмидных и хромосомных β-лактамаз;

•  низкая частота приобретённой резистентности;

•  отсутствие перекрёстной резистентности с пенициллинами и цефалоспоринами.

*Спектр активности*

Имипенем и меропенем из всех ныне известных антибактериальных препаратов обладают самым широким спектром активности, который включает большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактериальных возбудителей (табл. 26-9).

В отношении грамотрицательных микроорганизмов меропенем более активен, чем имипенем, но менее активен в отношении грамположительных микроорганизмов. Карбапенемы высокоактивны в отношении пневмококков, в том числе пенициллинрезистентных штаммов, анаэробов, включая возбудителей интраабдоминальных инфекций.

К тиенаму устойчивы *Xanthomonas maltophilia;* стафилококки, устойчивые к меимциллину, и некоторые штаммы *Pseudomonas cepacia* нечувствительны к имепенему.

*Фармакокинетика*

Карбапенемы не всасываются при приёме внутрь. После парентерального введения по фармакокинетическим параметрам имипенем и меропенем существенно не различаются: период полувыведения обоих препаратов составляет почти 1 ч; после введения имипенема в крови создаются несколько более высокие концентрации по сравнению с меропенемом; в высокой концентрации распределяются в жидкостях и тканях организма, примерно одинаково проникают в спинномозговую жидкость.

|  |
| --- |
|  |

Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики карбапенемов сходна с другими β-лактамными антибиотиками.

Выделяются почками путём гломерулярной фильтрации. Одной из особенностей имипенема является его гидролиз в почках ферментом дегидропептидазой I, разрушающей 60-95% введённой дозы препарата. При этом концентрация активного препарата в моче недостаточна для эрадикации возбудителей при инфекциях мочевыводящих путей. Для снижения метаболизма имипенема в почках применяется ингибитор дегидропептидазы I - циластатин, обладающий сходным с имипенемом фармакокинетическим профилем. В настоящее время имипенем используется в клинической практике в комбинации с циластатином 1:1 под торговым названием тиенам®. В отличие от имипенема меропенем устойчив к действию дегидропептидазы I.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития побочных эффектов. Наиболее часто отмечаются реакции в месте введения препаратов и реакции со стороны ЖКТ: диарея, тошнота и рвота. Тошнота и рвота чаще возникают при назначении имипенема, поэтому его следует вводить внутривенно в виде длительной капельной инфузии 0,5 г в течение 20-30 мин. При использовании меропенема тошнота и рвота отмечаются реже, что позволяет вводить его внутривенно струйно.

У пациентов с аллергией на β-лактамы возможно развитие перекрёстной аллергической реакции немедленного типа к карбапенемам (анафилактический шок, отёк Квинке, крапивница и др.).

В очень редких случаях при терапии имипенемом отмечается повышение судорожной готовности, что может приводить к возникновению судорог в 0,2-1,5% случаев, в основном у тех пациентов, которые имеют определённые факторы риска (черепно-мозговая травма, инсульт, эпилепсия; почечная недостаточность; пожилой возраст; превышение рекомендованных доз имипенема). Меропенем не влияет на порог судорожной готовности, что позволяет применять его для лечения менингита. Лабораторные показатели - эозинофилия, нейтропения, лейкопения, анемия, редко - агранулоцитоз, обратимая тромбоцитопения.

|  |
| --- |
|  |

*Показания к назначению*

Широкий спектр антимикробной активности карбапенемов в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов делает их препаратами для эмпирической монотерапии тяжёлых, угрожающих жизни инфекций: нозокомиальных; тяжёлых инфекций полимикробной этиологии (особенно вызванных ассоциациями аэробов и анаэробов) мягких тканей, костей, дыхательных путей, брюшной полости и малого таза; осложнённых инфекций мочевыводящих путей, при невозможности применять фторхинолоны; инфекций у пациентов с нейтропениями; бактериального менингита (только меропенем); а также при неэффективной эмпирической терапии тяжёлых инфекций у пациентов, получавших другие антибиотики.

Имипенем и меропенем при назначении в одинаковых дозах обладают равной клинической эффективностью. Монотерапия карбапенемами является такой же действенной, как терапия традиционно применяемыми препаратами и их комбинациями, а в ряде случаев превосходит их по эффективности.

*Лекарственные взаимодействия карбапенемов*

При приготовлении растворов карбапенемов для парентерального введения следует использовать только рекомендованные производителями растворители. Недопустимо смешивать карбапенемы с другими препаратами в одной инфузионной системе.

Карбапенемы нельзя комбинировать с другими β-лактамами (пенициллинами, цефалоспоринами и азтреонамом) ввиду антагонизма.

При одновременном применении имипенема/циластатина с циклоспорином или теофиллином увеличивается риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительными нарушениями функций почек.

**Клиническая фармакология аминогликозидов**

Аминогликозиды являются бактерицидными антибиотиками широкого спектра действия. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов.

*Спектр активности*

Стрептомицин, канамицин, виомицин действуют на *M. tuberculosis,* в то время как амикацин более активен против *M. avium* и других атипичных микобактерий.

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность против грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.* и др.) а также неферментирующих грамотрицательных палочек (P. *aeruginosa, Acinetobacter spp.).* Аминогликозиды активны против стафилококков, кроме метициллинрезистентных штаммов.

Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллёза.

Аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae, S. maltophilia, B. cepacia,* анаэробов *(Bacteroides spp., Clostridium spp.* и др.). Более того, резистентность *S. pneumoniae, S. maltophilia* и *B. cepacia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то что аминогликозиды *in vitro* активны против гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

Неомицин имеет спектр действия, близкий к стрептомицину, но из-за высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций не применяется парентерально. При приёме внутрь (низкая абсорбция) используется для лечения заблеваний ЖКТ. Применяется наружно при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи.

*Фармакокинетика*

**Всасывание.** При приёме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, внутрь их назначают с целью получения местного эффекта (неомицин). После внутримышечного введения всасываются

|  |
| --- |
|  |

быстро и полностью. Максимальные (пиковые) концентрации развиваются через 30 мин после окончания внутривенной инфузии и через 0,5-1,5 ч после внутримышечного введения. Основной путь введения парентеральный, можно вводить в серозные полости, эндобронхиально; по жизненным показаниям - эндолюмбально.

**Метаболизм.** Аминогликозиды не метаболизируются.

**Распределение.** Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, поскольку зависят от объёма распределения. Объём распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объёма жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объём распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардиальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкость. При сравнении на биологической модели концентрации гентамицина в бронхиальном секрете при внутримышечном (многократном), внутримышечном (однократном) и внутривенном болюсном введении концентрация гентамицина в бронхах достигала уровня минимальной подавляющей концентрации только при внутривенном болюсном введении. Аминогликозиды медленно накапливаются в макрофагах (рибосомах), но при этом антибиотик теряет свою активность, способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, лёгких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, жёлчи, грудном молоке. Средние терапевтические концентрации обнаруживаются в отделяемом ран, гное, грануляциях. В очаги воспаления аминогликозиды хорошо проникают только в острой фазе. Аминогликозиды проникают через плаценту, плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорождённых в ликворе достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

|  |
| --- |
|  |

**Выведение.** Выводятся аминогликозиды в неизменённом виде путём клубочковой фильтрации и тубулярной секреции, создавая высокие концентрации в моче. Выводится 50-80% принятой дозы в течение первых 6-8 ч. Печёночный клиренс имеет значение только для канамицина (концентрация его в жёлчи составляет 50% его уровня в крови).

Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии. У пациентов с лихорадкой она может увеличи-

ваться, при снижении функции почек значительно замедляется. У пожилых в результате возрастного снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорождённых - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более, что требует изменения режима дозирования препарата.

*Режимы дозирования аминогликозидов*

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима парентерального назначения аминогликозидов: традиционный, когда их вводят 2-3 раза в сутки, либо однократное внутривенное капельное введение всей суточной дозы.

При использовании традиционного режима дозирования первоначальная однократная доза гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1-2 мг на 1 кг идеальной массы тела; амикацина и канамицина - 7,5 мг/кг. При нормальной величине клубочковой фильтрации поддерживающую дозу гентамицина, тобрамицина и нетилмицина (3-5 мг/кг в день) распределяют на 3 приёма. Поддерживающая доза для амикацина и канамицина составляет 15 мг/кг в день в 2-3 приё- ма, продолжительность курса лечения - 7-10 дней; более длительное использование аминогликозидов возможно лишь по строгим показаниям.

Однократное внутривенное капельное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические исследования показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы снижаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов не должен использоваться при лечении бактериального эндокардита.

|  |
| --- |
|  |

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм долженствующей массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощённых пациентов доза увеличивается на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжёлых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях мочевыводящих путей - минимальные или средние дозы. Максимальные дозы не следует назначать пожилым.

У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны снижаться. Это достигается либо снижением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями. При сопутствующей почечной недостаточности дозу определяют исходя из концентрации креатинина.

Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от ряда причин, для достижения максимального клинического эффекта при одновременном снижении риска развития нежелательных реакций проводят терапевтический лекарственный мониторинг. Эффект лечения аминогликозидами зависит от пиковой концентрации препарата в крови. Фармакокинетический мониторинг предполагает определение пиковой концентрации аминогликозида в сыворотке крови через 60 мин после внутримышечного введния или через 15-30 мин после окончания внутривенного.

Пиковая концентрация должна составлять не менее 6-10 мкг/мл для гентамицина, тобрамицина, нетилмицина (до 20 мкг/мл) и не менее 20-30 мкг/мл для канамицина и амикацина (до 50-60 мкг/мл).

|  |
| --- |
|  |

Определение остаточной концентрации (перед очередным введением) свидетельствует о степени кумуляции аминогликозида и позволяет контролировать безопасность терапии: менее 2 мкг/мл для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина, менее 10 мкг/мл для канамицина и амикацина.

*Нежелательные лекарственные взаимодействия*

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду.

Нефротоксический эффект может проявляться значительным увеличением или уменьшением частоты мочеиспускания или количества мочи, повышенным чувством жажды, снижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторами риска нефротоксичности являются исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицина В, полимиксина В, ванкомицина, петлевых диуретиков, циклоспорина).

Ототоксичность проявляется снижением слуха, шумом, звоном или ощущением «заложенности» в ушах. Факторами риска являются пожилой возраст, исходные нарушения слуха, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное назначение других ототоксичных препаратов.

Вестибулотоксичность проявляется нарушением координации движений, головокружением. Чаще развивается у пациентов пожилого возраста, при исходных вестибулярных расстройствах, использовании высоких доз, длительных курсов лечения.

