# СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

##### 

##### КЛАССИФИКАЦИЯ

**1. Нитрофураны**

Нитрофурал (Фурацилин, Фуропласт)

Нитрофурантоин (Фурадонин)

Нифуроксазид (Диастат)

Фуразидин (Фурагин)

**2. Оксихинолины**

Нитроксолин (5-нитрокс, 5-НОК, нитроксалин)

Оксихинолин (Хинозив)

Хлорхинальдол (Хлорхинальдин)

**3. Сульфаниламиды**

**1) Сульфаниламиды резорбтивного (системного) действия**

***Непродолжительного действия (6-8 ч)***

###### Сульфакарбамид (Уросульфан)

Сульфадимидин (Сульфадимезин)

Сульфатиазол (Норсульфазол)

Сульфаэтидол (Этазол)

***Длительного действия (18-24 ч)***

Сульфадиазин натрия (Сульфазин)

Сульфадиметоксин (Сульфадиметоксин)

Сульфамонометоксин

***Сверхдлительного действия (более 48 часов)***

### Сульфален

**2) Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника**

Сульфагуанидин (Сульгин)

Сульфасалазин (Эстерин 500)

Фталилсульфапиридазин (Фтазин)

Фталилсульфатиазол (Фталазол)

***Препараты, комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой***

***(салазопроизводные)***

*Салазосульфапиридин*

*Салазопиридазин*

# *Салазодиметоксин*

3) Сульфаниламиды местного применения

Сульфадиазин серебра (Дермазин, Сульфаргин)

Сульфаниламид (Стрептоцид)

Сульфатиазол серебра (Аргосульфан)

Сульфацетамид (Сульфацил натрия, Альбуцид)

**Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом**

Ко-тримоксазол (Бисептол,Бисептин,Гросептол)

**4. Хинолоны**

Налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм)

Пипемидовая кислота **(**Палин-Акрихин, Палин Lek, Пимидель и др.)

**5. Фторхинолоны**

**Фторхинолоны 1 поколения**

Ломефлоксацин (Ломфлокс, Максаквин и др.)

Норфлоксацин (Нолицин, Норбактин и др.)

Офлоксацин (Офло, Таривид, Тарицин и др.)

Ципрофлоксацин (Сифлокс, Циплокс, Ципробай и др.)

**Фторхинолоны 2 поколения**

Левофлоксацин (Таваник)

Спарфлоксацин (Респара, Спарфло)

**Фторхинолоны 3 поколения**

Моксифлоксацин (Авелокс)

**6. Хиноксалины**

Гидроксиметилхиноксилиндиоксид (Диоксидин, Диоксипласт, Хиндиокс)

Хиноксидин (Хиноксидин)

**СУЛЬФАНИЛАМИДЫ**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

**бактериостатический,**

**бактерицидный** - у препаратов, комбинированных с триметопримом

Фолиевая кислота участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белков микроорганизмов.

В состав фолиевой кислоты входят: ПАБК (парааминобензойная кислота) , глутаминовая кислота, птеридин.

***Сульфаниламиды*** по химической структуре похожи на ПАБК.

Микроорганизмы включают в структуру фолиевой кислоты сульфаниламиды вместо ПАБК, синтезируя неполноценную фолиевую кислоту

(конкурентный антагонизм ).

Некоторые микроорганизмы для своей жизнедеятельности могут использовать только собственную собственную фолиевую кислоту.

Действие осуществляется через восстановленную активную форму фолиевой кислоты - тетрагидрофолиевую кислоту.

***(1)дигидроптероат (2) дигидрофолат-***

***синтетаза редуктаза***

**ПАБК**----Дигидроптеровая к-та -----Дигидрофолиевая ----Тетрагидрофолиевая

к-та к-та

-------Синтез пуринов ------**Синтез ДНК и РНК микроорганизмов**

***1)*** Сульфаниламиды захватываются вместо ПАБК, ингибируют

дигидроптероат синтнетазу.

***2)*** Триметоприм ингибирует дигидрофолатредуктазу.

Сульфаниламиды (СА)

1. Активны только в отношении микроорганизмов,

самостоятельно синтезирующих ПАБК.

2. Препараты, содержащие *триметоприм*, влияют на микроорганизмы,

использующие *экзогенную* фолиевую кислоту.

3. ***В тканях человека*** фолиевая кислота не синтезируется, поэтому в его обмен

веществ СА не вмешиваются.

4. Комбинированные препараты, содержащие триметоприм,

могут создать ***недостаток фолиевой кислоты***,

что сопровождается нейтро- и тромбоцитопенией у человека.

5. ***Концентрация СА*** в крови должна превышать таковую ПАБК

в десятки и сотни раз, т.к. родство микроорганизмов к ПАБК выше, чем к СА.

В начале лечения используется ***ударная доза*** - в 2-3 раза выше средней

терапевтической.

В средах с высоким содержанием ПАБК (***в очаге гнойного расплавления***

***тканей****)* противомикробная активность препаратов снижается.

6. Применение недостаточных доз сульфаниламидов может привести к селекции

*устойчивых к ним штаммов микробов.*

## СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

***Гр+ и Гр- кокки:***

стрептококки (pyogenes, pneumonia),

стафилококки - большинство штаммов резистентны к СА.

менингококки

гонококки (много резистентных штаммов)

***Гр+ бактерии:***

клостридии,

сибиреязвенная палочка

***Гр- палочки:*** E.coli (патогенные штаммы высокочувствительны).

Шигеллы (не чувствительны до 60% штаммов Shig. flexneri)

Сальмонеллы, Листерии.

# *Холерный вибрион*

# *Хламидии*

возбудители трахомы (высокочувствительны), орнтоза

***Простейшие***

плазмодии малярии,

токсоплазмы,

трипаносомы

***Возбудители глубоких и системных микозов*** – актиномицеты.

Ограниченно действуют на:

синегнойную палочку, бруцеллы, золотистный стафиллококк, энтерококки

***Препараты. комбинированные с триметопримом***дополнительно влияют на

*-* актиномицеты

- пневмоцисты

В результате широкого распространения резистентных микроорганизмов реальный спектр противомикробного действия сульфаниламидов значительно снизился.

***Они практически не действуют*** на инфекции, вызванные

стафилококками,

стрептококками,

гонококками,

менингококками,

гемофильной палочкой,

синегнойной палочкой,

серрациями,

протеем,

энетрококками,

клебсиеллами,

кишечной палочкой.

