



**Антибактериальные  
средства.**

**АНТИБИОТИКИ**



# История

- И. Земельвейтс (1847) - применение белильной извести в качестве антисептика для профилактики послеродового сепсиса
- Россия: белильная известь для обработки рук хирурга
- 1929-А.Флеминг открыл пенициллин
- 1942-З.В.Ермольева получила первый отечественный пенициллин
- 1944-З.Ваксман открыл стрептомицин (противотуберкулезное)

# Противомикробные средства

## I. Дезинфицирующие (антисептические) средства

Используются наружно или для введения в полости тела; для обработки рук, инструментария, помещений. Обладают широким спектром действия (ШСД), неизбирательны (действуют на клетки микроорганизмов, макроорганизмов).

## II. Химиотерапевтические средства (избирательны в отношении микроорганизмов)

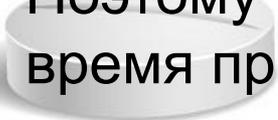
- 1) антибактериальные
- 2) противоспирохетозные
- 3) противопротозойные
- 4) противогрибковые
- 5) противовирусные

- 
- Антибиотики как лекарственные средства являются одними из представителей химиотерапевтических лекарственных средств.
  - **Химиотерапия** – лечение инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований с помощью лекарственных средств, обладающих специфическим этиотропным действием.
  - Химиотерапевтические средства действуют не на макроорганизм, а на микроорганизм – возбудитель соответствующего заболевания (либо на клетки злокачественных опухолей).
  - В зависимости от источника и способа получения химиотерапевтические лекарственные средства можно разделить на 2 группы:
  - *антибиотики* – вещества природного происхождения либо вещества полученные путём модификации природных веществ;
  - *синтетические химиотерапевтические средства* (сульфаниламиды, нитрофураны, хинолоны, нитроимидазолы и т.д.)
- 

# Особенности антиинфекционных препаратов



- 1) В отличие от большинства других ЛС, мишень (рецептор) антиинфекционных препаратов находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма или паразита.
- 2) Активность антиинфекционных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Резистентность - неизбежное биологическое явление и предотвратить ее практически невозможно.
- 3) Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Поэтому борьба с лекарственной устойчивостью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.



# Определение

**Антибиотики** – вещества либо биологического (природного), либо полусинтетического происхождения, которые способны оказывать негативное действие (угнетать жизнедеятельность или вызывать полную гибель) различных болезнетворных микроорганизмов (чаще бактерии, реже простейшие, и др.).



# Принципы рациональной антибиотикотерапии



- 1. Идентификация возбудителя и изучение его антибиотикограммы. Все биологические пробы должны поступить в лабораторию до начала лечения.*
  - 2. Выбор оптимального препарата с учетом:*
    - а) фармакокинетики и фармакодинамики препарата*
    - б) особенностей макроорганизма*
- ❖ Фармакокинетический аспект: способность препарата достичь очага инфекции и создать эффективный уровень концентрации. Необходимо знать способность проникновения препарата через тканевые барьеры, выходить в брюшную полость и полость плевры, накапливаться в костной или мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатке.
  - ❖ Фармакодинамический аспект: необходимо знать спектр действия антибиотика и выбирать препарат с учетом предполагаемого возбудителя.
  - ❖ Особенности макроорганизма: Возраст, сопутствующие патологические и физиологические состояния



# Принципы рациональной антибиотикотерапии



## 3. Введение оптимальных доз препарата с оптимальной частотой.

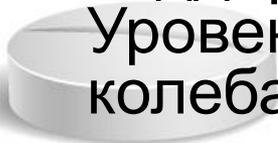
Средняя терапевтическая концентрация (СТК), как правило, в 2-5 раз должна превышать минимально подавляющую концентрацию (МПК).

МПК – это та концентрация антибиотика, которая *in vitro* подавляет рост выделенного штамма возбудителя.

Путь введения определяется биодоступностью антибиотика, тяжестью заболевания, локализацией патологического процесса.

Для большинства противомикробных препаратов эффект зависит от уровня концентрации и времени поддержания *стабильной концентрации* в крови.

Уровень препарата в крови не должен существенно колебаться в течении суток.



# Принципы рациональной антибиотикотерапии



4. *Устранение причин, препятствующих эффективной антибиотикотерапии* (дренирование локального очага инфекции, удаление инородного тела).
5. *Продолжительность лечения до достижения очевидного выздоровления, и еще 3 суток во избежание рецидива инфекции.*
6. *Проведение микробиологического контроля за излечением* (ранний контроль – 3-4 день антибиотикотерапии; поздний контроль – на 3-7 день окончания антибактериальной терапии).