Нервно-мышечная блокада проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), ботулизм, одновременное или предшествовавшее применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: внутривенное введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

|  |
| --- |
|  |

*Лекарственные взаимодействия*

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β-лактамными антибиотиками и гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

В связи с высокой токсичностью аминогликозидов целесообразно использовать их короткими курсами в синергидных сочетаниях с другими антибиотиками. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, высокоэффективна комбинация аминогликозидов с карбенициллином. Синергизм также отмечается при сочетании с бензилпенициллином, цефалоспоринами. Вероятность нефротоксических реакций увеличивается при сочетании с цефалоридином, сульфаниламидами, фуросемидом, этакриновой кислотой, другими препаратами, снижающими тубулярную секрецию. Следует избегать совместного применения с другими нефротоксичными ЛС (полимиксином В, амфотерицином В, ванкомицином). Для уменьшения повреждающего действия аминогликозидов на почки больные должны получать достаточное количество жидкости.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость экскреции аминогликозидов.

Вероятность аллергических осложнений невысока.

*Показания к применению*

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также бактериального эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулёза. Неомицин, как наиболее токсичный среди аминогликозидов, применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для лечения стафилококковых инфекций, поскольку существуют другие более эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

|  |
| --- |
|  |

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения внебольничных пневмоний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков против основного возбудителя - пневмококка.

Ошибочным является назначение аминогликозидов для терапии шигеллёзов и сальмонеллёзов (как внутрь, так и парентерально), что обусловлено их клинической неэффективностью против возбудителей, локализованных внутриклеточно.

Аминогликозиды не следует применять для лечения неосложнён- ных инфекций мочевыводящих путей, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

**Клиническая фармакология тетрациклинов**

К группе тетрациклинов относятся тетрациклин, окситетрациклин доксициклин.

Общие свойства антибиотиков этой группы:

•  бактериостатическое действие;

•  широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий;

•  перекрёстная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы;

•  высокая частота нежелательных реакций.

*Спектр антимикробной активности*

Природный спектр действия тетрациклинов охватывает грамположительные кокки (в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, стрептококков и большинства стафилококков) и грамотрицательные кокки: гонококки, пневмококки и *M. catarrhalis* (50% штаммов гемолитического стрептококка и 70% штаммов энтерококков устойчивы), листерии, возбудители сибирской язвы, иерсинии, хламидии, микоплазмы, кампилобактерии, бруцеллы, гемофильную палочку, *Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi,* холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии, риккетсии, бледные спирохеты, клостридии (кроме *C. difficile),* фузобактерии, *Propionibacterium acne* (вызывающие развитие угрей). Доксициклин активен в отношении малярийного плазмодия.

|  |
| --- |
|  |

*Фармакокинетика*

**Всасывание.** При назначении внутрь всасываемость тетрациклина и окситетрациклина составляет 70-80%. При приёме препаратов после еды всасывание снижается. Всасывание тетрациклинов происходит медленно. Парентеральное введение создаёт высокие концентрации препарата в крови, в 2 раза и более превышающие концентрацию после приёма внутрь. Наилучшая всасываемость у доксициклина. Биодоступность доксициклина составляет 90-95% и практически не зависит от пищи. Биодоступность тетрациклина натощак - 75%, при приёме с пищей снижается в 2 раза. Максимальная концентрация достигается при приёме внутрь к 1-3 ч; средняя терапевтическая концентрация (1-4 мкг/мл) поддерживается на протяжении 12-24 ч. Связь с белком 80-95%, Т1/2 тетрациклина 3-6 ч, окситетрациклина 9-10 ч, а доксициклина 12-22 ч.

**Метаболизм.** Метаболизируются в печени, метаболизм доксициклина значительно выше, чем у тетрациклина и окситетрациклина.

**Распределение.** Тетрациклины проникают в лёгкие, печень, почки, селезёнку, матку, миндалины, простату, накапливаются в воспалённой и опухолевой ткани. Доксициклин имеет лучшее распределение в ткани. В комплексе с кальцием тетрациклины откладываются в костной ткани, эмали зубов (особенно в молодой пролиферирующей ткани).

В лёгочной ткани их концентрация может превышать уровень их содержания в крови в 10-15 раз; в жёлчи (при нормальной функции печени) концентрация природных тетрациклинов в 5-10 раз выше, чем в крови. В плевральной жидкости концентрация тетрациклинов составляет 25-75% плазменной, в асцитической и синовиальной жидкостях соответственно 50-100% и 60-100%. Через ГЭБ они проникают плохо, даже при парентеральном введении концентрация в це-

|  |
| --- |
|  |

реброспинальной жидкости составляет около 10% уровня в сыворотке крови, при менингитах - 15-50%. Хорошо проходят через плаценту и накапливаются в грудном молоке. Концентрация тетрациклинов в крови плода и грудном молоке составляет соответственно 10-50% и 50-100% плазменной.

**Выведение.** Выводятся тетрациклины в основном с мочой и калом (активная гастроинтестинальная секреция усиливается при заболеваниях почек).

Среднее выведение с калом при приёме внутрь составляет 20-50% принятой дозы, при внутривенном введении - 6-10%. Почками тетрациклины выводятся путём клубочковой фильтрации. С мочой выводится 10-25% антибиотика, принятого внутрь, и 20-70%, вводимого внутривенно. При нормальной функции печени тетрациклины имеют значительный печёночный клиренс, что приводит к созданию концентрации в жёлчи, в 5-20 раз превышающей их уровень в крови. Печёночная недостаточность влечёт за собой увеличение концентрации тетрациклинов в крови и снижение её в жёлчи. При нарушении выделительной функции почек концентрация их в крови за счёт увеличения Т1/2 резко возрастает.

Доксициклин в отличие от тетрациклина имеет более высокую липофильность, поэтому выводится в высоком проценте через ЖКТ, причём у пациентов с почечной недостаточностью этот путь является основным и выведение доксициклина не снижается. При гемодиализе тетрациклины выводятся с трудом, а доксициклин не выводится.

**Нежелательные лекарственные реакции**

Частота побочных реакций при использовании тетрациклинов составляет 7-30%. Преобладают токсические осложнения, обусловленные катаболическим действием тетрациклинов: гипотрофия, гиповитаминозы, поражения печени (некрозы), почек (тубулярный некроз), угнетение белкового обмена, ульцерация ЖКТ, фотосенсибилизация кожи (чаще доксициклин), понос, тошнота, повышение внутричерепного давления; биологические осложнения, связанные с подавлением сапрофитов и развитием вторичных инфекций (кандидоз, стафилококковый энтероколит).

|  |
| --- |
|  |

Тетрациклины могут вызывать повышение уровня щелочной фосфатазы, амилазы, билирубина, остаточного азота и при лабораторных исследованиях могут дать ложнопожительное увеличение уровня катехоламинов в моче. Между тетрациклинами существует перекрёстная аллергия.

Внутрь рекомендуется принимать тетрациклины натощак или через 3 ч после еды, запивая их 200 мл воды, что уменьшает раздражающее влияние на стенку пищевода и кишечника, улучшает всасывание.

У детей тетрациклины вызывают нарушение образования костной и зубной ткани: дисколорацию (изменение окраски) зубов, дефекты эмали, замедление линейного роста костей (препараты не разрешается применять у детей). Детям до 8 лет тетрациклины не назначают.

*Лекарственные взаимодействия*

Пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина (но не доксициклина), так как при взаимодействии с катионами кальция, магния и алюминия, которые содержатся в пище и в антацидах, образуются нерастворимые хелатные соединения.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты ускоряют метаболизм доксициклина в печени, почти в 2 раза укорачивают период полувыведения. Аналогичная картина может отмечаться у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

*Показания*

•  Инфекции верхних дыхательных путей - острый синусит (доксициклин).

•  Инфекции нижних дыхательных путей - обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (доксициклин).

•  Инфекции желчевыводящих путей.

•  Ородентальные инфекции - периодонтит (доксициклин).

•  Иерсиниоз (доксициклин).

•  Эрадикация *H. pylori* (тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).

•  Угревая сыпь при неэффективности местной терапии (доксициклин).

•  Сифилис (при аллергии к пенициллину).

•  Уретрит, вызванный хламидиями, микоплазмами, уреаплазмами (доксициклин).

|  |
| --- |
|  |

•  Риккетсиозы.

•  Особо опасные инфекции - чума (в сочетании со стрептомицином), холера (доксициклин).

•  Зоонозные инфекции - лептоспироз, бруцеллёз, туляремия (в сочетании со стрептомицином).

*Противопоказания*

•  Возраст до 8 лет.

•  Беременность, кормление грудным молоком, тяжёлая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

**Клиническая фармакология макролидов**

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основой химической структуры которых является макроциклическое лактонное кольцо. В клинической практике применяются три группы макролидов: 14-, 15- и 16-членные, в зависимости от числа атомов углерода в кольце.

*Механизм действия*

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Макролиды обладают преимущественно бактериостатическим действием. Однако в высоких концентрациях они могут действовать бактерицидно на β-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии.

*Спектр активности*

Макролиды характеризуются высокой активностью против грамположительных кокков, таких, как β-гемолитический стрептококк группы А *(S. pyogenes),* пневмококк *(S. pneumoniae),* золотистый стафилококк *(S. aureus),* за исключением метициллинрезистентных штаммов. Действуют на возбудителя коклюша *(B. pertussis),* дифтерийную палочку (C. *diphtheriae),* моракселлу *(M. catarrhalis),* легионеллы, кампилобактеры, листерии, хламидии (С. *trachomatis, C. pneumoniae),* микоплазмы *(M. pneumoniae),* уреаплазмы *(U. urealyticum).*

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин превосходит все другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки *(H. influenzae).* Кларитромицин по сравнению с другими макролидами более активен против хеликобактера и атипичных микобактерий *(M. avium, M. leprae* и др.). Спирамицин активен в отношении некоторых простейших *(T. gondii, Cryptosporidium spp.).*

|  |
| --- |
|  |

Макролиды обладают высокой активностью в отношении чувствительных штаммов пневмококка *in vitro,* в то же время концентрация эритромицина и кларитромицина в крови не достигает значений

минимальной подавляющей концентрации в отношении устойчивых штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae.* Так, для азитромицина показатель AUC/МИК по отношению к чувствительным пневмококкам составляет 50, а клиническая эффективность - 94%, в то же время для резистентных пневмококков эти показатели составляют <0,1 и 21% соответственно. У эритромицина и кларитромицина величина Т>МИК по отношению к *H. influenzae* практически равна нулю, а клиническая эффективность не превышает 15-20%. Кроме того, снижение активности макролидов по отношению к *H. influenzae* объясняется низкими величинами рН, которые обычно наблюдаются при гнойно-воспалительных процессах в лёгких и приводят к дополнительному снижению эффективности макролидов. Несоответствие между концентрацией макролидных антибиотиков и величиной минимальной подавляющей концентрации для *S. pneumoniae* приводит к росту числа эритромицинрезистентных штаммов. Таким образом, макролиды демонстрируют сравнительно низкую эффективность по отношению к основным возбудителям бактериальной пневмонии, в отличие от высокой эффективности при лечении пневмонии, вызванной атипичными микроорганизмами.