***Сохранили чувствительность***

многие штаммы пневмококков (не все!),

возбудители дизентерии,

паратифа,

хламидии,

пневмоцисты,

нокрадии,

***Монотерапия инфекций только сульфаниламидами*** не всегда результативна и может приводить к хронизации процесса.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

**Препараты, используемые при системных инфекциях**

**1.** **бронхит, ангина, тонзиллит, отит -**

СА короткого действия или комбинированные с триметопримом.

**2. пневмонии** –

СА комбинорованные с триметопримом

**3. инфекции желчевыводящих путей**

сульфален, сульфапиридазин, сульфадиметоксин

**4. инфекции мочевыводящих путей**

уросульфан, а также препараты длительного и сверхдлительного действия

**5. хламидиальной инфекции**

сульфапиридазин, сульфамонометоксин, комбинированные с триметопримом

**Препараты, используемые при инфекциях ЖКТ**

**1. колиэнтерит, колит**

сульгин, фталазол, фтазин

**2. неспецифический язвенный колит, болезнь Крона**

салазопиридазин, салазопирин.

препараты, комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой,

которая действует противовосплительно

*болезнь неясной этиологии, характеризующаяся*

*ограниченным воспалением какого-либо участка*

*пищеварительного тракта с изъязвлением слизистой оболочки и*

*сужением просвета кишки вплоть до полной обтурации.)*

## Препараты для местного применения

**1. глазная практика** сульфацил натрий

**2. при ожоговых инфекциях** сульфадиазин серебра

## Комбинированные препараты

**1. Комбинации триметоприм+сульфаметоксазол**

Вызывает угнетение двух последовательных этапов образования

тетрагидрофолиевой кислоты,

что приводит к значительному повышению активности обоих препаратов.

Препараты близки по времени полувыведения.

Комбинацию можно вводить внутривенно.

Триметоприм более липоидотропен (поэтому оптимальное соотношениие 1:5).

# Продукты

# Следует исключить из диеты продукты с высоким содержанием ПАБК

# (морковь,томаты, бобовые, цветная капуста, шпинат).

## Вторичная резистентность

Развивается быстро, перекрестная (т.е. и к др. группам СА).

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. нефротоксичность.

Препараты короткой и средней продолжительности действия подвергаются

процессу ацетилирования в слизистой оболочке желудка, печени и почках

(кроме ***уросульфана*** ).

При этом образуются метаболиты, которые в кислой среде кристаллизуются

и выпадают в осадок, раздражая слизистую оболочку кишечника и повреждая

эпителий канальцев почек.

*СА длительного и сверхдлительного действия подвергаются процессу*

глюкуронидации в печени.

*Эти метаболиты в кислой среде в осадок не выпадают.*

**2. метгемоглобинемия**

У новорожденных и детей первого года жизни

(т.к. у них особыйфетальный гемоглобин).

**3. гипербилирубинемия**

При использовании СА длительного и сверхдлительного действия.

Чаще у детей младшего возраста, больных с заболеваниями печени.

При этом - опасность развития билирубиновой энцефалопатии

(судороги, паралич, летальный исход).

**4.«синдром красной волчанки»**

У людей с генетически обусловленным дефицитом ацетилтрансферазы

*Коллагеноз, характеризующийся поражением суставов, кожи, серозных оболочек,*

*внутренних органов, ЦНС. В патогенезе - образование аутоантител.*

*Клинические проявления: рвота, сыпь, лихорадка, выпот в плевральную полость*

При использовании СА, подвергающихся ацетилированию.

***5.*** **аллергические реакции.**

Крапивница, зуд, фотосенсибилизация кожи.

***6.* симптомы недотаточности фолиевой кислоты**

Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушение функций ЖКТ.

**7.тератогенность**

Особенно при использовании препаратов с триметопримом.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПРЕПАРАТАМИ ДРУГИХ ГРУПП.**

**1. производные ПАБК**

Конкурентное действие противомикробным свойствам СА,

так как при гидролизе образуют ПАБК.

**2. препараты, которые вытесняются сульфаниламидами**

**из связи с белками крови**

Непрямые антикоагулянты - опасность кровоточивости.

Метотроексат **-** опасность агранулоцитоза.

Синтетические антидиабетические **-** опасность возникновения

гипогликемической комы.

**Длительность действия сульфаниламидов**

зависит от возникновения лабильных обратимых связей с альбумином.

Степень связывания у различных препаратов неодинакова.

Соединяясь с белками, СА могут вытеснять из белкового комплекса другие лекарства и эндогенные вещества, в частности билирубин, что представляет большую опасность для новорожденных и детей первых месяцев жизни.

(метгемоглобинемия и гипербилирубинемия).

Не рекомендуют СА особенно длительного действия, беременным незадолго до родов и новорожденным.

СА могут быть вытеснены из комплексов с белками салицилатами и другими жаропонижающими и противовоспалительными средствами.

***Из крови*** сульфаниламиды достаточно хорошо проникают в различные ткани и жидкости организма.

Наибольшей проникающей способностью обладает сульфапиридазин.

СА длительного действия могут накапливаться в больших количествах в тканях, плохо снабжаемых кровью, в очагах некроза, асцитической жидкости и т.д. Сульфадиметоксин в значительных количествах накапливается в желчи.

Все сульфаниламиды хорошо проникают через плаценту.

**Метаболизируются**

Ацетилируются СА в печени.

При этом теряется их активность и нарастает токсичность.

У некоторых СА резко снижается растворимость в нейтральной и особенно в кислой среде, что может способствовать выпадению их в осадок в мочевых путях (кристаллурия).

# *Меры профилактики: запивать щелочной минеральной водой или содовым раствором.*

Степень и скорость ацетилирования различных сульфаниламидов неодинаковы.

СА, которые ацетилируются в незначительной степени, выводятся из организма в активной форме, это определяет их большую противомикробную активность в мочевых путях (этазол, уросульфан).

СА могут инактивироваться в организме путем образования неактивных глюкуронидов.

Этот путь инактивации особенно характерен для сульфадиметоксина. Глюкурониды сульфаниламидов хорошо растворимы в воде и не выпадают в осадок.

# ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Бисептол**

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА**

Показания к назначению

инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта,

хирургические инфекции,

септицемии, вызванные чувствительными к препарату бактериями,

неосложненная гонорея,

уретрит,

цистит,

пиелит,

хронический пиелонефрит и простатит,

острый и хронический бронхит,

бронхоэктатическая болезнь,

эмпиема плевры,

Комплексные сульфаниламиды включаются в антибактериальную терапию холеры. Одним из самых частых показаний к применению бисептола являются бактериальные инфекции дыхательных путей.