# При назначении антибиотикотерапии врачу необходимо обратить внимание на следующие моменты и ответить на вопросы:

- Есть ли клинические показания для назначения антибиотиков?
- Взят ли материал для бактериологического посева?
- Какой наиболее вероятный возбудитель заболевания?
- Есть ли необходимость комбинирования антибактериальных препаратов?
- Какие особенности пациента необходимо учитывать?
- Какой наилучший путь введения?
- Какая доза и кратность введения?
- Предполагаемая длительность лечения?
- Следует ли проводить мониторинг?
- Какие предполагаются методы контроля за эффективностью и безопасностью терапии?
- Какой из доступных антибиотиков является наилучшим для данного пациента?

# Особенности фармакодинамики АМП



- Фармакодинамика АМП - это действие на микроорганизм или иной паразитирующий организм.
- Таким образом, фармакодинамической характеристикой антибиотика, является **спектр и степень его активности** в отношении того или иного вида микроорганизмов.
- Количественным выражением активности АМП является его **минимальная подавляющая концентрация (МПК)**. Чем она меньше, тем более активен препарат.



- Выделяют две группы антибиотиков - с *концентрационнозависимой* антимикробной активностью и с *времязависимой* активностью.
- Для первой группы препаратов (аминогликозиды или фторхинолоны), степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, например, в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата.



- 
- Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК).
  - Причем, при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К АМП с времязависимым типом действия относятся пенициллины, цефалоспорины.
- 

# Особенности фармакокинетики АМП



- *способность проникать в очаг инфекции и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия.*
- Для АМП, которые принимаются внутрь - *биодоступность* (способность попадать в системный кровоток) (*Флемоксин солютаб*)
- *Период полувыведения* определяет кратность введения или приема АМП. На него оказывает влияние состояние органов, через которые происходит выведение (экскреция) АМП.

# Особенности нежелательных лекарственных реакций АМП



- Аллергические реакции
- Устойчивость микроорганизмов к антибиотику
- Реакции бактериолизиса
- Дисбактериоз и как следствие:
  - 1) Кандидоз
  - 2) суперинфекция (эндогенная – сапрофиты и экзогенная – патогенны)
  - 3) нарушение в обмене витаминов, приводящие к анемии, нарушениям обмена веществ и др.
- Токсические эффекты специфичны (нейро-, нефро-, гепато-, гемато-, ото-токсичность и др.)
- Эмбриотоксичность и тератогенность.



# Классификация антибиотиков

## I. По химической структуре

### 1. β- лактамные антибиотики:

**Пенициллины:** Биосинтетические - Бензилпенициллина натриевая соль, феноксиметилпеницилин  
Полусинтетические – Оксациллин, клоксациллин, метициллин, ампициллин

**Цефалоспорины:** Цефазолин, цефомандол, цефотаксим, цефпиром

**Монобактамы:** Азтреонам

**Карбапенемы:** Имепенем, Меропенем

2. Аминогликозиды: Стрептомицин, гентамицин, амикацин, нетилмицин

### 3. Тетрациклины:

**Биосинтетические** - Тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин

**Синтетические** - Доксициклин, метациклин, морфоциклин

### 4. Макролиды:

**Биосинтетические** - эритромицин, олеандомицин

**Синтетические** - Рокситромицин (Рулид), азитромицин (Суммамед), джозамицин

5. Фениколы: Левомецетин

### 6. Антибиотики пептидной структуры

**Полимиксины:** Полимиксин М, В, Е

**Гликопептиды:** Ванкомицин (Эдицин), ристомицина сульфат

**Линкозаминды:** Линкомицин ( Нелорен), клиндамицин (Далацин С, Климицин)

**Фузидин:** Фузидин, фузафунгин (биопарокс)

### 7. Антибиотики разных групп:

Рифампицин, капреомицин, мупироцин, грамицидин и др.



# II. Классификация антибиотиков по характеру и механизму действия:



## ***1. Бактерицидные препараты***

Ингибиторы синтеза клеточной стенки: пенициллины, цефалоспорины, другие  $\beta$ -лактамные антибиотики, гликопептиды (ванкомицин).

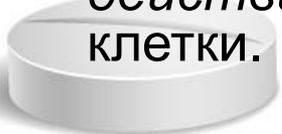
Препараты подавляют активность ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана, лишая клетку основного каркаса. Действуют только на делящиеся клетки.

Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые антибиотики.

Действуют на делящиеся и покоящиеся клетки.

Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны и ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка: аминогликозиды, грамицидин, хлорамфеникол.

Препараты оказывают *бактерицидное и бактериостатическое действие*. Точка приложения эффекта – делящиеся и покоящиеся клетки.





