

Слайд-лекция №22

1. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол
2. Хинолоны и фторхинолоны
3. Нитрофураны

Группа сульфаниламидов

- **Препараты для системного применения**

- ко-тримоксазол (бисептол)
- Сульфадиметоксин
- Сульфален



Группа сульфаниламидов

- **Препараты, действующие в просвете кишечника**
- фталазол

Группа сульфаниламидов

- **Препараты для наружного применения**
- сульфадиазина серебряная соль (сильведерм)
- сульфацил натрия

Хинолоны

- **Препараты системного применения**

- налидиксовая кислота (невиграмон)
- оксолиновая кислота
- пипемидиновая кислота (палин)

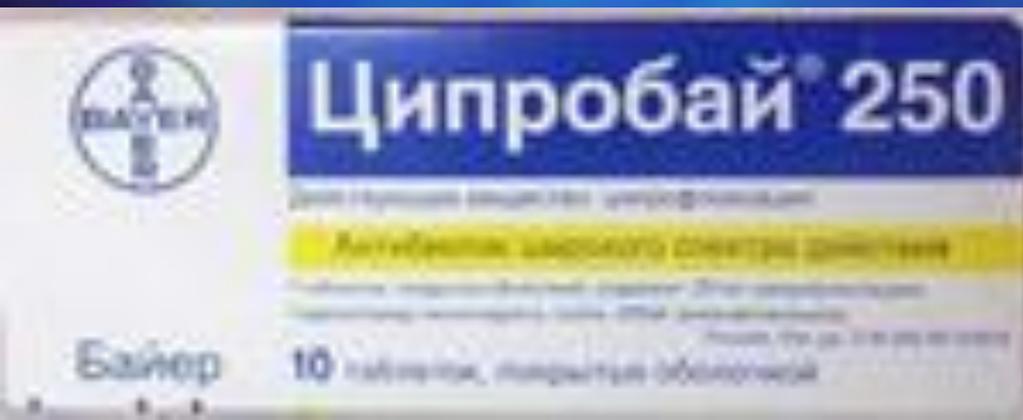


Фторхинолоны



- **Препараты системного применения**

- **ципрофлоксацин (ципробай)**
- **Левовофлоксацин (таваник)**
- **Офлоксацин (таривид)**
- **перфлоксацин (абактал)**



Фторхинолоны

- **Препараты для местного применения**



- **ципрофлоксацин (ципролет)**
- **норфлоксацин (нормакс)**
- **офлоксацин (флоксал)**

Нитрофураны

- **системного применения**
- **фуразолидон**
- **в просвете кишечника**
- **нифуроксазид (эрцефурил)**
- **для наружного применения**
- **фурацилин**

- **Производные 8-оксихинолина**

- **нитроксолин (5-НОК)**

Сульфаниламиды

- Сульфаниламиды являются первым классом АМП для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

Механизм действия

- Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Спектр активности

- Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.
- В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности.

Фармакокинетика

- Сульфаниламиды хорошо всасываются в ЖКТ (70-100%). Более высокие концентрации в крови отмечаются при использовании препаратов короткого (сульфадимидин и др.) и средней продолжительности (сульфадиазин, сульфаметоксазол) действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются сульфаниламиды длительного (сульфадиметоксин и др.) и сверхдлительного (сульфален, сульфадоксин) действия.

Фармакокинетика

- Широко распределяются в тканях и жидкостях организма, включая плевральный выпот, перитонеальную и синовиальную жидкости, экссудат среднего уха, камерную влагу, ткани уrogenитального тракта. Сульфадиазин и сульфадиметоксин проходят через ГЭБ, достигая в СМЖ 32-65% и 14-30% сывороточных концентраций соответственно. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Фармакокинетика

- Метаболизируются в печени, в основном путем ацетилирования, с образованием микробиологически неактивных, но токсичных метаболитов. Экскретируются почками примерно наполовину в неизмененном виде, при щелочной реакции мочи выведение усиливается; небольшие количества выводятся с желчью. При почечной недостаточности возможна кумуляция сульфаниламидов и их метаболитов в организме, приводящая к развитию токсического действия.

Фармакокинетика

- При местном применении сульфаниламидов, содержащих серебро, создаются высокие локальные концентрации активных компонентов. Системная абсорбция через поврежденную (раневую, ожоговую) поверхность кожи сульфаниламидов может достигать 10%, серебра - 1%.