**«Сульфаниламид»**

**Стрептоцид**

Один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры, от которого произошло название всего данного класса. Сейчас не используется ввиду низкой эффективности и токсичности.

# Сульфадимидин

# Сульфадимезин

# Несколько менее токсичен, чем «сульфаниламид».

# На протяжении долгого времени был наиболее популярным сульфаниламидом в России.

# За рубежом практически не использовался в связи с низкой активностью. Сульфакарбамид

# Уросульфан

# По активности близок к сульфадимидину.

# Наиболее высокие концентрации препарата создаются в моче.

# Ранее применялся при инфекциях мочевыводящих путей, сейчас не используется.

# Сульфадиазин

# Сульфазин

# Более активен, чем другие сульфаниламиды, так как меньше связывается с белками плазмы (10-20%) и вследствие этого создает более высокие концентрации в крови. Лучше, чем другие сульфаниламиды, проникает через ГЭБ, поэтому предпочтителен при токсоплазмозе.

# Сульфаметоксазол

# Имеет среднюю степень связывания с белками плазмы (65%).

# Хорошо проникает в различные органы и ткани. Т1/2 - 12 ч.

# Входит в состав комбинированного препарата «ко-тримоксазол».

# Сульфамонометоксин

# Сульфадиметоксин

# Сульфаметоксипиридазин

# Сульфапиридазин

# Обладают сходными фармакокинетическими свойствами.

# Характерна высокая степень связывания с белками плазмы (96%) и длительный Т1/2 (24-48 ч).

# При применении данных препаратов довольно часто, особенно у детей, развиваются синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла.

**Синдром Лайелла**

Возникает внезапно и остро.

Клиническая картина характеризуется появлением на кожных покровах и слизистых оболочках розовых, красных или буровато-красных пятен различной величины, на фоне которых отмечается формирование вялых [пузырей](http://www.doctor-nadom.ru/koznay.php) и отслойка поверхностных слоев эпидермиса, в результате которой образуются сплошные эрозивные поверхности, клинически напоминающие ожог 2-ой степени. Общее состояние прогрессивно ухудшается, [температура тела](http://www.doctor-nadom.ru/koznay7.php) повышается до 39 – 400С, развиваются значительная слабость, нарушение [сердечно-сосудистой системы](http://www.doctor-nadom.ru/pro%20serdce.php), функции почек, печени и коматозное состояние.

Прогноз заболевания плохой, до 30% больных погибают.

**Синдром Стивенса–Джонсона**

Представляет злокачественную форму экссудативной эритемы (пятнистое или разлитое [покраснение кожи](http://www.doctor-nadom.ru/koznay14.php), протекающая с экссудацией т.е. с жидким выделением).

Процесс характеризуется высокой температурой; высыпаниями, нередко буллезного характера, на коже тела и слизистых оболочках полости рта, носа, [половых органов](http://www.doctor-nadom.ru/koznay7.php), области [заднего прохода](http://www.doctor-nadom.ru/koznay7.php), конъюнктивитом, кератитом.

 Диагнозставится на основании анамнеза (совокупность сведений о больном), связи заболевания с введением определенных лекарственных препаратов, тяжелой клинической картины заболевания.

# Осложнения: пиодермия, миокардиты, гломерулонефрит, гепатит, неврит, септикопиемия. Лечение аллергических токсикодермий проводится только в стационаре.

# Сульфален

# Сульфаниламид сверхдлительного действия (Т1/2 - 80 ч).

# Часто вызывает синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла.

# У детей не применяется.

# Сульфадоксин/пириметамин

# Фансидар

# Близок к сульфалену.

# Комбинация сульфадоксина с антиметаболитом пириметамином используется для профилактики и лечения малярии.

# Фталилсульфатиазол

# Фталазол

# Практически не всасывается в ЖКТ.

# Создает высокие концентрации в просвете кишечника.

# Раньше широко использовался при кишечных инфекциях, в том числе при шигеллезе.

# В настоящее время большинство штаммов шигелл и других возбудителей кишечных инфекций устойчивы.

# Сульфадиазин серебра

# Дермазин

# Препарат для местного использования.

# При его применении в результате диссоциации медленно высвобождаются ионы серебра, оказывающие антимикробное действие, которое не зависит от содержания парааминобензойной кислоты в месте применения.

# В связи с этим он сохраняет активность при проникновении в экссудаты и некротизированные ткани.

# Активен против многих возбудителей раневых инфекций - стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, протея, клебсиелл и грибов Candida.

# Нежелательные реакции

# Жжение кожи и зуд.

# Иногда отмечается транзиторная лейкопения (при длительном применении на больших поверхностях).

# Показания

# Ожоги.

# Трофические язвы.

# Пролежни.

# Крем 1%, наносится тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день.

# Комбинированные препараты

# Сульфаниламидов с триметопримом

# На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом.

# Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает медленным бактерицидным действием.

# По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

# Комбинации триметоприма с сульфаниламидами характеризуются бактерицидным эффектом и широким спектром активности, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

# Следует отметить, что наблюдаемый in vitro синергизм компонентов в клинических условиях не подтвердился, и действие комбинированных препаратов обусловлено главным образом наличием триметоприма.

# Поэтому при терапии инфекций дыхательных путей *триметоприм эквивалентен по эффективности комбинации сульфаниламид/триметоприм, но лучше переносится*.

# Наиболее известным препаратом из данной группы является сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол).

# Другие препараты не имеют перед ним никаких преимуществ и сейчас практически не применяются.

# Основными проблемами при использовании ко-тримоксазола

# -сохранение высокого потенциала к развитию тяжелых аллергических реакций, свойственных сульфаниламидам (синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла),

# -широкое распространение устойчивости микрофлоры.

# *Резистентность к ко-тримоксазолу в России (1998-2000 гг.) составляет у S.pneumoniae более 60%, H.influenzae и внебольничных уропатогенных штаммов E.coli - около 27%, нозокомиальных штаммов E.coli - около 30%, шигелл - около 100%.*

# Сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол)

# Бактрим, септрин, бисептол

# Представляет собой сочетание 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма.

# Спектр активностиГрам(+) кокки: стрептококки, кроме БГСА;

# стафилококки, включая PRSA и некоторые штаммы MRSA (в высоких дозах).

# Грам(-) кокки: менингококки, M.catarrhalis.

# Грам(-) палочки: энтеробактерии - E.coli, сальмонеллы, клебсиеллы и др.; шигеллы, как правило, устойчивы;

# бруцеллы;

# H.influenzae, H.ducreyi;

# неферментирующие бактерии - B.cepacia, S.maltophilia.

# Нокардии.

# Токсоплазмы.

# Пневмоцисты.

# Не действует на энтерококки, синегнойную палочку, гонококки и анаэробы.

# Фармакокинетика

# Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ, хорошо распределяется в организме, создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе.

# Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек мозга. Выводится преимущественно с мочой. T1/2 сульфаметоксазола - 10-12 ч, триметоприма -8-10 ч

# Побочные эффекты

# Крапивница.

# Синдром Стивенса-Джонсона.

# Синдром Лайелла.

# Гиперкалиемия.

# Асептический менингит (чаще у пациентов с коллагенозами).

# Диспептические явления (тошнота, рвота), диарея.

# Показания

# Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика при СПИДе).

# Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез) *в регионах с низким уровнем резистентности.*

# Стафилококковые инфекции (*препарат второго ряда*).

# Инфекции, вызванные S.maltophilia, B.cepacia.

# Нокардиоз.

# Бруцеллез.

# Токсоплазмоз.

# 

# ХИНОЛОНЫ

Различают 4 поколения хинолонов.

В основу их деления положены:

-спектр действия,

-скорость развития вторичной резистентности,

-активность.

***НЕФТОРИРОВАННЫЕ ХИНОЛОНЫ***

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Селективное ингибирование синтеза бактериальной ДНК .

Способность образовывать хелатные соединения с ионами металлов,

необходимых для активизации ряда ферментных систем микроорганизмов.

В зависимости от концентрации бактериостатическое действие или бактерицидное.

# СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

# Грамотрицательные микроорганизмы

Протей

Кишечная палочка

Шигеллы

Клебсиеллы

Сальмонеллы

а также *Haemophillus* spp. и *Neisseria* spp.

Несодержащие фтора имеют ограниченный спектр действия и клиническое применение.

**ПРИМЕНЕНИЕ**

-для лечения инфекций мочевыводящих путей

(острый цистит, противорецидивная терапия)

-некоторых кишечных инфекций (бактериальный энтероколит, дизентерия).

Обусловлено

-узким спектром их антибактериальной активности и

-быстрым развитием резистентности бактерий,

носящей перекрестный характер в пределах всей группы.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

-Гематологические реакции:

тромбоцитопения, лейкопения;

при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.

-Печень:

холестатическая желтуха, гепатит.

***ФТОРХИНОЛОНЫ***

***Не являются «антибиотиками» в теоретическом понимании термина***.

К антибиотикам относятся соединения:

*-полученные биосинтетическим путем (из культур грибков) или*

*-синтезированные на их основе*

*Фторхинолоны получают путем*

*-химического синтеза без участия биологических продуцентов.*

***Клинические свойства относят их к антибиотикам.***

#### **Особенности**

-широкий антибактериальный спектр

-оригинальный механизм действия

-бактерицидная активность

-хорошая фармакокинетика

Высокая эффективность при лечении тяжелых форм инфекций различной локализации.

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

**Фторхинолоны 1 поколения**

Ломефлоксацин (Ломфлокс, Максаквин и др.)

Норфлоксацин (Нолицин, Норбактин и др.)

Офлоксацин (Офло, Таривид, Тарицин и др.)

Ципрофлоксацин (Сифлокс, Циплокс, Ципробай и др.)

*Пефлоксацин*

*Энофлоксацин*

**Фторхинолоны 2 поколения**

Левофлоксацин (Таваник)

Спарфлоксацин (Респара, Спарфло)

**Фторхинолоны 3 поколения**

Моксифлоксацин (Авелокс)

*Гемифлоксацин*

**Препараты группы делятся**

-по поколениям.

-по химическому строению на основе количества атомов фтора

**По спектру антибактериального действия**

в достаточной степени напоминают аминогликозидные антибиотики. ***Высокочувствительны***

-большинство грамотрицательных аэробных бактерий

в первую очередь, энтеробактерий

(кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, энтеробактера, клебсиеллы, протея,

серратий)

-гемофильной и синегнойной палочек.

-стафилококки, листерии, бруцеллы.

Умеренно чувствительны

-стрептококки (включая пневмококки)

-микобактерии туберкулеза

-внутриклеточные возбудители - хламидии.

Малочувствительны

-анаэробы (особенно бактероиды), энтерококки, уреаплазмы

Препараты группы, созданные в последние 10-15 лет

***(III поколение фторхинолонов)***, отличаются от предыдущих поколений более выраженной

-противококковой (в частности противопневмококковой активностью)

-активностью в отношениии анаэробов.

**“МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ” КЛАССИФИКАЦИЯ**

***1. Классические, без антипневмококковой активности***

ципрофлоксацин, офлоксацин, эноксацин, норфлоксацин\*, пефлоксацин\*

*\*Действуют преимущественно в мочевыводящих путях.*

***2. Активные в отношении грамположительных кокков и атипичных микроорганизмов-***

левофлоксацин, спарфлоксацин

***3. Активные в отношении грамположительных кокков,***

***атипичных микроорганизмов и анаэробов***

моксифлоксацин.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ**

***1. «Мочевые»***

норфлоксацин, пефлоксацин

Активны в отношении кишечной палочки и сапрофитного стафилококка –

основных патогенов инфекций мочевыводящих путей.

***2. «Классические»***

ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин

Более широкий спектр, чем у «мочевых»,

недостаточное действие на стрептококки.

Ципрофлоксацин – наивысшая активность против синегнойной палочки.

Офлоксацин – в отношении хламидий.

***3. «Респираторные»***

левофлоксацин, спарфлоксацин

По сравнению с классическими –

добавлено действие в отношении пневмококков,

в том числе резистентных к пенициллинам и макролидам.

И внутриклеточных возбудителей.

***4. «Расширенного спектра»***

моксифлоксацин

По сравнению с «респираторными» добавлена активность

в отношении анаэробов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.

*Уникальным механизм действия.*

Ингибирование ДНК – гиразы (топоизомеразы I) и топоизомеразы IV -

ключевых ферментов бактериальной клетки –

ответственных за процесс нормального синтеза ДНК микроорганизма.

***1) ДНК – гираза*** *осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК,*

*“упаковывая” ее в виде сложной двойной спирали в хромосоме*

***2) Топоизомераза IV*** *– разделение дочерних хромосом в процессе репликации.*

Обеспечивает синтез белков SOS-системы

-защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных

факторов внешней среды,

-обеспечивающих образование филаментных форм палочковидных

бактерий (что является обязательным условием деления клеток).