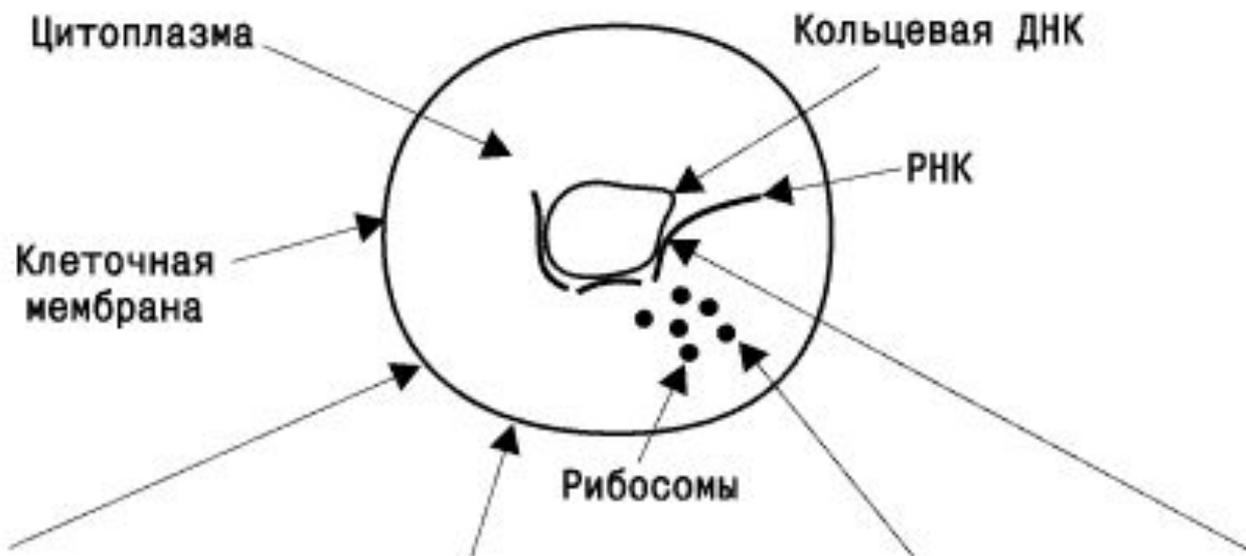
## ***II. Бактериостатические препараты*** (влияющие на синтез макромолекул)

### Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка:

рифампицин, хлорамфеникол,  
тетрациклины, макролиды,  
аминогликозиды (в больших дозах  
оказывают бактерицидное действие),  
линкомицин, клиндамицин, фузидин и др.



# Бактериальная клетка



Нарушение проницаемости клеточной мембраны	Нарушение синтеза белка клеточной мембраны	Нарушение синтеза белка внутри микробной клетки	Угнетение синтеза РНК
Полимиксины Аминогликозиды (большие концентрации)	Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Монобактамы Гликопептиды	Тетрациклин Линкомицин Левомецетин Макролиды Азалиды Аминогликозиды	Ансамицины (Рифампицин)

# Классификация антибиотиков по спектру действия:



- **Антибиотики узкого спектра:**
- А) действующие преимущественно на грамположительную флору: бензилпенициллины, полусинтетические пенициллиназоустойчивые пенициллины, 1-я генерация цефалоспоринов, макролиды, линкомицин, ристомицин, фузидин, ванкомицин.
- Б) действующие преимущественно на грамотрицательную флору: полимиксины, уреидопенициллины, монобактамы.
- **Антибиотики широкого спектра:**
- - тетрациклины, аминогликозиды, левомицетин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы.



Бензил-пенициллин

Эритромицин  
Олеандомицин

Стрептококки и стафилококки
Диплококки (пневмококки, менингококки, гонококки)
Клостридии (возбудители газовой гангрены и столбняка)
Дифтерийная палочка
Палочка сибирской язвы
Спирохеты
Кишечная группа бактерий (кишечная палочка, дизентерийная палочка, палочки брюшного тифа и паратифа)
Микобактерии туберкулеза
Бруцеллы
Риккетсии
Хламидии (возбудители трахомы и др.)

Тетрациклины  
Левомецитин

Стрептомицин



# Классификация пенициллинов



- **Природные:**

- Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли
- Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)
- Бензатин бензилпенициллин
- Феноксиметилпенициллин

- **Полусинтетические:**

- *изоксазолилпенициллины*
- Оксациллин
- *аминопенициллины*
- Ампициллин  
Амоксициллин
- *карбоксипенициллины*
- Карбенициллин  
Тикарциллин
- *уреидопенициллины*
- Азлоциллин  
Пиперациллин
- *ингибиторозащищенные пенициллины*
- Амоксициллин/клавуланат  
Ампициллин/сульбактам  
Тикарциллин/клавуланат  
Пиперациллин/тазобактам



# Пенициллины. Механизм действия:



- Ингибируя биосинтез клеточной бактерий, оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста.
- Мишень их действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.