Нежелательные реакции

Системные препараты

- **Аллергические реакции:** лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия).
- **Гематологические реакции:** лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.
- **Печень:** гепатит, токсическая дистрофия.
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.
- **ЖКТ:** боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- **Почки:** кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев. Кристаллурию чаще вызывают плохо растворимые сульфаниламиды (сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфален).
- **Щитовидная железа:** нарушение функции, зоб.

Местные препараты

- *Местные реакции:* жжение, зуд, боль в месте применения (обычно кратковременные).
- *Системные реакции:* аллергические реакции, сыпь, гиперемия кожи, ринит, бронхоспазм; лейкопения (при длительном применении на больших поверхностях).

Показания

Системные препараты

- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз (чаще сульфадиазин в сочетании с пириметамином).
- Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P.falciparum* (в сочетании с пириметамином).
- Профилактика чумы.

Местные препараты

- Ожоги.
- Трофические язвы.
- Пролежни.

Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.

Предупреждения

- **Аллергия.** Является перекрестной ко всем сульфаниламидным препаратам. Учитывая сходство химической структуры, сульфаниламиды нельзя применять у пациентов с аллергией на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- **Беременность.** Поскольку сульфаниламиды проходят через плаценту, а в исследованиях на животных выявлено их неблагоприятное действие на плод, применение при беременности не рекомендуется.
- **Кормление грудью.** Сульфаниламиды проникают в грудное молоко и могут вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- **Педиатрия.** Сульфаниламиды конкурируют с билирубином за связывание с белками плазмы крови, повышая риск развития ядерной желтухи у новорожденных. Кроме того, поскольку у новорожденного не полностью сформированы ферментные системы печени, повышенные концентрации свободного сульфаниламида могут еще больше увеличить риск развития ядерной желтухи. Поэтому сульфаниламиды противопоказаны детям до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.

Предупреждения

- Гериятрия. У людей пожилого возраста отмечается повышенный риск развития тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, угнетение кроветворения, тромбоцитопеническая пурпура (последнее особенно при сочетании с тиазидными диуретиками). Требуется строгий контроль. По возможности следует избегать назначения сульфаниламидов пациентам старше 65 лет.

- Нарушение функции почек. Замедление почечной экскреции ведет к накоплению в организме сульфаниламидов и их метаболитов, что существенно повышает риск токсического действия. В частности, могут усиливаться нефротоксические реакции вплоть до развития тяжелого интерстициального нефрита и некроза почечных канальцев. Поэтому сульфаниламиды не следует использовать при почечной недостаточности.

- Нарушения функции печени. Замедление метаболизма сульфаниламидов с повышением риска токсического действия. Возможно развитие токсической дистрофии печени. Сульфаниламиды противопоказаны при тяжелой печеночной патологии.

- Патологические изменения крови. Повышается риск развития гематологических нежелательных реакций.

- Порфирия. Возможно развитие острого приступа порфирии.

- Местное применение. При длительном использовании или аппликации на больших поверхностях кожи необходимо контролировать функцию почек, печени и картину периферической крови.

Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие
 - непрямым антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона),
 - противосудорожных средств (производных гидантоина),
 - пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития токсических эффектов.
- При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Не рекомендуется применять одновременно сульфаниламиды и метенамин (уротропин) вследствие повышения риска развития кристаллурии при кислой реакции мочи.
- Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

Ко-тримоксазол

- Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (являющегося сульфаниламидом средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма.
- По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма.

Механизм действия

- Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты. Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие.

Спектр активности

- Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*.
- Ко-тримоксазол действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и др. Активен в отношении *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), *H. ducreyi*, *B. ceracia*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист.
- По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., в России к ко-тримоксазолу резистентны более 60% штаммов *S. pneumoniae*, около 30% *E. coli* и *H. influenzae*, около 100% шигелл.

Фармакокинетика

- После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность - 90-100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты ко-тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45% и 60% соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде, в небольшом количестве - с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- **Аллергические реакции:** сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.
- **Гематологические реакции:** нейтропения, тромбоцитопения, анемия, метгемоглобинемия.
- **Печень:** холестатический гепатит.
- **ЦНС:** головная боль, психические нарушения, асептический менингит (последнее особенно у пациентов с коллагенозами).
- **Почки:** кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.
- **Метаболические нарушения:** зоб, нарушение функции щитовидной железы, гипогликемия, гиперкалиемия.
- **Местные реакции:** тромбофлебит (при в/в введении).
- **Другие:** фотосенсибилизация.