*Резистентность микрофлоры к макролидам*

Приобретённая резистентность к макролидам может развиваться путём модификации мишени на рибосомах, а также с помощью активного выталкивания (эффлюкс) препаратов из микробной клетки или бактериальной инактивации. При этом полная резистентность микроорганизмов к макролидам, как правило, является перекрёстной к 14- и 15-членным макролидам, исключение составляют 16-членные препараты.

|  |
| --- |
|  |

*Фармакокинетика*

**Всасывание.** Степень всасывания макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, его лекарственной формы и присутствия пищи. Пища существенно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени других макролидов и практически не влияет на биодоступность кларитромицина и спирамицина. Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, поэтому их пиковые концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов.

Связь с белками: эритромицин 74%, кларитромицин 70%, рокситромицин 90%, азитромицин 23-50%, спирамицин 10-18%.

**Метаболизм.** Метаболизируются макролиды в печени при участии цитохрома Р450 с образованием как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антимикробной активностью.

**Распределение.** Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации во многих органах и тканях (миндалины, придаточные пазухи носа, лёгкие, простата и т.д.). При этом они хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Макролиды благодаря высокой способности к диффузии лучше накапливаются в ткани лёгкого, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме. Наиболее показательны в этом плане новейшие макролиды: кларитромицин в дозе 500 мг накапливается в лёгочной паренхиме в большей концентрации, чем при введении аналогичной дозы эритромицина. Азитромицин обладает примерно такими же свойствами, при этом его концентрация в сыворотке обычно определяется с трудом, а в ткани лёгкого сохраняется на очень высоком уровне в течение 48-96 ч после однократного введения. В общем случае концентрация новых макролидов в слизистой бронха в 5-30 раз превышает сывороточную. Макролиды лучше проникают в клетки эпителия, чем в жидкость на поверхности эпителия.

|  |
| --- |
|  |

Азитромицин после однократного назначения внутрь в дозе 500 мг достигает в приэпителиальной жидкости концентрации в 17,5 раз большей, чем минимальная подавляющая концентрация для *S. pneumoniae.* Эритромицин при внутривенном введении в дозе 500 мг накапливается в ткани лёгкого в больших концентрациях, чем при назначении внутрь 1000 мг.

Макролиды плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко.

**Выведение.** Метаболиты макролидов выделяются с жёлчью. Почечная экскреция составляет 5-10%. Период полувыведения различных препаратов колеблется от 1,5 (эритромицин, джозамицин, мидекамицин) до 65 ч (азитромицин). При почечной недостаточности период полувыведения большинства макролидов не изменяется; не требуется коррекции дозы большинства макролидов, за исключением кларитромицина и рокситромицина, экскреция которых может замедляться. При циррозе печени отмечается его значительное увеличение.

*Нежелательные лекарственные взаимодействия*

Макролиды являются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Аллергические реакции встречаются очень редко. Желудочнокишечные расстройства встречаются с одинаковой частотой при применении эритромицина, кларитромицина и азитромицина. Причиной этих явлений является повышение моторной функции вследствие действия макролидов на мотилиновые рецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ. Другие препараты переносятся значительно лучше. Умеренная гепатотоксичность препаратов чаще проявляется транзиторным

повышением активности печёночных ферментов. Чаще эти явления встречаются при применении эритромицина. При длительном применении эритромицина может развится холестатический гепатит. При внутривенном введении могут быть тромбофлебиты из-за местно-раздражающего действия.

|  |
| --- |
|  |

*Лекарственные взаимодействия*

Взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами основываются на ингибировании активности микросомальных ферментов печени (система цитохрома Р-450). По степени ингибирования макролиды распределяются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Клинически важное значение имеет взаимодействие эритромицина и кларитромицина с непрямыми антикоагулянтами (варфарин), теофиллином, противосудорожными препаратами (карбамазепин, вальпроевая кислота), циклоспорином, кортикостероидами, дигоксином и др., в результате которого повышается риск развития нежелательных реакций.

Совместное применение эритромицина и эрготамина может приводить к резким спастическим сосудистым реакциям. Эритромицин увеличивает площадь под фармакокинетической кривой мидазолама (препарат из группы бензодиазепинов).

Снижает метаболизм блокаторов кальциевых каналов, противоопухолевых преапартов (тамоксифен, винбластин), гиполипидемических препаратов группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ловастатин, правастатин), а также наркотических анальгетиков, ингибиторов протеаз (индинавир) , что требует тщательного лекарственного мониторинга и коррекции доз.

Сочетание макролидов (кроме спирамицина) с цизапридом очень опасно ввиду высокого риска развития тяжёлых желудочковых аритмий.

Эритромицин, кларитромицин (но не азитромицин или диритромицин) вызывают увеличение интервала *Q-T* и увеличивают риск кардиотоксических проявлений при совместном применении антигистаминных препаратов (терфенадин, астемизол). Антациды замедляют всасывание макролидов из ЖКТ.

*Показания*

•  Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).

|  |
| --- |
|  |

•  Инфекции кожи и мягких тканей.

•  Инфекции, передающиеся половым путём (хламидиоз, уреаплазмоз).

•  Токсоплазмоз (спирамицин).

•  Кампилобактериальные инфекции (эритромицин).

•  Эрадикация *H. pylori* (кларитромицин).

•  Криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).

•  Ородентальные инфекции (периодонтит, периостит).

•  Тяжёлая угревая сыпь.

•  Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium,* у больных с ВИЧ-инфекцией (кларитромицин, азитромицин).

С профилактической целью макролиды примененяются при следующих заболеваниях:

•  коклюш (для лиц, контактировавших с больными, - эритромицин);

•  менингококковый менингит (спирамицин);

•  ревматизм (при аллергии на пенициллин);

•  малярия (азитромицин);

•  деконтаминация кишечника перед операциями на толстой кишке (эритромицин в сочетании с канамицином).

*Противопоказания*

Макролиды противопоказаны лицам с гиперчувствительностью. *Предостережения*

При беременности не рекомендуется применять кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин и джозамицин. Кормящим женщинам не следует назначать спирамицин и мидекамицин, так как препараты проникают в грудное молоко. Безопасность применения у детей младше 6 мес не определена для кларитромицина.

При тяжёлой почечной недостаточности (CL креатинина <30 мл/ мин) увеличиваются периоды полувыведения кларитромицина и рокситромицина. При заболеваниях печени с осторожностью следует применять эритромицин, рокситромицин и джозамицин, при тяжёлых заболеваниях печени доза кларитромицина снижается.

Растворы эритромицина, кларитромицина и спирамицина обладают выраженным местно-раздражающим действием, поэтому их следует вводить внутривенно капельно. Нельзя вводить макролиды внутривенно струйно и внутримышечно.

|  |
| --- |
|  |

**Клиническая фармакология линкозамидов**

Группа линкозамидов представлена природным антибиотиком линкомицином и его полусинтетическим аналогом клиндамицином, кото-

рый имеет более высокую активность *in vitro.* По механизму действия близки к макролидам. Бактериостатический эффект обусловлен действием на 50S-субъединицу бактериальной рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка. Бактерицидный эффект может проявиться при высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов.

*Спектр активности*

Активны по отношению к большинству грамположительных кокков. Наиболее чувствительны стафилококки (кроме метициллинрезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы - пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B. fragilis).* Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших - токсоплазм, *B. fragilis* пневмоцист, *P. falciparum.*

Линкозамиды рассматриваются как препараты резерва при стрептококковых и стафилококковых инфекциях, а также при заболеваниях, вызванных неспорообразующими анаэробами.

Имеют множественные механизмы развития резистентности микроорганизмов к препаратам. Отмечается быстро развивающаяся пере- крёстная с макролидами резистентность стафилококков к обоим препаратам.

*Фармакокинетика*

**Всасывание.** При приёме линкомицина внутрь всасывается 30- 40% препарата, пища замедляет всасывание, биодоступность линкомицина всего 30%. Клиндамицин лучше всасывается в ЖКТ: абсорбция и биодоступность 90%, не зависит от пищи. Время достижении максимальной концентрации обоих препаратов составляет 2-3 ч. Терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 12 ч. Клиндамицин связывается с белками.

**Распределение.** Хорошо проникают в различные ткани и органы. Плохо проходят через ГЭБ, в костную ткань, достигая 15-25% у линкомицина и до 40% у клиндамицина от их концентрации в сыворотке крови. Концентрация в мокроте клиндамицина 30-75%, в жёлчи, синовиальной и перитонеальной жидкости 50%, а в плевральной жидкости до 50-90%, в аппендиксе, фаллопиевых трубах, трофических язвах, ранах и гное 30%. Хорошо проникают в материнское молоко, составляет 50-100% концентрации в крови. Хорошо проникает через плаценту.

|  |
| --- |
|  |

**Метаболизм.** Частично метаболизируются в печени (клиндамицин

до 70-80%).

**Выведение.** Т1/2 линкомицина составляет 5-6 ч, клиндамицина - 2-3 ч.

Линкомицин выводится в неизменённом виде и в виде метаболитов, в основном с жёлчью и калом; с мочой экскретируется лишь 10-30% принятой дозы. Концентрация его в моче составляет до 17 мкг/мл при приёме внутрь и до 80 мкг/мл после внутривенного введения. Клиндамицин выводится в течение 4 сут почками (10%) и через кишечник (3,6%) в виде активного препарата, остальное - в виде неактивных метаболитов. Не выводится с помощью гемодиализа. Период полувыведения увеличивается у больных с заболеваниями печени и почек.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Псевдомембранозный колит может появляться как на фоне приёма клиндамицина, так и через 2-3 нед после прекращения лечения. Быстрое введение препарата внутривенно может привести к развитию острой левожелудочковой недостаточности и снижению АД, остановке сердца.

При назначении клиндамицина в высоких дозах необходим лекарственный мониторинг.

*Показания к применению*

•  Инфекции нижних отделов дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс лёгкого, эмпиема.

•  Инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.

•  Инфекции костей и суставов.

•  Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы.

•  Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.

• Хлорохинрезистентная тропическая малярия, вызываемая *P. falciparum* (только клиндамицин в сочетании с хинином).

•  Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).

|  |
| --- |
|  |

При тяжёлых инфекциях линкозамиды должны сочетаться с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды и др.).

**Противопоказания**

Заболевания ЖКТ в анамнезе (неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков), повышенная чувствительность к линкозамидам или доксорубицину, беременность, грудное вскармливание. При терминальной почечной или печёночной недостаточности необходимо уменьшить дозировку.