# Пенициллины. Спектр действия:



- **Природные пенициллины**
- активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени - в отношении *Enterococcus* spp.
- высокочувствительны листерии (*L.monocytogenes*), эризипелотрикс (*E.rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C.diphtheriae*) и родственных микроорганизмов.
- Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P.multocida* и *H.ducreyi*.
- Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.)
- Высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).
- Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка.

# Пенициллины. Спектр действия:



- **Изоксазолилпенициллины**  
(пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)
- Основным АМП этой группы является оксациллин.
- Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым  $\beta$ -лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая PRSA) - возбудителей внебольничных инфекций.



# Пенициллины. Спектр действия:



- **Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины**
- Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* - *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*.
- Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H.pylori*.
- Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также анаэробов группы *B.fragilis*, которые синтезируют хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса А.

# Пенициллины. Спектр действия:



- **Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины**
- Спектр действия карбенициллина и тикарциллина в отношении грамположительных бактерий совпадает с другими пенициллинами, но уровень активности ниже.
- Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*), а также на *P.aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.
- Ингибиторозащищенное производное тикарциллина - тикарциллин/клавуланат имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также *B.fragilis*.

# Пенициллины. Спектр действия:



- **Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины**
- По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.
- Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*).
- Ингибиторозащищенный препарат пиперациллин/тазобактам, обладает наиболее широким спектром (включаящим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов.

- **Фармакокинетика:** Биосинтетические пенициллины (кроме ФАУ-пен-а) не устойчивы в кислой среде, вводятся в/м, в/в. Длительность действия бензилпенициллина натриевой соли 4-6 часов, кратность введения должна быть 4-6 раз в сутки.
- Бензилпенициллин новокаиновая соль - длительность действия 12-24 часа.
- **Показания к применению биосинтетических пенициллинов:**
- Пневмонии, ангины, эндокардиты, ревматизм, скарлатина, менингит, гонорея, сифилис, возвратный тиф, газовая гангрена, столбняк, актиномикоз. Для лечения стрептококковой инфекции и сифилиса препаратом выбора является **бензилпенициллин**.
- Пенициллины являются широко применяемыми и наиболее безопасными антибиотиками во время беременности.

# Полусинтетические пенициллины:

- Пенициллиназоустойчивые - способны подавлять стафилококки, продуцирующие  $\beta$ -лактамазу: оксациллин, диклоксациллин (применяются не только парентерально, но и внутрь )
- Широкого спектра действия - активны в отношении грамотрицательных бактерий: ампициллин, амоксициллин
- Комбинированные с ингибиторами лактамаз (сульбактам, тазобактам и клавулоновая кислота): ампициллин+Сульбактам (Уназин), амоксициллин+Клавулоновая кислота («Аугментин», «Амоксиклав», Кловацин», «Моксиклав», «Курам») тикарциллин+Клавулоновая кислота (Тиментин)
- Антисинегнойные пенициллины: мезлоциллин, тикарциллин, карбенициллин



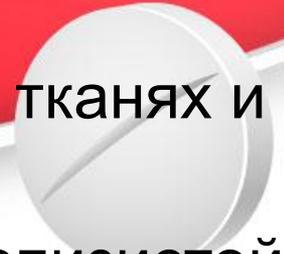
# Фармакокинетика: всасывание



- Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи.
- Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%), причем пища значительно уменьшает их биодоступность.
- Всасывание ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.



# Фармакокинетика: распределение



- Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях.
- Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости.
- Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов.
- В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.
- Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается.
- Распределение ингибиторов  $\beta$ -лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.



# Фармакокинетика: биотрансформация



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



# Фармакокинетика: выведение



- Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности.
- Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.
- Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе.



# Нежелательные реакции при применении пенициллинов:



- Аллергические реакции (у 10-15% больных): анафилактический шок, крапивница, ангионевротический отек, зуд, температурная реакция, эозинофилия.
- Интерстициальный нефрит (наиболее часто метициллин)
- Гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, лейкопения, тромбоцитопения (наиболее характерно для карбенициллина и тикарциллина)
- При введении больших доз пенициллинов (или при эндолюмбальном введении – нейротоксическое действие: раздражение со стороны ЦНС, могут возникать галлюцинации, бред, судороги.