Показания

- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Стафилококковые инфекции.
- Инфекции, вызванные *S.maltophilia* и *B.ceracia*.
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Бруцеллез.
- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).

Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Беременность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Предупреждения

- **Аллергия.** При появлении любой сыпи во время применения ко-тримоксазола его следует сразу же отменить во избежание развития тяжелых кожных токсико-аллергических реакций. Ко-тримоксазол нельзя применять у пациентов с аллергией на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфаниламочевины.
- **Беременность.** Применение ко-тримоксазола при беременности (особенно в I и III триместрах) не рекомендуется, поскольку сульфаниламидный компонент может вызывать ядерную желтуху и гемолитическую анемию, а триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты.
- **Кормление грудью.** Сульфаметоксазол проникает в грудное молоко и может вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты.
- **Педиатрия.** Сульфаниламиды конкурируют с билирубином за связывание с белками плазмы крови, повышая риск развития ядерной желтухи у новорожденных. Кроме того, поскольку у новорожденного не полностью сформированы ферментные системы печени, повышенные концентрации свободного сульфаметоксазола могут еще больше увеличить риск развития ядерной желтухи. В связи с этим сульфаниламиды противопоказаны детям до 2 мес. Однако ко-тримоксазол можно применять у детей с 4-6-недельного возраста, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.

Предупреждения

- Гериатрия. У людей пожилого возраста отмечается повышенный риск развития тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, генерализованных депрессий кроветворения, тромбоцитопенической пурпуры (последнее особенно при сочетании с тиазидными диуретиками). В случае нарушения функции почек возрастает риск развития гиперкалиемии. Требуется строгий контроль и следует по возможности избегать длительных курсов применения ко-тримоксазола.
- Нарушение функции почек. Замедление почечной экскреции ведет к накоплению в организме компонентов ко-тримоксазола, что повышает риск токсического действия. Ко-тримоксазол не следует применять при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин). При нарушении функции почек возрастает риск развития гиперкалиемии.
- Нарушения функции печени. Замедление метаболизма сульфаниламидов с повышением риска токсического действия. Возможно развитие токсической дистрофии печени.
- Нарушение функции щитовидной железы. Требуется осторожность при использовании в связи с возможным усугублением нарушения функции щитовидной железы.

Предупреждения

- *Гиперкалиемия.* Компонент ко-тримоксазола - триметоприм может вызывать гиперкалиемию, риск развития которой повышается у пожилых людей, при нарушении функции почек, при одновременном применении препаратов калия или калийсберегающих диуретиков. У перечисленных групп пациентов следует контролировать содержание калия в сыворотке крови, а в случае развития гиперкалиемии - отменить ко-тримоксазол.
- *Патологические изменения крови.* Повышается риск развития гематологических нежелательных реакций.
- *Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.* Высокий риск развития гемолитической анемии.
- *Порфирия.* Возможно развитие острого приступа порфирии.
- *Пациенты со СПИДом.* Риск развития нежелательных реакций значительно возрастает у пациентов со СПИДом.

Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных ку-марина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития соответствующих токсических эффектов.

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании с ко-тримоксазолом возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов и возрастание частоты маточных кровотечений.
- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся понижением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламидный компонент из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым его концентрацию в крови.
- Не следует сочетать с пенициллинами, так как сульфаниламиды ослабляют их бактерицидный эффект.

Группа хинолонов / фторхинолонов

- Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов.
- Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны.
- Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

Классификация хинолонов

- **I поколение:**

- Налидиксовая кислота
- Оксолиновая кислота
- Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

- **II поколение:**

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

- **III поколение:**

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

- **IV поколение:**

- Моксифлоксацин

Механизм действия

- Хинолоны оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Спектр активности

- Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S.aureus* и некоторых штаммов *P.aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Спектр активности

- Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Спектр активности

- Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M. tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M. avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения.
- В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций ВДП и НДП их иногда называют “респираторными” фторхинолонами.

Фармакокинетика

- Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Фармакокинетика

- *Хинолоны I поколения* не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизменном виде. ПериодПериод полувыведения налидиксовой кислоты составляет 1-2,5 ч, пипемидовой кислоты - 3-4 ч, оксолиновой кислоты - 6-7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.