*Лекарственные взаимодействия*

Ингаляционные наркотические средства или миорелаксанты - нервно-мышечная блокада (мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания). Для снятия блокады необходимы антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.

**Полипептиды**

Полипептиды активны по отношению к грамотрицательной флоре (за исключением кокков): *P. aeruginosa, E. coli, H. Influenzae,* сальмонеллы, шигеллы. Не действуют на большинство штаммов протея, серрации, *B. fragilis,* возбудителя туберкулёза, дифтерии, на клостридии и грибы. Влияют лишь на внеклеточно расположенных возбудителей.

Полимиксин В (препарат для парентерального введения) - средство резерва для лечения синегнойной инфекции: сепсиса, менингита (вводится интралюмбально), пневмонии, инфекции мочевых путей.

При инфекциях, вызванных другой грамотрицательной микрофлорой, его используют только при полирезистентности возбудителя к другим, менее токсичным препаратам. Не действуют на кокковые аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Полимиксин М (препарат для местного применения) используют для терапии кишечных инфекций и местного лечения синегнойных инфекций раневых поверхностей, отита, язв роговицы.

*Фармакокинетика*

При применении внутрь практически не всасывается. Назначают внутрь при инфекционных энтероколитах и дизентерии, для местного лечения раневых поверхностей.

|  |
| --- |
|  |

Полимиксин В при внутримышечном введении всасывается быстро, в крови обнаруживается через 30 мин, максимум его концентрации отмечается через 1-2 ч. При повторных введениях в суточной дозе 2-4 мг/кг средняя концентрация составляет 1-8 мкг/мл. Связь с белком незначительна. Плохо проникает через гистогематические барьеры и ГЭБ, быстро инактивируется в гное. Для создания необходимых концентраций требуется введение непосредственно в очаги инфекции.

Полимиксин В после внутримышечного введения в незначительном количестве выделяется с жёлчью. Метаболизируется в печени. Почками выводится 60% введённой дозы, концентрация его в моче в 20-30 раз превышает плазменную. При сниженной функции почек препарат накапливается в крови.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Нефротоксичность (недопустимо сочетание с другими нефротоксичными препаратами), нейротоксичность, проявления нервно-мышечной блокады (особенно у больных с исходной ХПН, миастенией, на фоне применения миорелаксантов), тромбоцитопения, нарушения электролитного баланса (гипокальциемия, гипокалиемия).

**Ристомицин**

*Фармакокинетика*

Не всасывается в ЖКТ, единственный путь введения - внутривенный (внутримышечно не назначают из-за выраженной болезненности). С белками плазмы связывается слабо. Хорошо проникает в лимфу, почки, селезёнку, лёгкие, где его концентрация больше, чем в крови. В меньших концентрациях обнаруживается в печени, миокарде, ткани мозга. При менингитах хорошо проходит через ГЭБ. В плевральных и

перитонеальных экссудатах его концентрация в 2-4 раза ниже, чем в крови. Средняя терапевтическая концентрация (5 ЕД/мл) после однократного вливания в дозе 10 000-20 000 ЕД сохраняется более 6 ч.

Даже при нормальной функции почек может наблюдаться кумуляция препарата. Выводится на 80% почками (в основном в течение первых 3 ч после введения). При почечной недостаточности кратность введения уменьшают. С жёлчью выводится 0,1-0,2%.

|  |
| --- |
|  |

*Нежелательные лекарственные реакции*

При длительном введении отмечаются тромбофлебиты, при попадании под кожу - болезненные инфильтраты. У 5-12% больных наблюдаются лейкопения, нейтропения (вплоть до агранулоцитоза), анемия, токсическая тромбоцитопения, эозинофилия. В связи с этим при необходимости использования препарата в больших дозах, особенно у детей, необходимо один раз в 2 дня делать общий анализ крови. Большинство побочных реакций исчезает через 7-8 дней после отмены препарата. Описано нефро-, гепато- и ототоксическое действие ристомицина, возможно развитие аллергических реакций.

**Клиническая фармакология гликопептидов**

Группа гликопептидов включает два природных антибиотика - ванкомицин и тейкопланин. Рост интереса к гликопептидам обусловлен увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами.

**Фармакодинамика.** Гликопептиды обладают преимущественно бактериостатическим действием, механизм которого заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий.

**Спектр активности.** Обладают активностью в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов.

Ванкомицин активен по отношению *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназообразующие и метилциллинрезистентные стафилококки), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium spp., Haemophilus influenzae.*

Тейкопланин активен в отношении *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных штаммов *Staphylococcus spp.* (включая резистентные к метициллину и другим β-лактамным антибиотикам), *Streptococcus spp., Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Corynebacterium spp., Clostridium difficile, Peptococcus spp.* Устойчивы почти все грамотрицательные бактерии, микобактерии, вирусы, простейшие. Не имеют перекрёст- ной резистентности с другими антибиотиками.

|  |
| --- |
|  |

При исследовании *in vitro* выявлены некоторые различия в уровне природной активности и приобретённой резистентности между препа-

ратами: более высокая активность тейкопланина в отношении *S. aureus* (в том числе метициллинрезистентных штаммов), стрептококков (включая *S. pneumoniae)* и энтерококков; а ванкомицина - в отношении коагулазонегативных стафилококков.

В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину.

Некоторые ванкомицинрезистентные штаммы энтерококков сохраняют чувствительность к тейкопланину.

*Фармакокинетика*

**Ванкомицин.** Основной путь введения внутривенный (внутримышечное назначение очень болезненно). При приёме внутрь ванкомицин практически не всасывается; используют в лечении псевдомембранозного колита.

Средняя терапевтическая концентрация препарата сохраняется в течение 8-10 ч после введения. После внутривенного введения объём распределения 0,4 л/кг, связь с белком 55%, практически не метаболизируется. При интраперитонеальном введении в дозе 30 мг/кг концентрация в плазме крови около 10 мг/кг. Около 60% дозы абсорбируется через 6 ч. При многократном введении отмечается кумуляция. Препарат быстро проникает в полость перикарда, плевры, синовиальную и асцитическую жидкости (концентрация 50-100% плазменной). При менингитах концентрация ванкомицина в цереброспинальной жидкости составляет 10-20% плазменной. Обнаруживается в жёлчи (50% концентрации в крови), с калом выделяется в незначительном количестве. Основной путь выведения (90%) - клубочковая фильтрация. Концентрация в моче 100-300 мкг/мл. Т1/2 - 4-6 ч (у больных с нормальной фукнкцией почек). У больных со сниженной функцией почек и у пожилых Т1/2 - 7,5 дней. 75% дозы экскретируется в первые

|  |
| --- |
|  |

24 ч.

**Тейкопланин®.** Биодоступность после внутримышечного введения 3-6 мг/кг - 90%. Т1/2 40-70 ч позволяет назначать его один раз в сутки, после внутривенного введения 3-6 мг Т1/2 - 150 ч. Связь с белками плазмы 90-95%. Экскреция почками - 80%.

Гликопептиды не метаболизируются. Выводятся почками в неиз- менённом виде, при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

*Нежелательные лекарственные реакции*

*Показания*

Показания к применению гликопептидов: при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными *S. aureus,* а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам, гликопептиды являются препаратами выбора.

•  Инфекции, вызванные метициллинрезистентными *S. aureus.*

• Стафилококковые инфекции при аллергии к β-лактамам.

•  Тяжёлые инфекции, вызванные *Enterococcus spp., C. jeikeium, B. cereus, F. meningosepticum.*

•  Инфекционный эндокардит, вызванный зеленящими стрептококками и *S. bovis* при аллергии к β-лактамам.

•  Инфекционный эндокардит, вызванный *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).

•  Менингит, вызванный *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину.

•  Эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию:

- инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);

- катетер-ассоциированный сепсис;

- посттравматический или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспоринами третьего поколения или фторхинолонами);

- перитонит при перитонеальном диализе;

- фебрильная нейтропения (при неэффективности стартовой терапии).

|  |
| --- |
|  |

•  Внутрь при антибиотикоассоциированной диарее, вызванной *C. difficile.*

Профилактическое применение - периоперационная профилактика при ортопедических и кардиохирургических операциях с высокой частотой распространения метициллинрезистентных *S. aureus* или при аллергии на β-лактамы; профилактика эндокардита у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

*Противопоказания*

Гиперчувствительность к гликопептидам.

*Лекарственные взаимодействия*

**Фузидовая кислота**

Как и гликопептиды, является антибиотиком резерва при инфекциях, вызванных штаммами стафилакокка, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам.

Бактериостатический препарат узкого спектра действия. Высокоактивен в отношении *Staphyloccocus spp., Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae,* менее активен в отношении *Streptoccus spp.,* в том числе *Streptoccus pneumoniae.* Эффективен в отношении *Staphyloccocus,* устойчивых к пенициллинам, стрептомицинам, хлорамфениколу, эритромицину; *Neisseria spp. Haemophilus spp., Moraxella spp., Corynebacteria spp.*

Обладает слабым противовирусным действием (адено-, риновирусы, вирус осповакцины). Не активен в отношении грамотрицательных бактерий, а также простейших и грибов.

*Фармакокинетика*

Препарат эффективен при приёме внутрь, хорошо всасывается (особенно натощак). Максимальная концентрация в крови определяется через 2-3 ч, средняя терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 24 ч. При повторных приёмах может кумулировать. Препарат можно вводить внутривенно. При приёме внутрь в дозе 0,5 г 2 раза в день концентрация стабилизируется на уровне 20 мкг/мл, при дозе 1 г 2 раза в день - 55-60 мкг/мл. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Уровень антибиотика в лёгких, почках, костях, плевральном экссудате, хрящах, соединительной ткани составляет 30-50% от уровня в крови. Благодаря высокой липофильности обнаруживается в высоких концентрациях в очагах воспаления (40-60% уровня в крови), в секвестрах. Проникает через плацентарный барьер, в незначительных количествах обнаруживается в молоке матери. Не проходит через ГЭБ. С белками связывается на 90%. Фузидин\* выделяется из организма с жёлчью, где обнаруживается в высоких концентрациях. Метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. С мочой выводится лишь 0,1% принимаемого препарата, концентрация в моче составляет 0,3-0,8 мкг/мл. С калом экскретируется 10-15% принимаемого внутрь антибиотика.

|  |
| --- |
|  |

*Нежелательные лекарственные реакции*

Фузидин - малотоксичный препарат. У 20% больных развивается диспепсия, редко требующая отмены препарата. Иногда наблюдаются аллергические реакции (кожная сыпь, эозинофилия).