# Нежелательные реакции при применении пенициллинов:



- При использовании высоких доз могут быть электролитные нарушения (гипернатриемия, гиперкалиемия). Повышение концентрации ионов у больных с хронической сердечной недостаточностью может сопровождаться нарастанием отеков. Повышение концентрации ионов калия у больных с хронической почечной недостаточностью может провоцировать нарушения сердечного ритма.
- Суперинфекция (кандидоз полости рта или вагинальный кандидоз).
- Псевдомембранозный колит (возбудитель (*Clostridium difficile*) - ампициллин и ингибиторозащищенные пенициллины
- Флебиты при в\в введении: боль в месте в\мышечной инъекции (особенно калиевых солей пенициллинов).



# Показания



- **Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины**
- Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных - при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения  $\beta$ -лактамазопродуцирующих микроорганизмов:
- Периоперационная профилактика.
- Инфекции ВДП и НДП: ОСО, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, пиелонефрит.
- Менингит, вызванный *H.influenzae* или *L.monocytogenes* (ампициллин).
- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез (ампициллин).
- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни (амоксициллин).

# Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины



- Нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P.aeruginosa*.
- При этом карбоксипенициллины следует назначать только в комбинации с другими АМП, активными в отношении синегнойной палочки (аминогликозиды II-III поколения, фторхинолоны).
- Показания для применения тикарциллина/клавуланата несколько шире и включают тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);  
осложненные инфекции МВП;  
интраабдоминальные инфекции;  
инфекции органов малого таза;  
инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;  
сепсис.

# Уреидопенициллины и ингибиторозащитные уреидопенициллины



- ❖ Уреидопенициллины в комбинации с аминогликозидами применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P.aeruginosa*).
- ❖ Пиперациллин/тазобактам используется для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации:
  - НДП (нозокомиальная пневмония, включая ВАП; эмпиема плевры, абсцесс легкого);
  - кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу);
  - интраабдоминальных и малого таза;
  - послеродовых гнойно-септических осложнений;
  - ЖВП, желчного перитонита, абсцессов печени;
  - МВП (осложненных, на фоне постоянных катетеров);
  - инфекций на фоне нейтропении и других форм иммунодефицита.

# Противопоказания



- Аллергическая реакция на пенициллины.
- Бензилпенициллин прокаиин противопоказан у пациентов, имеющих аллергию на прокаиин (новокаиин).



# Цефалоспорины

- Механизм действия: нарушение синтеза пептидогликана – структурной основы клеточной стенки бактерий
- Большинство препаратов группы цефалоспоринов кислотолабильны или плохо всасываются в кишечнике и применяются парентерально.
- Перорально применяются цефалексин, цефаклор, цефрадин и цефуроксим.
- Легко проникают в различные ткани и среды организма (легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки).



# Классификация антибиотиков цефалоспоринового ряда

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>
цефалотин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром
цефалоридин	цефамандол	цефтриаксон	цефипим
цефазолин	цефокситин*	цефодизим	
<b>Оральные</b>	цефотетан*	цефтизоксим	
цефалексин	цефметазол*	цефоперазон**	
цефрадроксил	<b>Оральные</b>	цефпирамид**	
цефрадин	цефаклор	цефтазидим**	
	цефуроксим-аксетил	моксалактам	
		<b>Оральные</b>	
		цефиксим	
		цефподоксим	
		цефтибутен	



# Цефалоспорины 1 поколения



- Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий
- Характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия (грамположительные кокки).
- Основной их особенностью является высокая антистафилококковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих, активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp.
- Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.
- Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*.
- Они нефротоксичны (особенно цефалоридин), вызывают тубулярный почечный некроз при назначении высоких доз (до 6 г/сут).

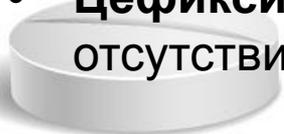
# Цефалоспорины 2 поколения

- Обладают широким спектром действия по сравнению с препаратами 1 генерации и создают более высокие концентрации в крови и тканях, устойчивы к бета-лактазам.
- Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами  $\beta$ -лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму.
- *Неэффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, индоположительными штаммами протей.*
- Могут приводить к псевдомембранозному колиту, возможна лейкопения, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени

# Цефалоспорины 3 поколения



- Высокоэффективны в отношении грамотрицательной флоры, проникают через гематоэнцефалический барьер, а также плацентарный барьер (особенно **цефоперазон** и **цефтазидим**).
- Базовыми АМП этой группы являются **цефотаксим** и **цефтриаксон**.
- **Цефотаксим** и **цефтриаксон** высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*,
- **Цефотаксим** и **цефтриаксон** обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра.
- **Цефтазидим** и **цефоперазон** по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. Отличительные характеристики:
- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.
- **Цефиксим** и **цефтибутен** отличаются от цефотаксима и цефтриаксона отсутствием значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.