Фармакокинетика

- *Фторхинолоны*, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций.
- Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3-4% до 15-28% принятой дозы.

Фармакокинетика

- ПериодПериод Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).
- При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина.
- При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин - 10-30%, остальные препараты - менее 10%).

Нежелательные реакции

Общие для всех хинолонов

- *ЖКТ:* изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС:* ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Характерные для хинолонов I поколения

- *Гематологические реакции:* тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.
- *Печень:* холестатическая желтуха, гепатит.

Характерные для фторхинолонов (редкие и очень редкие)

- *Опорно-двигательный аппарат:* артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.
- *Почки:* кристаллурия, транзиторный нефрит.
- *Сердце:* удлинение интервала QT на электрокардиограмме.
- *Другие:* наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Показания

Хинолоны I поколения

- Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций. Не следует применять при остром пиелонефрите.
- Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

Фторхинолоны

- Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).

Фторхинолоны

- Простатит.
- Гонорея.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Инфекции глаз.
- Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).
- Сепсис.
- Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.
- Нейтропеническая Нейтропеническая лихорадка.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).
- *Норфлоксацин*, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВП и простатите.

Противопоказания *Для всех хинолонов*

- Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения

- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для всех фторхинолонов

- Детский возраст.
- Кормление грудью.

Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная ко всем препаратам группы хинолонов.
- **Беременность.** Достоверных клинических данных о токсическом действии хинолонов на плод нет. Имеются единичные сообщения о гидроцефалии, повышении внутричерепного давления и взбухании родничка у новорожденных, матери которых во время беременности принимали налидиксовую кислоту. В связи с развитием в эксперименте артропатий у неполовозрелых животных применение всех хинолонов при беременности не рекомендуется.
- **Кормление грудью.** Хинолоны в небольших количествах проникают в грудное молоко. Есть сообщения о гемолитической анемии у новорожденных, матери которых принимали налидиксовую кислоту в период кормления грудью. В эксперименте хинолоны вызывали артропатии у неполовозрелых животных, поэтому при назначении их кормящим матерям рекомендуется перевести ребенка на искусственное вскармливание.
- **Педиатрия.** На основании экспериментальных данных применение хинолонов не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы. Оксолиновая кислота противопоказана детям до 2 лет, пипемидовая - до 1 года, налидиксовая - до 3 мес.

Предупреждения

- Фторхинолоны не рекомендуется назначать детям и подросткам. 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. 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. 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, цiproфлоксацин, 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 и метилксантинами.
- Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Лекарственные взаимодействия

- **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 потребоваться 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.**

Группа нитрофуранов

- Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции МВП (**нитрофурантоин, фуразидин**), кишечных инфекций (**нифуроксазид**) и некоторых протозойных инфекций - трихомоноза и лямблиоза (**фуразолидон, нифурател**).

Механизм действия

- Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

Спектр активности

- Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*.
Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P.aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Фармакокинетика

- Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурантоина. При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон - только в количестве 5% принятой дозы (поскольку в значительной степени метаболизируется). Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея.
- *Печень:* транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- *Аллергические реакции:* сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.
- *Легкие:* пневмонит (при приеме нитрофурантоина), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке.
- *Нервная система:* головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии.
- *Гематологические реакции:* лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.

Показания

- Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (нитрофурантоин, фуразидин).
- Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин).
- Кишечные инфекции: острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател).
- Лямблиоз (фуразолидон, нифурател).
- Трихомониаз (нифурател, фуразолидон).
- Местно - промывание ран и полостей (фуразидин).

Противопоказания

- Аллергические реакции на нитрофураны.
- Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин).
- Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность - III триместр (нитрофурантоин).
- Новорожденным.

Предупреждения

- Аллергия. Перекрестная ко всем производным нитрофурана.
- Беременность. Применение нитрофурантоина при беременности возможно только во II триместре. Данных об использовании других нитрофуранов при беременности недостаточно, чтобы рекомендовать их применение.
- Кормление грудью. Нитрофураны способны проникать в грудное молоко. В связи с незрелостью ферментных систем у новорожденных и связанным с этим риском гемолитической анемии не рекомендуется применять нитрофураны кормящим женщинам.
- Педиатрия. Не следует использовать нитрофураны новорожденным в связи с незрелостью ферментных систем и связанным с этим риском гемолитической анемии.
- Гериятрия. У людей пожилого возраста необходимо применять с осторожностью в связи с возможными изменениями функции почек. Может потребоваться уменьшение дозы. Возрастает риск развития пневмонита и периферических полинейропатий.
- Нарушение функции почек. Нитрофурантоин и фуразидин противопоказаны при почечной недостаточности, так как в этом случае они не создают терапевтических концентраций в моче, кумулируются и могут оказать токсическое действие.
- Нарушение функции печени. При исходной патологии печени возрастает риск гепатотоксического действия.