*Уровень бактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства к ферментам топоизомеразам.*

*Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолоновых препаратов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство.*

*У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНКгиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия.*

*У грамположительных ситуация менее однозначная изза существенных противоречий между результатами, получаемыми биохимическими и генетическими методами.*

*При использовании биохимических методов оказывается, что у S.pneumoniae для большинства хинолонов первичной мишенью действия является топоизомераза IV, ситафлоксацин и клинафлоксацин обладают приблизительно одинаковой аффинностью к обоим ферментам. По данным, полученным с помощью генетических методов, у спарфлоксацина моксифлоксацина и гатифлоксацина первичной мишенью является ДНК гираза.*

*Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин вероятно, обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам*

***Высокая избирательность***

ДНК-гираза у бактерий (прокариотов) принципиально

(по структуре, количеству субъединиц и функции)

отличается от ДНК-гиразы эукариотов (клетки человека и грибы)/

.

***Мощное бактерицидное действие препаратов***

Фторхинолоны

-связываются с субъединицей

-ингибирование ДНК – гиразу

-нарушают процессы спирализации ДНК микроорганизма

-приводят к его гибели микроорганизма

#### **ПРИМЕНЕНИЕ *средства резерва***

***используются только при отсутствии эффекта от парентеральной терапии высокоактивными антибиотиками широкого спектра действия***

Препараты назначаются при:

1. Инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит);
2. Инфекциях, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз);
3. Кишечных инфекциях (сальмонеллез, дизентерия, энтероколит, иерсиниоз, холера, кампилобактериоз);
4. Инфекциях дыхательных путей (хронический бронхит, нозокомиальная и атипичная пневмония, муковисцидоз);
5. Хирургических инфекциях (гнойно - воспалительные инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, ожоги, интраабдоменальные инфекции);
6. Инфекциях органов малого таза
7. Септицимии и бактериемии;
8. Инфекциях центральной нервной системы (вторичные бактериальные менингиты, вызванные грамотрицательной флорой);
9. Инфекциях у больных с нейтропенией (лечение и профилактика);
10. Туберкулезе (используются ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин –

в качестве препаратов II ряда);

Рассматривают как препараты 1 ряда только в следующих случаях:

-Осложненные инфекции мочевыводящих путей,

вызванные полирезистентной флорой.

-Тяжелая гнойная хирургическая инфекция.

-Терапия в реанимации (сепсис, менингит, перитонит, остеомиелит)

-Длительная терапия хронических бактериальных инфекций

(туберкулез, муковисцедоз).

-Профилактика (перед операцией) и лечение бактериальных инфекций

у больных с иммунодефицитными состояниями.

Хорошо всасываются при приеме внутрь все препараты.

Максимальные концентрации в крови обнаруживаются через 1-3 часа.

Биодоступность более 70%.

Содержатся в высоких терапевтических концентрациях в различных органах и тканях, хорошо проникают внутрь клеток.

*Норфлоксацин – исключение -находится в терапевтических концентрациях только в кишечнике, мочевыводящих путях и предстательной железе.*

Период полувыведения у различных фторхинолонов

колеблется в пределах от 3 - 4 часов (норфлоксацин) до 20 часов (спарфлоксацин).

**Ципрофлоксацин**

Самый распространенный и часто применяемый фторхинолон, наиболее активный в отношении большинства чувствительных к этой группе микроорганизмов.

Превосходит другие препараты группы по активности в отношении Ps. aeruginosa.

**Офлоксацин**

Один из наиболее активных фторхинолонов в отношении хламидий.

Включен в схемы лечения устойчивых форм туберкулеза.

**Пефлоксацин**

Уступает по активности ципрофлоксацину и офлоксацину в отношении синегнойной палочки. Малоактивен в отношении хламидий и микобактерий туберкулеза.

При метаболизме в печени образует активный метаболит – норфлоксацин.

Хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер.

**Норфлоксацин**

Близок по спектру действия.

Используется только как уросептик и средство для лечения кишечных инфекций.

**Эноксацин**

Высокоактивен в отношении энтеробактерий.

Не действует на синегнойную палочку.

*Вступает в выраженные лекарственные взаимодействия с теофиллином,*

*Не используется в сочетании с ним для лечения инфекций дыхательных путей.*

**Ломефлоксацин**

Спектр схож в наибольшей степени с офлоксацином.

Высокоактивен в отношении хламидий и микоплазм.

Как и офлоксацин применяется для лечения устойчивых форм туберкулеза.

Действует длительно, что позволяет назначать его один раз в сутки.

**Спарфлоксацин**

Высокая активность против грамположительной кокковой (и пневмококки) флоры.

Активно действует также на хламидии, микоплазмы и микобактерии туберкулеза.

Грамотрицательные аэробны - активность сопоставима с офлоксацином.

**Левофлоксацин**

По спектру аналогичен офлоксацину, но в 2-4 раза активнее его в отношении энтеробактерий, хламидий, микобактерий туберкулеза.

Слабо действует на синегнойную палочку.

**Моксифлоксацин**

Высокоактивен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков, энтерококков), внутриклеточных микроорганизмов и анаэробов.

По влиянию на стафилококки препарат превосходит левофлоксацин.

По отношению к грамотрицательным бактериям - аналогичен ципрофлоксацину.

Действие препарата на анаэробы сопоставимо с метронидазолом и превосходит другие фторхинолоны.

Ломефлоксацин, Норфлоксацин, Офлоксацин, Пефлоксацин, Ципрофлоксацин.

В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей называют “респираторными” фторхинолонами.

Достоинства

-низкая токсичность (неть нефро-, гепато- и ототоксичности)

-хорошая переносимость в том числе и при длительных курсах лечения

-подавляют патогенны, устойчивые к аминогликозидам

-снижают частоту внутрибольничной энтерококковой инфекции

**СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ** **ФТОРХИНОЛОНОВ**

# Резистентность первичная (природная) к фторхинолонам у

# -бледной трепонемы,

# -грибов,

# -вирусов,

# -простейших,

# -метициллинрезистентных стафилококков,

# -Enterococcus faecium, Ps.

# -Cepacia.

## Вторичная резистентность развивается медленно

***если возникает - распространяется и на многие антибиотики***

***(поэтому фторхинолоны - препараты глубокого резерва)***

*В связи с наличием у хинолонов двух мишеней действия устойчивость к ним формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможно возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, дальнейшее повышение МПК.*

*Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.*

**Распространение приобретенной устойчивости**. Формирование приобретенной устойчивости к хинолонам описано практически у всех микроорганизмов, обладающих природной чувствительностью к этим препаратам. Однако распространение устойчивости среди некоторых микроорганизмов приобретает особое значение.