# Цефалоспорины 4 поколения



- Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения.
- Обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и
- относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными  $\beta$ -лактамазами класса C. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:
- высокую активность в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*.



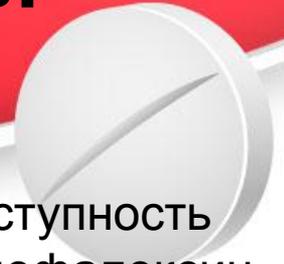
# Ингибиторозащищенные цефалоспорины



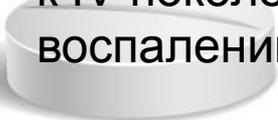
- Единственным представителем этой группы  $\beta$ -лактамов является **цефоперазон/сульбактам**.
- По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы широкого и расширенного спектров.
- Данный АМП высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp. за счет антибактериальной активности сульбактама.



# Фармакокинетика цефалоспоринов:



- Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор).
- Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуется с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.
- Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.
- Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон.
- Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.



# Фармакокинетика цефалоспоринов:



- Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется.
- Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита.
- Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации.
- Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью.
- Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки.



# Побочные эффекты цефалоспоринов:



- Аллергические реакции (у 1-4% пациентов): крапивница, транзиторная эозинофилия, редко бронхоспазм, анафилактический шок.
- При использовании больших доз – обратимое угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения), кровоточивость.
- При применении больших доз цефалоспоринов возможно нефротоксичность.
- Диспептические расстройства при применении цефалоспоринов, выделяющихся желчью (цефоперазон, цефтриаксон), псевдомембранозный колит.
- Кандидоз полости рта и влагалища.



# Показания:



- ***Цефалоспорины I поколения:***
- Цефазолин в настоящее время применяется для периоперационной профилактики в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.
- Цефалексин:
- стрептококковый тонзиллофарингит (препарат второго ряда);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.



- ***Цефалоспорины II поколения***

- Цефуроксим:

- внебольничная пневмония, требующая госпитализации;
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- периперационная профилактика в хирургии.

- Цефуроксим аксетил, цефаклор:

- инфекции ВДП и НДП (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

- Цефуроксим и цефуроксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.



## **Цефалоспорины III поколения:**

*Цефотаксим, цефтриаксон:*

- Внебольничные инфекции:
- острая гонорея;
- ОСО (цефтриаксон).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:
- инфекции НДП;
- тяжелые формы инфекций МВП;
- тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- генерализованный сальмонеллез;
- менингит;
- сепсис.





### *Цефтазидим, цефоперазон:*

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.
- Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).

### *Цефиксим, цефтибутен:*

- Инфекции МВП: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).





*Цефоперазон/сульбактам:*

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
  - интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;
  - инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
  - осложненные инфекции МВП;
  - сепсис.
  - Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.
- 



- ***Цефалоспорины IV поколения***
- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- сепсис.
- Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.



# Монобактамы: Азтреонам



Механизм: ингибирование фермента транспептидазы с нарушением строения клеточной стенки микроорганизмов и их гибель.

Проявляет высокую активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (эшерихии, клебсиеллы, протей, морганеллы, синегнойная палочка, сераии,нейсерии, гемофильная палочка, цитробактер), и устойчивость к бета – лактамазам. К нему резистентны стафилококки, стрептококки, пневмококки, бактероиды.

Может применяться при непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов или ограничении к применению аминогликозидов (нарушение функции почек).



# Карбапенемы: имипенем и меропенем

Это высоко активные антибиотики, занимают первое место по активности в отношении грамположительных микроорганизмов, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов уступают только фторхинолонам.

Обладают самым широким спектром действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных средств: грамположительные кокки (стрепто -, пневмококки), грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, синегнойная палочка, менингококки, гонококки, легионелла): анаэробная флора, включая *B. Fragilis*: актиномицеты. Умеренно активны в отношении энтерококков, синегнойной палочки, листерий. Не действует на хламидии, микоплазмы, туберкулеза.

*Показания к применению:* тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой: инфекции мочевыводящих путей, малого таза и брюшной полости, пневмония, септицемия, инфекции у больных с иммунодефицитом и агранулоцитозом и др.

Из побочных явлений возможны диспепсические расстройства, тромбофлебиты, эозинофилия, псевдомембранозный колит, артериальная гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз.