**Оксазолиденоны**

Оксазолиденоны - новый класс синтетических антимикробных ЛС. В настоящее время в клинической практике применяется один из этих препаратов - линезолид.

Механизм действия оксазолиденонов связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других

антибиотиков, ингибирующих синтез белка, они действуют на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S- и 50S-субъедини- цей рибосом), вследствие чего нарушаются процесс образования 70S- комплекса и формирование пептидной цепи. В результате уникального механизма действия не отмечается перекрёстной устойчивости микроорганизмов к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограмины, аминогликозиды, тетрациклины и хлорамфеникол).

Проявляет высокую антимикробную активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов - стафилококков, энтерококков, пневмококков, различных стептококков (группы А, В, С и *viridans),* анаэробных кокков, клостридий и некоторых других микроорганизмов. Большая часть грамотрицательных микроорганизмов природно-устойчива к линезолиду. Умеренную активность линезолид проявляет в отношении некотрых грамотрицательных микроорганизмов (минимальная подавляющая концентрация 4 мг/л и выше): *M. catarrhalis, H. influenzae, B. pertussis, N. gonorrhoeae, Legionella spp.*

Критерии чувствительности грампожительных микроорганизмов к линезолиду:

•  энтерококки - чувствительные, промежуточные и устойчивые (соответственно <2, 4 и >8 мг/л);

|  |
| --- |
|  |

•  стафилококки - чувствительные (<4 мг/л);

•  пневмококки - чувствительные (<2 мг/л);

•  золотистый и коагулазонегативные стафилококки - чувствительные (1-2 мг/л).

В отношении энтерококков линезолид действует бактериостатически: проявляет стабильную активность в отношении *E. faecalis, E. faecium* и других энтерококков со значением минимальной подавляющей концентрации 1-4 мг/л, в том числе сохраняет активность в отношении штаммов энтерококков, резистентных к ванкомицину и тейкопланину®.

Линезолид проявляет активность (при одинаковых значениях минимальной подавляющей концентрации) в отношении метициллинчувствительных и метициллинрезистентных стафилококков; в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков проявляет бактериостатическое действие.

Активен в отношении как чувствительных штаммов *S. pneumoniae,* так и штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину, цефтриаксону, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу. В последние годы выделены штаммы *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к линезолиду.

В отношении анаэробных бактерий линезолид проявляет бактерицидный эффект: активность в отношении грамположительных анаэробов *(C. perfringens, C. difficile)* и пептострептококков сравнима с активностью ванкомицина в отношении этих микробов, но в отличие от последнего линезолид действует также на грамотрицательные анаэробы (B. *fragilis, Fusobacterim spp., Prevotella spp.).*

Линезолид высокоактивен в отношении *Bacillis spp.* (минимальная подавляющая концентрация 0,5-1 мг/л), *Corynobacterium spp.* (минимальная подавляющая концентрация 0,25-0,5мг/л), *L. monocytogenes* (минимальная подавляющая концентрация 0,5-2 мг/л), *M. tuberculosis* (минимальная подавляющая концентрация 0,5-2 мг/л), *Nocardia spp.* (минимальная подавляющая концентрация 2-4 мг/л).

|  |
| --- |
|  |

*In vitro* линезолид проявляет слабый постантибиотический эффект. В отношении метициллинрезистентных *S. aureus,* MSSA и ванкомицинрезистентного постантибиотический эффект составляет при одной минимальной подавляющей концентрации 0,5; 0,3; 0,8; при четырёх минимальных подавляющих концентрациях - 0,6; 1,1; 1,4 соответственно. Постантибиотический эффект *in vitro* увеличивается при увелечении дозы ЛС и составляет при 20 и 80 мг/кг в отношении пенициллинчувствительных *S. pneumoniae* 3,6 и 3,8 ч, в отношении MSSA - 3,9 и 3,7 ч соответственно.

Резистентность к линезолиду развивается медленно. Пока частота выделения штаммов микроорганизмов, устойчивых к линезолиду, существенно меньше, чем к ванкомицину и тейкопланину.

*Фармакокинетика*

При приёме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приёма пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч, распределяется во многих тканях и средах организма. При многократном применении отношение плазменной концентрации к концентрации в бронхиальном секрете и альвеолярной жидкости составляет соответственно 1,0 : 4,5 и 1,0 : 0,15. При однократном применении при отсутствии воспаления мозговых оболочек отношение концентрации линезолида в спинномозговой жидкости к плазменной концентрации составило 0,7:1,0. Связь с белком 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Т1/2 составляет 4,5-5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функций печени и почек.

*Показания*

Эффективность линезолида в контролируемых исследованиях установлена при различных инфекциях, вызванных грамположительны-

ми микроорганизмами (пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, эндокардит, сепсис). Однако прежде всего его применение показано при инфекциях различной локализации, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями (прежде всего стафилококками и энтерококками).

|  |
| --- |
|  |

Сравнительная клиническая эффективность ванкомицина и линезолида одинакова, но линезолид лучше переносится больными. При инфекциях, вызванных мультирезистентными грамположительными и грамотрицательными бактериями, используется комбинация линезолида с цефалоспоринами третьего и четвёртого поколения или фторхинолонами.

**Клиническая фармакология хлорамфеникола**

Хлорамфеникол - бактериостатический антибиотик широкого спектра активности, нарушает синтез белка в микробной клетке.

*Спектр антимикробной активности*

Эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителей брюшного тифа, дизентерии, менингококковой инфекции, действует на бруцеллы, риккетсии, хламидии, спирохеты, споро- и неспорообразующие анаэробы, грамотрицательные кокки (гонококки, моракселла). На пневмококк, менингококк и гемофильную палочку действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору - бактериостатически. К хлорамфениколу резистентны микобактерии, клостридии, синегнойная палочка, энтерококки, простейшие, патогенные и простейшие грибы, около 30% штаммов стафилококков, Следует учитывать, что в России 50-90% шигелл и более 10% сальмонелл устойчивы. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно.

*Фармакокинетика*

Хлорамфеникол не разрушается в кислой среде желудка, биодоступность 90%, максимальная концентрация наблюдается через 2-3 ч. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется 4-5 ч после приёма; при применением таблеток с продлённым действием - 12 ч. Для быстрого создания средней терапевтической концентрации (4-10 мкг/мл) в крови используют внутримышечное и внутривенное капельное введение. Связь с белком - 45-50%.

Основное преимущество хлорамфеникола - высокая проницаемость через гистогематические барьеры. Максимальная концентрация в ликворе определяется через 4-5 ч после однократного примене-

|  |
| --- |
|  |

ния внутрь, в более низких концентрациях в тканях головного мозга. В высоких концентрациях препарат содержится в очагах подострого и хронического воспаления, серозных полостях, в почках, в печени (в жёлчи обнаруживается до 30% введённой дозы). В асцитической жидкости концентрация хлорамфеникола может быть выше, чем в крови. Средняя терапевтическая концентрация наблюдается в стекловидном теле, роговице, радужной оболочке, внутриглазной жидкости, в крови плода при приёме его беременной. В грудном молоке его уровень в два раза меньше - до 50%. Хлорамфеникол проникает внутрь клетки, что обеспечивает его эффективность при риккетсиозах, бруцеллёзе.

Биотрансформируется в печени; метаболиты хлорамфеникола антимикробным действием не обладают. При нарушении функции печени интенсивность его метаболизма замедляется, что способствует удлинению периода полувыведения.

Т1/2 у взрослых составляет 3,5-5 ч, у детей - 3-6,5 ч.

Выводится хлорамфеникол путём клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (10% в активной форме, 90% в виде водорастворимого неактивного хлорамфеникол глюкуронида). Несмотря на почечный путь экскреции, препарат может применяться у больных с тяжёлой почечной недостаточностью, поскольку в этом случае в основном удлиняется время циркуляции в крови его нетоксичного метаболита. Опасно (хотя иногда необходимо) использование хлорамфеникола у новорождённых. Низкая фильтрационная функция почек у новорождённых способствует удлинению времени циркуляции препарата в крови, а недостаточность печёночной глюкуронилтрансферазы ведёт к увеличению концентрации его активной фракции.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Хлорамфеникол - высокотоксичный препарат; довольно высока вероятность токсических осложнений, так как они обычно возникают при концентрации препарата в крови выше 25 мкг/мл, являющейся максимальной терапевтической. Хлорамфеникол угнетает кроветворение, вызывая гипопластические анемии, лейкопении, тромбоцитопении, ретикулоцитопению. Крайне редко (1:10-40 000 больных) приводит к развитию необратимой, потенциально фатальной апластической анемии, развивающейся через 6-8 нед после однократного и даже местного приёма.

|  |
| --- |
|  |

У новорождённых и недоношенных детей может развиваться интоксикация неметаболизированным хлорамфениколом, так называемый серый коллапс. Клинические проявления серого коллапса: гипотермия, коллапс, серая окраска кожи, рвота, жидкий стул. Летальность составляет 40%.

Описаны случаи гепатотоксического и нейротоксического (периферические нейропатии, неврит зрительного нерва) действия хлорамфеникола; также может вызывать диспепсические явления при назначении внутрь.

*Показания*

Применение хлорамфеникола ограничено из-за его способности вызывать тяжёлые нежелательные реакции (в первую очередь - гематологические) и вторичной резистентности многих возбудителей. Учитывая высокую частоту и опасность нежелательных реакций, при всех приведённых ниже показаниях хлорамфеникол рассматривается как резервный антибиотик при следующих заболеваниях: бактериальный менингит, абсцесс мозга, интраабдоминальные и тазовые инфекции, генерализованные формы сальмонеллёза, брюшной тиф, риккетсиозы, газовая гангрена.

*Взаимодействие с другими препаратами*

Комбинация хлорамфеникола с пенициллинами и цефалоспоринами целесообразна при сальмонеллёзной инфекции; хлорамфеникол также сочетается с макролидами, полиеновыми антибиотиками. При его сочетании с фенобарбиталом, дифенином и другими индукторами печёночных ферментов ускоряется метаболизм препарата и снижается его концентрация в крови и тканях.

**АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Сульфаниламидные препараты**

Сульфаниламиды - производные сульфаниловой кислоты, имеют одинаковый спектр действия, основные различия между препаратами определяются особенностью их фармакокинетики.