**Устойчивость среди грамотрицательных бактерий**. У грамотрицательных бактерий основной мишенью действия всех фторхинолонов является ДНКгираза; топоизомераза IV менее чувствительна. Соответственно, при селекции устойчивости как *in vitro*, так и *in vivo* вначале формируются штаммы с мутациями в генах ДНКгиразы, а затем и в генах топоизомеразы IV. Среди клинических штаммов грамотрицательных бактерий *(Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter, Haemophilus, Neisseria и Moraxella)*, проявляющих сниженную чувствительность к фторхинолонам, чаще всего выявляют замену серина, находящегося в 83м положении ДНКгиразы, на какуюлибо другую аминокислоту (тирозин, фенилаланин, или изолейцин).

У грамотрицательных бактерий, в подавляющем большинстве случаев, выявляют полную перекрестную резистентность между пефлоксацином, офлоксацином, ципрофлоксацином, ломефлоксацином, левофлоксацином, спарфлоксацином, гатифлоксацином и моксифлоксацином. В отношении небольшого количества штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к перечисленным препаратам, активность могут сохранять клинафлоксацин, ситафлоксацин и гемифлоксацин [29]. Некоторые уропатогенные энтеробактерии могут быть устойчивыми к норфлоксацину, но сохранять чувствительность ко всем другим фторхинолонам.

Перечисленные закономерности в формировании перекрестной устойчивости к фторхинолонам среди грамотрицательных микроорганизмов важны для планирования рациональной антибактериальной терапии и интерпретации результатов микробиологических исследований.

Среди грамотрицательных возбудителей инфекций дыхательных путей *(H.influenzae, M.catarrhalis)* устойчивость к фторхинолонам до настоящего времени является казуистикой и не имеет практического значения.

Для грамотрицательных микроорганизмов возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей устойчивость к фторхинолонам также не характерна. Так, среди уропатогенных *E.coli* в России частота устойчивости к налидиксовой кислоте не превышает 5,5%, а к ципрофлоксацину 2,2%.

Устойчивость к хинолонам описана среди возбудителей кишечных инфекций сальмонелл, шигелл и кампилобактерий, однако частота значительно варьирует в различных географических регионах.

Важной проблемой в ЮгоВосточной Азии является устойчивость к фторхинолонам *N.gonorrhoeae*, достигающая 3070% [32-36]. На территории России устойчивость гонококков к фторхинолонам до последнего времени не являлась значимой проблемой, однако недавно в Москве начали регистрировать штаммы гонококков со значительно сниженной чувствительностью к фторхинолонам (собственные неопубликованные данные). Эти наблюдения требуют пересмотра существующей практики лечения гонореи.

В отличие от возбудителей внебольничных инфекций, среди некоторых госпитальных патогенов частота устойчивости к фторхинолонам достигает значимого уровня, существенно сказывающегося на клинической эффективности этих препаратов. В первую очередь, речь идет о *P.aeruginosa*. Так, по данным Национальной системы по контролю за нозокомиальными инфекциями (США) в отделениях интенсивной терапии устойчивость к фторхинолонам среди этих микроорганизмов в среднем составляет 23% [30]. Высокий уровень устойчивости к фторхинолонам характерен и для других неферментирующих микроорганизмов. На территории России в отделениях реанимации частота устойчивости к ципрофлоксацину среди *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* варьирует от 13 до 53%

**Устойчивость среди грамположительных микроорганизмов.** Наибольшее значение грамположительных микроорганизмов имеет устойчивость к фторхинолонам *S.pneumoniae,* связана практически только с мутациями в генах *gyrA* и *parC*. Мутации в генах *gyrB* и *parE* существенного значения не имеют. Причем, чем больше мутаций присутствует в генах ДНКгиразы и топоизомеразы IV, тем выше значения МПК всех фторхинолонов.

Однако клиническое значение повышения МПК определяется не только микробиологическими параметрами, но и фармакокинетикой и фармакодинамикой препаратов (проблемы фармакодинамики будут рассмотрены в соответствующем разделе). При низких исходных значениях МПК конкретного фторхинолона даже после нескольких мутаций в мишенях действия и значительном повышении величины МПК препарат может сохранять клинически значимую активность. Таким образом, в результате нескольких мутаций штамм пневмококков может приобрести клинически значимую устойчивость к офлоксацину, но сохранить чувствительность к спарфлоксацину и моксифлоксацину, несмотря на повышение МПК этих препаратов. Величины МПК указанных препаратов в отношении *S.pneumoniae*, устойчивых к ципрофлоксацину и офлоксацину, как правило, менее 1 мкг/мл.

До недавнего времени проблема устойчивости пневмококков к фторхинолонам не рассматривалась как достаточно актуальная, несмотря на сообщения из отдельных географических регионов о выделении устойчивых штаммов. Так в Гонконге в 1998 г 5,5% штаммов проявляли сниженную чувствительность к левофлоксацину, а 2,2% к тровафлоксацину [37]. Однако наибольший резонанс вызвала публикация из Канады о росте резистентности к ципрофлоксацину от 0 в 1993 г до 1,7% в 1997-1998 гг. Среди пациентов старше 65 лет частота выделения устойчивых штаммов достигает 2,6%. Авторы связывают этот рост с общим увеличением потребления фторхинолонов в стране от 0,8 до 5,5 назначений на 100 человек населения в год [38].

Данных об устойчивости пневмококков к фторхинолонам на территории России ограничены, однако снижение чувствительности к офлоксацину не является редкостью. Так в Москве в 19992000 гг. снижение чувствительности к офлоксацину было обнаружено у 8%, единичные штаммы проявляют устойчивость к левофлоксацину, спарфлоксацину и моксифлоксацину [39].

Анализируя складывающуюся ситуацию, прежде всего, следует напомнить, что устойчивость пневмококков к левофлоксацину нельзя рассматривать изолированно от устойчивости к другим фторхинолонам. Селекция устойчивости, скорее всего, происходит на фоне применения фторхинолонов с низкой антипневмококковой активностью. Причем применяться они могут по показаниям, не связанным с инфекциями дыхательных путей. Основной причиной, вероятно, является широкое применение фторхинолонов при инфекциях мочевыводящих путей и другой локализации.

Учитывая изложенные факты, весьма обоснованными представляются рекомендации о замене при инфекциях дыхательных путей "старых" фторхинолонов на препараты, обладающие повышенной антипневмококковой активностью и низким потенциалом к селекции устойчивости, такие как левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин.

**Препараты вводят внутривенно**,

готовят ex tempore (возможна фотодеструкция в растворе)

При введении обеспечивают защиту от света.