# Аминогликозиды. Классификация аминогликозидов.



<b>I поколение</b>	<b>II поколение</b>	<b>III поколение</b>
<b>Стрептомицин</b>	Гентамицин	Амикацин
<b>Неомицин</b>	Тобрамицин	
<b>Канамицин</b>	Нетилмицин	





- Антибиотики широкого спектра с бактерицидным механизмом действия - нарушением синтеза белка рибосомами.
- Высокоэффективны в отношении большинства грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонел, шигел, протей, клебсиелл, энтеробактеров); стафилококков, кроме метициллинрезистентных. К аминогликозидам умеренно чувствительны стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки.
- **Обладают мощным постантибиотическим действием, что проявляется сохранением антибактериальной активности после снижения концентрации препарат в крови почти до нуля.**



- Наиболее изученным препаратом 2 поколения является гентамицин. Действует на микроорганизмы, устойчивые к канамицину, некоторые штаммы синегнойной палочки, Тобрамицин – одно из наиболее эффективных аминогликозидов в отношении грамотрицательных бактерий и синегнойной палочки, стафилококков, в том числе устойчивых к метициллину и некоторым цефалоспорином, некоторых штаммов стрептококков. В сравнении с гентамицином обладает меньшей нефротоксичностью. Показан при тяжелых инфекциях, в частности рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.



# Побочные эффекты аминогликозидов.

- Аминогликозиды могут оказывать ототоксическое (необратимое) и нефротоксическое (обратимое) действие.

Наиболее токсичными являются стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин. Токсичность аминогликозидов повышается при дегидратации, гипокалиемии, а также при нерациональной комбинации с другими лекарственными средствами.

- Аминогликозиды могут проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод (гипоплазия почек плода, потеря слуха). Применение при беременности оправдано лишь при тяжелых инфекциях.

**Категорически противопоказано применение стрептомицина, неомицина, мономицина, канамицина.** Наименее выраженным фетотоксическим действием из аминогликозидов обладает гентамицин.

Возможно нарушение деятельности вестибулярного аппарата, блокада нервно-мышечной передачи, парестезии, аллергические реакции.

- При быстром внутривенном или внутримышечном введении больших доз возможно нарушение дыхания за счет нервно-мышечного блока.

# Макролиды: Классификация

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

# Механизм действия



- Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки.
- Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на БГСА, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии.
- Макролиды проявляют ПАЭ в отношении грамположительных кокков.
- Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.



- 
- Класс антибиотиков широкого спектра, подавляют грамположительные и грамотрицательные кокки: стафилококки, стрептококки, пневмококки, гонококки.

В спектр действия входят также анаэробная флора, исключая *Bacteroides fragilis*, легионеллы, риккетсии, клостридии, моракселлы, листерии, коринобактерии, кампилобактер.

Обладают **высокой активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, уреаплазмы).**

Микроорганизмы семейства *Entebacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

- **Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени – рокситромицина, азитромицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина, джозамицина.**
  - Макролиды проникают через плаценту и в грудное молоко (эритромицин проникает в низких концентрациях). Эритромицин, спирамицин не оказывают отрицательного влияния на плод и могут применяться во время беременности.
- 



- **Кларитромицин оказывает тератогенное действие.** Большинство макролидов проникают в грудное молоко.
- **Азитромицин (сумамед)** – близкий к макролидам антибиотик, относится к новой подгруппе-азалидам. Спектр антимикробного действия аналогичен эритромицину. Однако, более активен в отношении грамотрицательных бактерий (*Haemophilus, influenzae, Moraxella catarrhalis, Brucella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Gardnerella vaginalis*). Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.
- Макролиды являются антибиотиками резерва, так как к ним быстро развивается устойчивость микроорганизмов. В то же время макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.
- Наиболее частыми побочными эффектами являются диспепсические расстройства. При приеме более 10 дней возможно развитие холестатического гепатита. Аллергические реакции возникают редко.



# Фармакокинетика

- Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие - у азитромицина.
- Наибольшее связывание с белками плазмы отмечается у рокситромицина (более 90%), наименьшее - у спирамицина (менее 20%).
- Они хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах (в том числе в предстательной железе), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

# Фармакокинетика



- Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью.
- Один из метаболитов кларитромицина обладает антимикробной активностью.
- Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, почечная экскреция составляет 5-10%. Период полувыведения препаратов колеблется от 1 ч (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется. При циррозе печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина



# Показания:

- Инфекции ВДП и НДП:
- Коклюш.
- Дифтерия (эритромицин в сочетании с антидифтерийной сывороткой).
- ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема.
- Инфекции полости рта: периодонтит, периостит.
- Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин).
- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
- Токсоплазмоз (чаще спирамицин).
- Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M.avium* у больных СПИДом (klarитромицин, азитромицин).