Лекарственные взаимодействия

- Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов.
- При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.
- При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.
- При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором МАО, с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

Группа нитроимидазолов

- Нитроимидазолы - синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы - **метронидазол** - был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы **тинидазол**, **орнидазол**, **секнидазол** и др., в том числе препарат для местного применения **тернидазол**.

Механизм действия

- Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Спектр активности

- Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов - как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B.fragilis*), клостридий (включая *C.difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.niger*, *G.vaginalis*. Устойчивым является *P.acnes*.
- К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T.vaginalis*, *E.histolytica*, *G.lambliia*, *L.intestinalis*, *E.coli*, *Leishmania* spp.), а также *H.pylori*.

Фармакокинетика

- При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80% и не зависит от пищи.
- Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком.
- Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой - 60-80% принятой дозы, примерно 20% в неизмененном виде, с калом - до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. Период полувыведения в зависимости от препарата составляет от 6 ч (метронидазол) до 20 ч (секнидазол); у новорожденных может возрасти. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется.

Нежелательные реакции При системном применении

- *ЖКТ:* неприятный вкус во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС:* головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги, в редких случаях - эпилептические припадки.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд.
- *Гематологические реакции:* лейкопения, нейтропения.
- *Местные реакции:* флебит и тромбофлебит после в/в введения.

При интравагинальном применении (дополнительно)

- **Мочеполовая система:** зуд, жжение во влагалище или вульве, отек вульвы, появление или усиление выделений, учащенное мочеиспускание.

При наружном применении

- *Кожа: фотодерматит.*

Показания

Системно

- Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:
- инфекции НДП (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга);
- интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
- инфекции полости рта;
- псевдомембранозный колит;
- периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.
- Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиоз (амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга).
- Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни (в сочетании с другими препаратами).

Местно

- Вагинит.
- Бактериальный Бактериальный вагиноз.
- Розовые угри.
- Себорейная экзема.
- Периоральный дерматит.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на нитроимидазолы.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная ко всем нитроимидазолам.
- **Беременность.** Нитроимидазолы хорошо проникают через плаценту, создавая высокие концентрации в тканях плода. В эксперименте выявлены мутагенный и канцерогенный эффекты. Противопоказаны в I триместре беременности, во II и III триместрах их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.
- **Кормление грудью.** Нитроимидазолы проникают в грудное молоко. Концентрации метронидазола и его метаболитов в плазме крови ребенка составляют 10-20% концентраций в крови матери. Применение нитроимидазолов в период кормления грудью не рекомендуется.
- **Педиатрия.** Следует учитывать возможность кумуляции нитроимидазолов. У новорожденных период полувыведения может увеличиваться до 1 сут и более.
- **Герiatrics.** В связи с возможными возрастными изменениями функции печени может потребоваться уменьшение дозы нитроимидазолов.

Предупреждения

- Нарушения функции печени. При тяжелых заболеваниях печени возможно нарушение метаболизма нитроимидазолов, что может потребовать коррекции дозы.
- Заболевания ЦНС. Следует применять с осторожностью, так как нитроимидазолы обладают нейротоксичностью и у пациентов с органическими заболеваниями ЦНС возрастает риск развития судорог и эпилептических припадков.
- Нарушения кроветворения. Следует применять с осторожностью, так как при исходных нарушениях кроветворения возрастает риск развития лейкопении и нейтропении.
- Стоматология. Метронидазол может вызывать сухость во рту и вкусовые нарушения. Сухость во рту способствует развитию кариеса, заболеваний околозубных тканей и кандидоза полости рта.

Лекарственные взаимодействия

- Метронидазол, тинидазол и секнидазол нарушают метаболизм алкоголя и вызывают дисульфирамоподобные реакции.
- Нитроимидазолы могут усиливать эффект непрямых антикоагулянтов.
- Активность нитроимидазолов уменьшается при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) и повышается на фоне применения ингибиторов этих ферментов (циметидин и др.).