Все препараты можно назначать **внутрь.**

Таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком, принимать

одновременно с антацидами, сукралфатом и препаратами железа,

так как это уменьшает всасывание препарата.

Есть препараты **для местного применения**.

**Ультраширокий спектр**

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ Кишечная палочка

Энтеробактер

# Клебсиеллы

Протей

Сальмонеллы

Шигеллы

Легионеллы

Гемофильная палочка

Менингококк

Гонококк

Хламидии

Микоплазмы

Уреаплазмы

ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Стрептококки групп А, В, С

Стрептококки пневмонии

Стафилококк (золотистый и эпидермальный)

# АНАЭРОБНЫЕ БАКТЕРИИ

В отношении грамположительных кокков наиболее активен спарфлоксацин.

*В отношении хламидий и микоплазмы – спарфлоксацин,*

*На микобактерии туберкулеза и лепры – спарфлоксацин.*

### СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Гр (-)

Bacillus anthracis (Ципрофлоксацин Офлоксацин)

Brucella spp. (Офлоксацин, Ципрофлоксацин)

Enterobacter spp. (Ципрофлоксацин Офлоксацин)

Escherichia coli (Ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.)

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Neisseria (gonorrhoeae, meningitidis)

Proteus (mirabilis, vulgaris)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella spp.

Shigella spp.

Vibrio cholerae

Yersinia enterocolitica

Гр (+)

Staphylococcus (aureus, epidermidis) (Спарфлоксацин)

Streptococcus pneumoniae (Моксифлоксацин)

Enterococcus faecalis (Норфлоксацин, офлоксацин,

ципрофлоксацин, левофлоксацин)

Атипичные внутриклеточные возбудители

Chlamydia (Спарфлоксацин, Левофлоксацин)

Legionella pneumophila

Mycobacteria tuberculosis (Левофлоксацин)

Mycoplasma pneumoniae (Левофлоксацин, моксифлоксацин)

Rickettsieae

Ureaplasma urealyticum (Моксифлоксацин)

Анаэробы (Моксифлоксацин)

## Bacteroides (fragilis, spp.)

Fusobacterium spp.

Clostridium spp.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Желудочно-кишечный тракт

тошнота, рвота, анорексия, дискомфорт в эпигастрии, диарея.

Изменения со стороны центральной нервной системы встречаются у 1 - 4 % головная боль, головокружение, расстройство сна, возбуждение, тревога.

Аллергические кожные реакции в 2% случаев.

Фотосенсибилизация

Все фторхинолоны в условиях солнечной инсоляции.

Повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. в 3% случаев

Лейкопения, анемия, артралгии, артропатии,тендениты, разрывы сухожилий –редко

**Не рекомендуются**

беременным , детям, подросткам,

так как в эксперименте - способность фторхинолонов нарушать рост хрящевой ткани у неполовозрелых животных.

Однако имеющийся клинический опыт и специальные исследования применения фторхинолонов в педиатрии не подтвердили риск повреждения костно-суставной системы, в связи с чем допускается назначение фторхинолонов детям по жизненным показаниям (обострение инфекции при муковисцидозе; тяжелые инфекции различной локализации, вызванные полирезистентными штаммами бактерий; инфекции при нейтропении).

[Гериатрия](http://www.antibiotic.ru/ab/olders.shtml).

У пожилых людей увеличивается риск разрыва сухожилий при применении фторхинолонов, особенно в сочетании с глюкокортикоидами.

Заболевания ЦНС. Хинолоны оказывают возбуждающее действие на ЦНС, поэтому их не рекомендуют применять пациентам с судорожным синдромом в анамнезе. Риск развития судорог повышается у больных с нарушениями мозгового кровообращения, эпилепсией и паркинсонизмом. При использовании налидиксовой кислоты возможно повышение внутричерепного давления.

[Нарушения функции почек и печени](http://www.antibiotic.ru/ab/renal_disfunction.shtml).

Хинолоны I поколения нельзя применять при почечной и печеночной недостаточности, так как вследствие кумуляции препаратов и их метаболитов повышается риск токсических эффектов.

Дозы фторхинолонов при тяжелой почечной недостаточности подлежат коррекции.

Острая порфирия.

Хинолоны не следует применять пациентам с острой порфирией, так как в эксперименте на животных они оказывают порфириногенный эффект.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов.

Пипемидовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.

Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными [нитроимидазола](http://www.antibiotic.ru/ab/061-62.shtml) и метилксантинами.

Хинолоны проявляют антагонизм с производными [нитрофурана](http://www.antibiotic.ru/ab/063-64.shtml), поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может понадобиться коррекция дозы антикоагулянта.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.

При одновременном применении с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При использовании ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

Препараты хинолонов при приеме внутрь следует запивать полным стаканом воды.

**ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

**Бактериостатический эффект** -

за счет образования комплекса с нуклеиновыми кислотами и блокирования их действия.

# Бактерицидный эффект -

за счет восстановления нитрогруппы под влиянием редуктаз микроорганизмов и

превращение препарата в токсичные для клетки продукты, которые

угнетают дыхательную цепь (блок НАДН), цикл трикарбоновых кислот,

что приводит к разрушению микробной стенки .

# Бактерицидный или бактериостатический эффект зависит

от дозы и концентрации препарата.

В отличие от других противомикробных средств нитрофураны

не снижают, а повышают сопротивляемость макроорганизма к инфекции

(увеличивают фагоцитарный индекс лейкоцитов).

Микроорганизмы уменьшают продукцию токсинов и

теряют способность вырабатывать антифаги.

Препараты эффективны в присутствии продуктов тканевого распада.

При системном назначении антимикробноые свойства нитрофуранов не реализуются в полной мере из-за плохой фармакокинетики – при попадании внутрь препараты после всасывания быстро покидают организм с мочой и не создают необходимых концентраций, при увеличении доз – интоксикация.

## СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ

**кроме клебсиелл, энтеробактера**

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОККИ

**менингококки**

**гонококки**

ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КОККИ

**стафилококки**

**стрептококки**

**пневмококки**

ПРОСТЕЙШИЕ **трихомонады**

**лямблии**

САЛЬМОНЕЛЛЫ ШИГЕЛЛЫ

холерный вибрион

протей

энтерококки

клостридии

клебсиелла

кишечная палочка

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Местно - фурацилин и фурагин ( при гнойных поражениях кожи, слизистых оболочек,промывание ран, полостей).
2. Инфекции урогенитального тракта

**(**острые и хронические заболевания мочевыводящих путей, простатиты).

Препараты выводятся почками в неизмененном виде, что приводит к созданию высоких

концентраций в моче, высокие концентрации в ткани простаты.