Парааминобензойная кислота (ПАБК) необходима большинству микроорганизмов для синтеза фолиевой кислоты, которая используется микробной клеткой для образования нуклеиновых кислот. Сульфаниламиды - структурные аналоги-конкуренты ПАБК. Антимикробная активность сульфаниламидов определяется их сродством к рецепторам микробных клеток (т.е. способностью конкурировать за рецепторы с ПАБК). При этом опасности повреждения клеток макроорганизма нет, поскольку в них не происходит синтеза фолиевой кислоты (человек получает её только с пищей). Механизм действия сульфаниламидов объясняет их низкую эффективность в средах с высоким содержанием ПАБК (гной, очаг тканевой деструкции). Большинство микроорганизмов не может утилизироватъ фолиевую кислоту

|  |
| --- |
|  |

из окружающей среды, в связи с чем по природной антимикробной активности сульфаниламиды являются препаратами широкого спектра действия. Клиническое применение чаще имеет комбинация с триметопримом. Являясь структурным аналогом птеридиновой части фолиевой кислоты, триметоприм нарушает следующий этап синтеза нуклеиновых кислот - восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую (активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки) и потенцирует действие сульфаниламидов. Таким образом проявляется синергизм между обоими компонентами ко-тримоксазола; эта комбинация обладает бактерицидным действием. Применяют следующие комбинированные препараты триметоприма с сульфаниламидами:

сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол, бисептол);

сульфаметрол + триметоприм (лидаприм);

сульфамонометоксин + триметоприм (сульфатон).

Соотношение сульфаниламида и триметоприма 5:1. В отличие от сульфаниламидов ко-тримоксазол обеспечивает не только бактериостатический, но и бактерицидный эффект.

*Спектр действия сульфаниламидов*

Сульфаниламиды имеют широкий спектр антимикробной активности: микроорганизмы (стрептококк, стафилококк, пневмококк, менингококк, гонококк, кишечная палочка, сальмонелла, холерный вибрион, сибиреязвенная палочка, гемофильная палочка), крупные вирусы (возбудители трахомы, пситтакоза, орнитоза, пахового лимфогранулематоза), простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы, патогенные грибы, актиномицеты, кокцидии, гистоплазмы).

Умеренно чувствительны энтерококк, стрептококк зеленящий, клебсиелла, протей, клостридия, пастерелла (в том числе возбудитель туляремии), бруцелла, микобактерия лепры, лейшмани.

Комбинированные препараты (сульфаниламиды + триметоприм) активны в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных кокков: стафилококков (включая некоторые умеренно метициллинрезистентные стафилококки), пневмококков, менингококков, моракселлы, энтеробактерий *(E. coli,* протеи, шигеллы, сальмонеллы, и другие); *H. influenzae* (включая некоторые ампициллинустойчивые штаммы), пневмоцист, токсоплазм и ряда других микроорганизмов.

|  |
| --- |
|  |

В настоящее время значительно возросло количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к сульфаниламидам, что ограничивает их применение. К препаратам данной группы устойчивы энтерококки, синегнойная, коклюшная, дифтерийная палочка, микобактерии туберкулёза, бледные спирохеты, лептоспиры и анаэробы.

*Фармакокинетика*

Основной путь введения сульфаниламидов пероральный, ко-тримоксазол имеет парентеральные формы для внутривенного и внутримышечного введения; применяются также препараты наружно в виде мазей, глазных капель. При приёме внутрь всасываются в тонком кишечнике, причём скорость и полнота всасывания прямо зависят от липофильности сульфаниламида. Ко-тримоксазол хорошо всасывается при приёме внутрь. Биодоступность - 90-100%. Максимальная концентрация в плазме крови развивается через 2-4 ч.

Не всасываются «утяжелённые» сульфаниламиды - сульфагуанидин (сульгин\*), фталилсульфатиазол (фталазол\*), оказывающие при приёме внутрь местное антимикробное действие.

Для уменьшения интенсивности ацетилирования сульфаниламидов в ЖКТ их запивают щелочными растворами.

Связь сульфаниламидов с белками определяет длительность их действия. Связь компонентов (триметоприм и сульфаметоксазол) с белками плазмы крови составляет 45% и 66% соответственно. Более существенным фактором, влияющим на время циркуляции препарата в крови, является его способность к реабсорбции в почках. Сульфаниламиды, интенсивно связывающиеся с белками плазмы, могут конкурировать на этом уровне с другими препаратами.

Все сульфаниламиды хорошо проникают в ткани, причём препараты короткого действия проникают быстрее, чем сульфаниламиды пролонгированного действия. Терапевтические концентрации сульфаниламидов обеспечивают бактериостатические концентрации в тканях лёгких, печени, почек. В плевральной, асцитической и синовиальных жидкостях концентрация сульфаниламидов составляет 50-80% от плазменной. Все сульфаниламиды (кроме сульфадиметоксина) хорошо проникают через ГЭБ, создавая в цереброспинальной жидкости терапевтические концентрации. Концентрация препаратов длительного действия в жёлчи продолжительное время выше, чем в плазме.

|  |
| --- |
|  |

Метаболизм сульфаниламидов происходит в печени, в меньшей степени в желудке, кишечнике, почках. Основной путь биотрансформации - ацетилирование. Активность ацетилирования сульфаниламидов зависит не только от свойств препарата, но и от генетических особенностей ферментных систем микроорганизма («быстрые» и «медленные» ацетиляторы). Второй путь биотрансформации сульфаниламидов, реализующийся только в печени, - глюкуронизация. Глюкуроновые метаболиты хорошо растворимы в воде, в почках не реабсорбируются. Их антимикробная активность значительно ниже, чем у неметаболизированных сульфаниламидов. Для сульфадиметоксина глюкуронизация - основной путь биотрансформации, в связи с

чем при использовании этого препарата отсутствует опасность развития осложнений, связанных с кристаллурией. У новорождённых этот препарат не может применяться, так как функциональная незрелость глюкуронилтрансферазы приводит к длительной циркуляции и высокой концентрации в крови неметаболизированного препарата, создавая опасность интоксикации.

Сульфаниламиды выводятся из организма с мочой в неизменённом виде либо в виде указанных выше парных эфиров и с жёлчью.

Для лечения инфекции мочевых путей целесообразно назначать сульфаниламиды, выделяющиеся с мочой в активной форме и минимально реабсорбирующиеся, т.е. препараты короткого действия. При ощелачивании мочи увеличивается ионизация сульфаниламидов, растворимость в воде, снижается реабсорбция, что уменьшает вероятность кристаллурии и способствует поддержанию в моче высоких концентраций сульфаниламидов.

Для обеспечения стойкой щелочной реакции мочи рекомендуется ощелачивающее питьё (достаточно назначения соды по 5-10 г/сут), для улучшения растворимости метаболитов сульфаниламидов лечение ими следует проводить на фоне повышенной водной нагрузки.

|  |
| --- |
|  |

Нецелесообразно во время лечения употреблять кислые продукты питания (лимон, клюквенный сок). Особенно существенны эти рекомендации при использовании сульфаниламидов, образующих большое количество плохо растворимых ацетилированных метаболитов (сульфаниламид, сульфадимезин, сульфаметоксипиридазин, сульфамонометоксин).

При нарушении выделительной функции почек замедляется экскреция метаболизированных и активных фракций сульфаниламидов, что увеличивает опасность развития токсических эффектов. При умеренных проявлениях почечной недостаточности следует уменьшать суточные дозы препаратов и увеличивать интервалы между приёмами.

*Нежелательные лекарственные реакции*

Могут наблюдаться диспепсические явления (тошнота, рвота) и диарея. Реже отмечаются гематотоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения), гепатотоксичность. Особенно часто (45-65% случаев) сыпь и лейкопения отмечаются у пациентов со СПИДом. Высок риск аллергических реакций, развития синдромов Лайелла и Стивен- са-Джонсона. Вероятность токсических и аллергических осложнений применения сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

Одно из наиболее опасных осложнений терапии сульфаниламидами - кристаллизация ацетилированных метаболитов в почках и моче-

выводящих путях. У новорождённых и грудных детей сульфаниламиды могут вызывать метгемоглобинемию за счёт окисления фетального гемоглобина. Опасно использование сульфаниламидов при гипербилирубинемии, поскольку они, вытесняя билирубин из связи с белками, могут способствовать реализации его токсического действия.

При использовании ко-тримоксазола может развиваться картина недостаточности фолиевой кислоты (нарушение кроветворения, гипотрофия, поражения ЖКТ). Для лечения этих осложнений может применяться фолиевая кислота.

|  |
| --- |
|  |

*Показания*

•  Пневмоцистная пневмония у больных со СПИДом (лечение и профилактика).

•  Инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит, нетяжёлые стафилококковые инфекции).

•  Нокардиоз, токсоплазмоз, бруцеллёз.

Препараты данной группы могут применяться при кишечных инфекциях: шигеллёзе, сальмонеллёзе, диарее путешественников, однако большинство шигелл и сальмонелл резистентно к ко-тримоксазолу.

*Противопоказания*

Сульфаниламиды не следует назначать при аллергии на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидовые диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины. Не применяется при беременности (особенно в I и III триместрах), у детей до 2 мес. Конкуренция сульфаметоксазола с билирубином за связывание с белками плазмы и высокие концентрации свободного сульфаметоксазола повышают риск развития ядерной желтухи у новорождённых. Проникая в грудное молоко, сульфаметоксазол может вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты. Допустимо применение ко-тримоксазола у детей с 4-6-недельного возраста, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.

Противопоказаны при тяжёлой почечной недостаточности (ко-тримоксазол не следует применять при CL креатинина <20 мл/мин), при тяжёлых нарушениях функции печени. Не применяются при мегалобластической анемии, связанной с дефицитом фолиевой кислоты.

*Взаимодействия с другими препаратами*

При хронических воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.) эффективна комбинация сульфаниламидов длительного действия с производными аминосалициловой кислоты - месалазином, салазодиметоксином\*. Эти препараты, практически не всасываясь, расщепляются в просвете толстого кишечника до сульфаниламидов, обеспечивающих антимикробное действие, и остатка аминосалициловой кислоты, оказывающей противовоспалительный эффект.

|  |
| --- |
|  |

Снижают эффективность сульфаниламидов препараты, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК (бензокаин , прокаин, прокаинамид). Антагонистом ко-тримоксазола является фолиевая кислота. Нецелесообразно также на фоне лечения сульфаниламидами употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК, - зелё- ные части растений (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобовые).

**Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов**

Хинолоны, являющиеся синтетическими антибактериальными препаратами, делятся на четыре поколения, причём три последних являются фторированными (фторхинолоны). Классификация препаратов и спектр антимикробной активности представлены в табл.

*Хинолоны*

Хинолоны I поколения имеют узкий спектр активности, и многие из них (оксолиновая и пипемидовая кислоты) в настоящее время утратили своё значение.

Налидиксовая кислота - первый 4-хинолон, синтезированный в 1962 г. Действует бактерицидно, в низких концентрациях возможно также бактериостатическое действие.

**Спектр активности.** К налидиксовой кислоте высокочувствительны грамотрицательные бактерии (кроме синегнойной палочки), природно-устойчивы грамположительные.