# ТЕТРАЦИКЛИНЫ.

- **Бактериостатическое действие в отношении:** стафилококки, стрептококки, литерии, клостридии; нейсерии. Эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, энтеробактерии, клебсиеллы, бордателлы, риккетсии, трепонема, хламидия.
- **НЕ АКТИВНЫ В ОТНОШЕНИИ** – псевдомоний, протей, сераций.
- **ПОКАЗАНИЯ:** пневмония, бронхит, эмпиема плевры, ангина; холецистит, пиелонефрит, эндометрит, простатит, сифилис, гонорея, коклюш, бруцеллёз, риккетсиоз, остеомиелит, гнойная инфекция мягких тканей.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**
  - Аллергические реакции - кожная сыпь, крапивница, эозинофилия, зуд.
  - Гематологические реакции –см аминогликозиды
  - Диспепсические реакции – диарея, тошнота, рвота, боль в эпигастрии; анорексия. глоссит, эзофагит, запор, дисфагия,
  - Кандидоз, кишечный дисбактериоз.
  - Кумуляция в костях и зубной эмали
  - Гепатотоксичность
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:**
  - Беременность. Детям до 8 лет, миастения (для в/м введения), повышенная чувствительность к препарату.



# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИКОЛА – Левомецетин

- МЕХАНИЗМ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ: нарушают синтез белков в МО.
- СПЕКТР А/Б Д-Я: стрепто-, стафилококки; гоно-, менингококки; бактерии – кишечная и гемофильная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, серрации, йерсинии, протей; риккетсии, спирохеты; крупные вирусы.
- ПОКАЗАНИЯ: брюшной тиф, сыпной тиф, паратифы, дизентерия, бруцеллёз, туляремия, коклюш; трахома, пневмония, менингит, сепсис, остеомиелит.
- Для наружного применения - фурункулёз, длительно не заживающие раны, ожоги 2 и 3 степени, трещины сосков у кормящих матерей, конъюнктивит, блефарит, кератит.
- ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:
- Аллергические реакции – см. цефалоспорины;
- Гематологические реакции – см. цефалоспорины + апластическая анемия;
- Диспепсические реакции
- Неврологические реакции- депрессия, спутанность сознания, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации, паралич глазных яблок, нарушение вкуса, неврит.
- Дисбактериоз, суперинфекция.
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Порфирия и другие заболевания крови; заболевания печени и почек, заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые заболевания);

Дефицит глю-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, лактация, новорожденные.

- ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:
- Нельзя с сульфаниламидами, цитостатиками, при лучевой терапии;
- Вместе с алкоголем, так как развивается дисульфирамовая реакция (гипертермия, тахикардия, рвота, кашель, судороги);
- При лечении трещин сосков – прекратить кормление;
- Необходим постоянный контроль за состоянием крови.

## Линкозамины

- антибиотики с бактериостатическим механизмом действия. Препараты активны главным образом в отношении анаэробов, в том числе *Bacteroides fragilis*, стафилококков (включая продуцирующие лактамазы), стрептококков. Влияние на грамотрицательные бактерии слабое. Устойчивость микроорганизмов к линкозамидам вырабатывается медленно.
- Линкомицин хорошо проникает в костную ткань (препарат выбора при остиемиелитах). Проникает через плаценту и грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода. Концентрация в грудном молоке составляет 50% содержания в крови.
- **Побочные эффекты:** Диспепсические расстройства, лейкоцитопения, тромбоцитопения, расслабление скелетной мускулатуры (угнетает нервно-мышечную передачу). Наиболее тяжелым осложнением является псевдомембранозный колит (чаще при применении клиндамицина). Аллергические реакции наблюдаются редко.
- Линкомицин нельзя вводить с миорелаксантами. Противопоказан при миастении и беременности, особенно в поздние сроки, так как может расслаблять мускулатуру.



## Фузидин – натрий



- Подавляет синтез белка в микроорганизмах, угнетая процесс транслокации пептидных цепей, оказывает бактериостатическое действие. К нему чувствительны пенициллиноустойчивые стафилококки и гонококки, менее активен в отношении пневмококков и стрептококков, влияет на дифтерийную палочку и клостридии.
- При приеме внутрь хорошо всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови через 2-3 ч. Обратимо связывается с белками плазмы крови (до 90%).
- Препарат хорошо проникает в костную, хрящевую ткань и секвестры и поэтому назначается при лечении гнойно-воспалительных процессов в пазухах, суставах, костях. Используют его преимущественно при стафилококковых инфекциях, резистентных к другим антибиотикам.
- Фузидин – натрий малотоксичен, редко вызывает аллергические реакции. Обладая раздражающими свойствами, иногда приводит к диспепсическим явлениям (изжога, тошнота, рвота боли в эпигастрии), поэтому его рекомендуется применять во время или после еды.