При инфицировании мочевыводящих путей - фурадонин и фурагин, нифурател.

(фурадонин более активен при кислой реакции мочи – можно назначать метионин) .

При пневмонии, рожистом воспалении - фуразолин, фурагин.

Профилактика инфекций при инструментальных методах исследования

и оперативных вмешательствах на почках и мочевыводящих путях.

**3.** Лечение энтеритов и энтероколитов , вызванных пищевой токсикоинфекцией, холерным вибрионом, при лямблиозе – фуразолидон. , фуразолидон.

**ВТОРИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ** микроорганизмов к нитрофуранам

развивается медленно, носит перекрестный характер.

## Нет перекрестного характера с сульфаниламидами и антибиотиками.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**1.** Диспептические расстройства.

**2.** Аллергические реакции

(кожные сыпи, эозинофилия, аллергические инфильтраты в легких).

1. Артериальная гипертензия (фуразолидон).
2. Нейротоксикоз (фурадонин).Головная боль, парезы, параличи, нарушение слуха,

! необратимое поражение зрительного нерва.

1. Холестаз (фурадонин).
2. Снижение толерантности к алкоголю.
3. Гемолиз эритроцитов (у детей младшего возраста).

Назначают все нитрофураны (кроме фурацилина) внутрь после еды.

Внутривенно вводят только фурагин.

Местно применяют фурацилин и фурагин.

Терапевтическая концентрация сохраняется 4-6 час, назначают препараты 4 раза в сутки.

Выводятся преимущественно почками в неизмененном виде.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПРЕПАРАТАМИ ДРУГИХ ГРУПП

1.Антибиотиками (одним) для получения синергизма

2.Сульфаниламидами и Хинолонами 1 и 11 поколения а нтагонизм

3.Антидепрессантами (ингибиторами МАО) и Адреномиметиками

-опасность чрезмерного влияния на ССС,

-озникновение артериальной гипертензии и тахикардии.

4.Аскорбиновой кислотой, Кальция хлоридом

Опасность кумуляции нитрофуранов

Препараты применяются перорально 3-4 раза в сутки.

Эффективны при устойчивости микрофлоры к другим противомикробным средствам.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА**

### СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Эффективны в отношении

стафилококков (включая некоторые MRSA),

стрептококков,

менингококков,

грамотрицательных бактерий

*(Е.coli, Proteus spp., Klebs. pneumoniae, Pseudom.aeruginosa, Shigella spp., Salmonella spp., M.tuberculosis).*

К диоксидину чувствительны многие анаэробы,

такие как Clostridium spp., Bacteroides spp. (включая B.fragilis), Propionebacterium.acnes, Lactobacterium spp., Bifidobacterium spp., Veilonella spp., Peptostreptococcus spp.,

а также актиномицеты.

**Применение:**

Лечение тяжелых гнойно-воспалительных процессов различной локализации

*- гнойных плевритов, эмпиемы плевры, абсцесса легкого, перитонитов, циститов,*

*- ран с наличием глубоких полостей: абсцессов мягких тканей, флегмон,*

*- послеоперационных ран моче- и желчевыводящих путей и др,*

*- для профилактики инфекционных осложнений после катетеризации мочевого*

*пузыря.*

ХИНОКСИДИН – системно (таблетки)

ДИОКСИДИН – местно (раствор)

Диоксидин в настоящее время с целью системного действия (в/в) используются только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности или непереносимости других антимикробных препаратов

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА: головная боль, судорожные сокращения икроножных мышц.

РЕАКЦИИ НА В/В ВВЕДЕНИЕ: озноб, лихорадка.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: сыпь, крапивница, анафилактический шок.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ: при передозировке возможны дистрофия, развитие острой надпочечниковой недостаточности

**ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА**

**СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ**

Стафилококки

стрептококки

коринебактерии

вульгарный протей

кишечная палочка

сальмонеллы

#### шигеллы

грибы рода Сandida

**ПРИМЕНЕНИЕ**

Лечение инфекций мочевыводящих путей (пиелонефриты, циститы, уретриты, простатиты),

Профилактика инфекций при проведении цистоскопии или хирургических вмешательств

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Диспепсические расстройства, аллергические реакции

Грамурин - сонливость, слабость, головокружение, тромбоцитопения, лейкопения

**ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНА**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

как и другие хинолоны препарат нарушает синтез днк, ингибируя днк-гиразу

**СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ**

преимущественно гр (-) возбудители:

кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактер, протей

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

инфекции мочевыводящих путей (препарат резерва)

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

диспепсии, головная боль, головокружение,

преходящие нарушения зрения,

аллергические реакции, нарушения функций печени

**ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОСЕМИКАРБАЗОНА (фаригосепт)**

**МЕХАНИЗМ**

оказывает бактериостатическое действие в отношении таких возбудителей инфекций полости рта и верхних дыхательных путей, как гемолитический стрептококк, зеленящий стрептококк и пневмококк

**ПРИМНЕНЕНИЕ**

применяется в виде перлингвальных таблеток

-лечение и профилактика тонзиллитов, стоматитов, гингивитов

-профилактика инфекционных осложнений после операций в полости рта и

носоглотки

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

возможны аллергические реакции

**СПИСОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЫПИСЫВАНИЯ**

**Сульфадимидин Sulfadimidinum** Таблетки 0,25 и 0,5

**Этазол** **Aethazolum** Таблетки 0,25 и 0,5

**Уросульфан Urosulfanum** Таблетки 0,5

**Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum** Таблетки 0,2 и 0,5

**Сульфален Sulfalenum** Таблетки 0,2

**Фталазол Phthalazolum** Таблетки 0,5

**Сульфацил-натрий Sulfacylum-natrium**

Раствор 30% ампулы по 5 мл, внутривенно (медленно)

Раствор 30% флаконы по 5 и 10 мл

Раствор 20% (глазные капли) в тюбиках-капельницах 1,5 мл

в полость конъюнктивы

1-2 капли

**Котримоксазол Co-Trimoxazole** Таблетки

**Налидиксовая**

**кислота Acidum nalidixicum** Капсулы и таблетки 0,5

**Ципрофлоксацин Ciprofloxacin**

Таблетки 0,25 0,5 и 0,75

Раствор 0,2% 50 и 100 мл

Раствор 1% в ампулах 10 мл (для разведения)

внутрь и внутривенно

**Мофлоксацин Moxifloxacin**  Таблетки 0,4

**Нитрофлоксацин Nitroxolinum** Таблетки, покрытые оболочкой 0,05