**Фармакокинетика.** При приёме внутрь препарат хорошо всасывается. В печени после гидроксилирования образуется активная форма - гидроксиналидиксовая кислота, связывающаяся в крови на 80-90% с белками, что обусловливает плохое проникновение препарата в ткани. Антимикробным действием обладает лишь свободная фракция, на-

капливающаяся в достаточной концентрации лишь в мочевых путях. Активность усиливается при ощелачивании мочи. При сохранённой функции почек терапевтическая концентрация в моче определяется на протяжении 4-6 ч, что объясняет назначение суточной дозы (60 мг/ кг) в 4 приёма. За сутки выводится 90% препарата, при отсутствии почечной недостаточности препарат не кумулирует.

|  |
| --- |
|  |

**Нежелательные лекарственные реакции.** Наиболее часто отмечается гепатотоксическое действие. Могут возникать диспепсии (особенно при приёме натощак), изредка аллергические реакции, гепатотоксичность, симптомы поражения ЦНС (головокружение, головная боль, повышение судорожной активности), панцитопения и гемолитическая анемия.

Препарат противопоказан новорождённым и детям первых месяцев жизни, а также больным с заболеваниями печени.

*Фторхинолоны*

Фторхинолоны обладают бактерицидным действием, инактивируя ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК микробной клетки; топоизомеразу II и IV блокирует ломефлоксацин.

**Спектр активности.** Фторхинолоны характеризуются значительно более широким антимикробным спектром, высокой бактерицидной активностью, хорошим распределением в органах, что позволяет применять их для лечения широкого спектра инфекций различной локализации (табл. 26-19).

Для фторхинолонов характерно действие на грамотрицательные бактерии - кишечную палочку *(E. coli),* шигеллы, сальмонеллы, протей *(Proteus spp.),* клебсиеллу *(Klebsiella spp.),* к ним чувствительны стафилококки (в том числе пенициллинрезистентные и некоторые метициллинрезистентные *S. aureus),* грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *М. catarrhalis),* грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae (E. coli,* сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактер, клебсиелла, серрация, провиденция, цитробактер, морганелла), синегнойная палочка (P. *aeruginosa),* а также кампилобактеры и легионеллы, *M. tuberculosis.*

К хинолонам II поколения малочувствительно большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы; не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Хинолоны III поколения обладают высокой активностью в отношении пневмококков, включая пенициллинрезистентные, и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

|  |
| --- |
|  |

Хинолоны IV поколения по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествовавших поколений. Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов *(B. fragilis* и др.).

Третье поколение фторхинолонов, «респираторные фторхинолоны», рекомендовано при лечении внебольничных пневмоний, что объясняется несколькими причинами.

•  Респираторные фторхинолоны - препараты широкого спектра действия, потенциально активные по отношению ко всем наиболее часто встречающимся возбудителям внутрибольничных пневмоний (см. табл. 26-19): грамположительным микроорганизмам (пневмококки, стафилококки), большинству грамотрицательных и внутриклеточных возбудителей, а также микобактериям тубер- кулёза и некоторым анаэробам.

•  Резистентность *S. pneumoniae* и других частых возбудителей внутрибольничных пневмоний к препаратам этой группы за последнее десятилетие практически не изменилась (хотя такая тенденция всё же имеет место). В то же время доля пенициллинрезистентных штаммов пневмококка в ряде стран возросла в 5-10 раз. Кроме того, пока нет оснований для прогнозирования быстрого увеличения числа микроорганизмов, невосприимчивых к действию фторхинолонов, так как возникновение устойчивости определяется мутацией сразу двух различных участков микробной ДНК, а вероятность такого события довольно низка.

•  Многие респираторные фторхинолоны доступны как в формах для внутривенного введения, так и для приёма внутрь, что позволяет проводить ступенчатую терапию.

•  Большинство респираторных фторхинолонов обладает выгодными фармакокинетическими особенностями, позволяющими применять эти антибактериальные препараты однократно или дважды в день.

Наряду с этим приходится констатировать, что стоимость респираторных фторхинолонов гораздо выше стоимости антибактериальных препаратов, применяемых в рутинной практике; кроме того, сохраняется запрет на использование препаратов этой группы для лечения детей и беременных.

|  |
| --- |
|  |

**Фармакокинетика.** Фармакокинетические параметры фторхинолонов представлены в табл. 26-20.

Фторхинолоны привлекательнее хинолонов с фармакокинетической точки зрения:

•  прекрасно всасываются при приёме внутрь (биодоступность 90%), пища не влияет на полноту всасывания, создают высокие плазменные концентрации;

•  хорошо проникают практически во все органы и ткани (плохая проницаемость через ГЭБ): лёгкие, почки, кости, простату;

•  имеют длительный период полувыведения, могут назначаться 1-2 раза в сутки.

AUC - площадь под кривой «концентрация/время». Сmах - максимальная концентрация в плазме крови.

**Метаболизм.** Степень метаболизма препаратов данной группы в печени зависит от вида препарата: наиболее активно метаболизируются в печени налидиксовая, оксолиновая кислота, пефлоксацин, наименее - пипемидовая кислота, офлоксацин и ломефлоксацин. Препараты группы фторхинолонов ингибируют цитохром P-1A2, осуществляющим деалкилирование теофиллина, и способны уже через сутки совместного применения повышать концентрацию эуфиллина.

По силе влияния на фармакокинетику теофиллина фторхинолоны подразделяют на три группы:

I группа - препараты с выраженным влиянием на фармакокинетику теофиллина и с высоким риском развития побочного эффекта: через сутки после начала приёма возможно повышение концентрации теофиллина на 50-65% с развитием симптомов его передозировки и даже интоксикации им;

II группа - препараты, вызывающие умеренное повышение содержания теофиллина в плазме (до 40%): ципрофлоксацин (25-30%), пефлоксацин, норфлоксацин (10-15%);

III группа - препараты, не взаимодействующие с теофиллином на уровне метаболизма: офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин.

|  |
| --- |
|  |

**Распределение.** Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, многих органах и тканях, создавая при этом терапевтически значимые концентрации в моче.

Фторхинолоны характеризуются большим объёмом распределения, создают высокие концентрации во многих органах и тканях. Все эти препараты примерно одинаково хорошо поступают в ткань лёг- кого. Более высокие концетрации фторхинолонов (при одной и той же дозировке) достигаются при внутривенном введении. Фторхинолоны накапливаются в слизистой оболочке бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме, чего нельзя сказать ни об одном из β-лактамных препаратов (их концентрация в ткани лёгкого всегда меньше, чем в крови). Концентрация фторхинолонов в эпителиальной жидкости очень высока. Фторхинолоны обладают способностью попадать внутрь клеток, но внутриклеточная среда более кислая, что приводит к усилению ионизации вещества, поэтому наблюдается обратный ток препарата (из клеток наружу). Однако в целом у препаратов этой группы внутриклеточные концентрации превышают внеклеточные, что объясняет доказанную в клинических исследованиях эффективность пефлоксацина и ципрофлоксацина при пневмонии, вызываемой *Legionella pneumophila.*

Ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин проникают через

ГЭБ.

**Выведение.** Выводятся из организма преимущественно почками, частично с жёлчью. При нарушении функции почек выведение препаратов замедляется, особенно офлоксацина и ломефлоксацина. При тяжёлой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При проведении гемодиализа фторхинолоны удаляются из крови в незначительных количествах (10-30%).

*Нежелательные лекарственные реакции*

Для хинолонов в большей степени характерны диспептические расстройства, цитопении, гемолитическая анемия, возбуждение ЦНС (понижение судорожного порога), гепатотоксичность. Для фторхинолонов - торможение развития хрящевой ткани (поэтому противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по особым показаниям), в редких случаях возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), удлинение интервала *Q-T* на электрокардиограмме (что может провоцировать развитие желудочковых аритмий), фотодерматозы, возбуждение ЦНС (в редких случаях вызывают судороги, психозы, галлюцинации). Более детальные сведения приведены в табл. 26-22.

|  |
| --- |
|  |

Не следует назначать фторхинолоны больным с судорожным синдромом и выраженной цереброваскулярной недостаточностью. Изредка возможны артралгии, миалгии, аллергические кожные реакции (сыпь), лейкопения, эозинофилия, транзиторная гиперферментемия. Нефротоксического эффекта не отмечено.

*Лекарственное взаимодействие*

Хинолоны I поколения не следует сочетать с нитрофуранами, так как резко снижается эффект препаратов; синергизм отмечается при взаимодействии с хлорамфениколом, тетрациклинами, полиеновыми антибиотиками. Всасывание фторхинолонов ухудшается при одновременном приёме антацидов; препаратов, содержащих кальций или алюминий, препаратов железа, сукральфата. β-Лактамные антибиотики, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды можно применять в комбинации с хинолонами (целесообразен контроль функции печени и назначение гепатопротекторов). Установлен синергизм пенициллинов и хинолонов в отношении синегнойной палочки.

Циметидин, ранитидин , метронидазол , клиндамицин , глибенкламид не взаимодействуют с ципрофлоксацином. Фторхинолоны (особенно ципрофлоксацин, норфлокацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина в печени и повышать его концентрацию в крови. При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог. Совместное назначение урикозурических препаратов (пробенецид) замедляет выведение фторхинолонов и повышает его плазменную концентрацию. Рифампицин увеличивает CL ципрофлоксацина, их совместное применение может ослаблять антибактериальное действие, хотя эти положения требуют дальнейшего изучения (при туберкулёзе не доказано). Эффект варфарина может усиливаться при приёме ципрофлоксацина, но в меньшей степени, чем при приёме других хинолонов. В сочетании с алкоголем ципрофлоксацин снижает способность к концентрации внимания.

|  |
| --- |
|  |

Важнейшие, клинически значимые взаимодействия фторхинолонов представлены в табл.

*Показания*

Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического

бронхита, нозокомиальная пневмония). Инфекции желчевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей. Простатит.

Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).

Кишечные инфекции (шигеллёз, сальмонеллёз).

Тяжёлые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Гонорея.

Туберкулёз (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин). *Противопоказания*

Для всех хинолонов - аллергические реакции на препараты группы хинолонов и беременность. Дополнительно для фторхинолонов I поколения - тяжёлые нарушения функций печени и почек, тяжё- лый церебральный атеросклероз. Дополнительно для фторхинолонов II-IV поколения - детский возраст, кормление грудным молоком.

*Предостережения*

Применение фторхинолонов у детей до 15-18 лет ограничено ввиду возможного повреждения костно-суставной системы. В последнее время это ограничение оспаривается, хотя фармакологические руководства развитых стран подчёркивают, что безопасность ципрофлоксацина для лиц моложе 18 лет не доказана. Однако не исключается возможность их назначения по жизненным показаниям.

Ципрофлоксацин противопоказан лицам старческого возраста, а также больным, страдающим эпилепсией и поражениями ЦНС. У пожилых пациентов увеличивается риск разрывов сухожилий, особенно при одновременном приёме глюкокортикоидов.

**Нитрофураны**

Нитрофураны оказывают преимущественно бактериостатический эффект, устойчивость к ним развивается медленно. Спектр антимикробного действия довольно широк: нитрофураны подавляют грамположительные (стрептококки, пенициллиназопродуцирующие стафилококки), грамотрицательные микроорганизмы (кишечные палочки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры) и многие простейшие (лямблии, трихомонады). Антимикробное действие не снижается в присутствии гноя и других продуктов тканевого распада. По спектру действия, фармакокинетическим характеристикам представители этой группы препаратов существенно отличаются друг от друга.

|  |
| --- |
|  |

**Нитрофурал (фурацилин\*)** в связи с производством более безопасных и эффективных нитрофуранов применяется только местно (полоскание зева, промывание раневых поверхностей, при лечении гнойных ран), в настоящее время к нему устойчивы возбудители многих внутрибольничных инфекций.

**Нитрофурантоин (фурадонин\*)** хорошо всасывается, его используют только при инфекциях мочевыводящих путей, что обусловлено осо-

бенностями его фармакокинетики: он чрезвычайно быстро выводится почками (Т1/2 составляет 20-60 мин) и в крови и тканях не создаётся средней терапевтической концентрации. Антимикробный эффект усиливается в щелочной моче. Нитрофурантоин значительно токсичнее других нитрофуранов, назначаемых внутрь. Вероятность токсических эффектов препарата повышается при нарушении выделительной функции почек (при снижении CL креатинина ниже 40 мл/мин препарат не назначают) и при сочетании с подкисляющими мочу препаратами.

**Фуралтадон (фуразолин\*)** по спектру антимикробной активности мало отличается от фуразолидона, лучше всасывается, менее активен по отношению к простейшим. Средняя терапевтическая концентрация после приёма разовой дозы удерживается в течение 4-6 ч. При кислой реакции мочи усиливается реабсорбция препарата, что может привести к кумуляции. При низких значениях рН и олигурии препарат отменяют.

**Нифурател (макмирор\*)** оказывает противопротозойное, противогрибковое действие. Обладает широким спектром антимикробного действия, активен в отношении *Trichomonas vaginalis,* высокоактивен в отношении рода *Candida.* Применяется для лечения вульвовагинальных инфекций, инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, кишечного амёбиаза и лямблиоза. Возможны аллергические реакции и диспепсические явления. Противопоказан при беременности и лактации.

|  |
| --- |
|  |

**Нифуроксазид (эрсефурил\*)** - противомикробное средство широкого спектра действия (грамположительные возбудители: стафилококки, стрептококки, гемофильная палочка; грамотрицательные микроорганизмы: сальмонеллы, энтеробактер). Кишечная палочка, протей. Не нарушает равновесия кишечной микрофлоры. Имеет низкую абсорбцию, поэтому применяется при диарее инфекционного генеза. Противопоказано применение при гиперчувствительности к препарату и нитрофуранам, у новорождённых.

**Фуразидин (фурагин\*).** Основная особенность фармакокинетики - относительно медленное выведение, поэтому может назначаться два раза в сутки; в моче отмечаются более низкие концентрации препарата, чем на фоне нитрофурантоина.

Растворимый фуразидин применяется внутривенно капельно, введение суточной дозы (0,1% водный раствор) обеспечивает среднюю терапевтическую концентрацию в крови и тканях в течение 48 ч.

**Фуразолидон** подавляет развитие трихомонад и лямблий, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Блокирует МАО. Назначают внутрь (после еды). Всасывается хуже, чем нитрофурантоин и фурагин\*, терапевтическая концентрация его сохраняется в кро-

ви 4-6 ч. В терапевтических концентрациях обнаруживается в жёлчи, моче. Выделяясь с жёлчью, оказывает хороший эффект при кишечных инфекциях. Особенно активен по отношению к возбудителям дизентерии, брюшного тифа и паратифов, лямблиозе. Основной путь элиминации - почечная экскреция. Кумулирует в крови при выраженных нарушениях клубочковой фильтрации.

*Лекарственные взаимодействия*

Опасно сочетание нитрофуранов с кислыми препаратами (витамин С, кальция хлорид, аммония хлорид).

В связи со способностью фуразолидона ингибировать МАО противопоказано сочетание его с другими препаратами, ингибирующими этот фермент (ниаламид и др.), сочетание фуразолидона с этими препаратами может вызвать артериальную гипертензию за счёт увеличения активности эндогенных катехоламинов.

|  |
| --- |
|  |

*Нежелательные лекарственные реакции*

Диапазон между терапевтическими и токсическими дозами нитрофуранов довольно велик. Побочные реакции при использовании фуразолидона, фурагина\*, фуразолина\* встречаются реже и примерно с одинаковой частотой. Значительно возрастает вероятность токсических осложнений у новорождённых и при почечной недостаточности.

Наиболее часто встречаются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боль в животе), которые особенно характерны для нитрофурантоина. Для профилактики диспепсических расстройств нитрофураны принимают после еды, запивают щелочными растворами. Значительно реже встречаются неврологические (моно- и полиневриты) и гематологические (гемолитическая и мегалобластная анемии) осложнения, поражение кожи (лейкодерма) и бронхолёгочные проявления побочного действия (отёк лёгких, бронхоспазм, пневмонит у женщин старше 60 лет, сопровождающийся лихорадкой и эозинофилией). У новорождённых и грудных детей возможно образование метгемоглобина. Аллергические реакции при использовании нитрофуранов встречаются редко, в основном ограничиваются поражением кожи.

Весьма специфическим свойством нитрофуранов, имеющим практическое значение, является их способность снижать толерантность к алкоголю (антабусоподобный эффект). Эффект сохраняется в течение 5-7 дней после отмены нитрофуранов.

**8-Оксихинолины**

**Нитроксолин.** Бактерицидное действие препарата реализуется путём комплексирования их с ионами металлов, необходимых для актива-

ции ферментных систем микроорганизмов. Действует бактерицидно. Селективно ингибирут синтез бактериальной ДНК. Спектр действия включает грамотрицательные бактерии, амёбы, грибы рода *Candida.*

Нитроксолин хорошо всасывается в ЖКТ. Очень быстро выводится почками, что обусловливает низкую плазменную концентрацию (при сохранённой функции почек). Показанием к назначению нитроксолина являются инфекции мочевыводящих путей, вызванные грамотрицательной микрофлорой. Нитроксолин можно сочетать с противогрибковыми антибиотиками и сульфаниламидами. Не используют у новорождённых и больных со сниженной функцией почек.

|  |
| --- |
|  |

Применяется для лечения дизентерии, сальмонеллёза, пищевых токсикоинфекций, вызванных стафилококками и энтеробактериями, энтероколите, дисбактериозе; вагините, трихомониазе.

**Нитроимидазолы**

Группа нитроимидазолов представлена следующими синтетическими препаратами: метронидазолом, тинидазолом, орнидазолом.

*Фармакодинамика*

Нитроимидазолы избирательно воздействуют на микроорганизмы, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

*Спектр активности*

Препараты обладают высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших. К нитроимидазолам чувствительны *T. vaginalis, E. histolytica, G. lamblia, L. intestinalis, B. coli, Leishmania spp.,* а также *H. pylori.*

*Фармакокинетика*

Хорошо всасываются при приёме внутрь. Биодоступность метронидазола более 80%, орнидазола - 90%, тинидазола - 100% и не зависит от приёма пищи. После ректального введения метронидазола в свечах биодоступность на 10% ниже, чем при приёме внутрь.

**Метронидазол.** При внутривенном введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация в сыворотке крови через 1 ч составляет 35,2 мкг/мл, через 4 ч - 33,9 мкг/мл, через 8 ч - 25,7 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации - 30-60 мин, минимальная концентрация при последующем введении 18 мкг/мл. Максимальная концентрация определяется через 1 ч после прекращения введения

и поддерживается на терапевтическом уровне в крови 6-8 ч. Объём распределения у взрослых 0,54-0,81 л/кг. Связь с белком плазмы 10-

20%.

**Тинидазол.** Максимальная концентрация после приёма наблюдается через 2 ч, составляет 40-50 мкг/мл, через 24 ч - 11-19 мкг/мл, через 72 ч - 1 мкг/мл, объём распределения 50 л, связь с белком -

|  |
| --- |
|  |

12%.

**Орнидазол.** Время достижения максимальной концентрации - 1- 2 ч, связь с белками плазмы не менее 15%.

*Метаболизм*

Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов (метронидазол метаболизируется на 30-60% с образованием активного метаболита 2-оксиметронидазо- ла, оказывающего противопротозойное и антимикробное действие).

*Распределение*

Хорошо распределяются, проникают в ткани, абсцессы, через ГЭБ, плаценту; проникают в грудное молоко, выделяются со слюной и желудочным соком.

*Выведение*

Метронидазол. Т1/2 - 8-12 ч, при алкогольном поражении печени - 10-29 ч. Выводятся из организма почками 60-80% принятой дозы, примерно 20% в неизменённом виде; экскреция с жёлчью 50%, причём концентрация препарата в жёлчи может превышать концентрацию в крови, в кишечнике вновь всасывается; при дефекации выводится до 6-15%. При повторных введениях возможна кумуляция. При выраженной почечной недостаточности (CL креатинина <10 мл/мин) суточная доза должна быть уменьшена вдвое. Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе (Т1/2 сокращается до 2,6 ч).

Тинидазол. Т1/2 - 12-14 ч. Выделяется с грудным молоком в течение 72 ч после приёма. Экскреция с жёлчью 50%, почками 25%, в неизменённом виде 12%, в виде метаболитов за счёт обратного всасывания в почечных канальцах, с калом.

Орнидазол. Т1/2 - около 13 ч. Экскреция в виде метаболитов с мочой 60-70%, калом 20-25%, около 5% выводится в неизменённом виде.

*Нежелательные лекарственные реакции*

*Показания к применению*

•  Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:

|  |
| --- |
|  |

- кожи, мягких тканей, костей, суставов;

- верхних и нижних дыхательных путей (синусит, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцесс лёгкого);

- ЦНС (менингит, абсцесс мозга);

- интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;

- псевдомембранозный колит;

- периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.

•  Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз (амёбный гепатит, абсцесс печени, мозга).

•  Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни.

*Противопоказания*

• Повышенная чувствительность к нитроимидазолам.

•  Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.

•  I триместр беременности.

Применение нитроимидазолов в период грудного вскармливания не рекомендуется, так как концентрации метронидазола и его метаболитов в плазме крови ребёнка составляют 10-20% от концентраций в крови матери.