

АНТИБИОТИКИ (продолжение)

АНТИБИОТИКИ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

1. Макролиды, азалиды, кетолиды

1.1. Макролиды

1.1.1. 14-членные

- Эритромицин
- Кларитромицин (Клацид)

1.1.2. 15-членные (азалиды)

- Азитромицин (Сумаamed)

1.1.3. 16-членные

- Спирамицин (Ровамицин)
- Джозамицин (Вильпрафен солютаб)

1.2. Кетолиды

- Телитромицин (Кетек)*

2. Тетрациклины и глицилциклины

- Тетрациклин (Оксикорт)
- Доксициклин (Юнидокс Солютаб)
- Тигециклин (Тигацил)

3. Амфениколы

- Хлорамфеникол (Левомецетин)
- Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ)

4. Линкозамиды

- Линкомицин
- Клиндамицин (Клиндовит)

5. Аминогликозиды

5.1. I поколение

- Стрептомицин
- Канамицин
- Неомицин

5.2. II поколение

- Гентамицин
- Тобрамицин (Тобрадекс)
- Нетилмицин (Нетромицин)

5.3. III поколение

- Амикацин (Амикобол)

6. Циклические полипептиды

- Полимиксин В (Макситрол)
- Грамицидин (Граммидин)
- Фузафунгин (Биопарокс)

7. Гликопептиды

- Ванкомицин (Эдицин)
- Тейкопланин (Таргоцид)

8. Липопептиды

- Даптомицин (Кубицин)

9. Оксазолидиноны

- Линезолид (Зивокс)

10. Стрептограминны

- Хинупристин/дальфопристин (Синерцид)*

11. Ансамицины

- Рифамицин
- Рифампицин

12. Прочие антибиотики

- Фосфомицин (Монурал)
- Мупироцин (Бактробан)
- Фузидовая кислота (Фузидин-натрия)

* - препарат не зарегистрирован в РФ.

Макролиды

- Первый из макролидов-эритромицин получен в 1952 г, обладает высокой активностью против Gr+кокков (STR, STAF, PNC), исключая метициллинрезистентные. Стимулом для разработки новых препаратов, с улучшенными фармакокинетическими параметрами и более благоприятным профилем безопасности, послужило открытие внутриклеточных патогенов - микоплазмы, хламидии, легионеллы

•

Макролиды не активны против

- **Грам - бацилл (напр. энтеробактерии), из-за гидрофобности и высокого молекулярного веса они плохо проникают сквозь наружную оболочку бактериальной клетки**

минимальный риск развития дисбактериоза

- **Эритромицин** – узкий спектр, короткий период выведения, нестабилен в кислой среде, вызывает тромбофлебиты при ВВ инъекциях.
- **Новые макролиды: кларитромицин и азитромицин:**
 - шире спектр
 - лучше показатели фармакокинетики:
 - выше биодоступность
 - лучше проникают в ткани и клетки
 - дольше задерживаются в организме
 - лучше переносятся

МАКРОЛИДЫ

- временно прекращают размножение грамположительных кокков.
- эффект обусловлен нарушением синтеза белка рибосомами микробной клетки.
- оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на бета-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии.
- Обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.
- Угнетают цитохром Р-450 в печени.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОЛИДОВ

Механизм действия - нарушение синтеза белка рибосомами микробной клетки. Макролиды связываются с 50S субъединицей рибосом, ингибируют реакции транслокации и транспептидации (образование пептидных связей), тормозят биосинтез белка рибосомами, в результате угнетают рост бактерий. Азитромицин активнее эритромицина в отношении хламидий, при стафилококкозах активнее эритромицин.

Эффект - бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на β -гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителя коклюша и дифтерии.

growing polypeptide

CHLORAMPHENICOL

(binds to 50S portion and inhibits formation of peptide bond)

TETRACYCLINE

(interferes with attachment of tRNA to mRNA-ribosome complex)

ERYTHROMYCIN

(binds to 50S portion, prevents translocation movement of ribosome along mRNA)

STREPTOMYCIN

(changes shape of 30S portion, causes code on mRNA to be read incorrectly)

mRNA

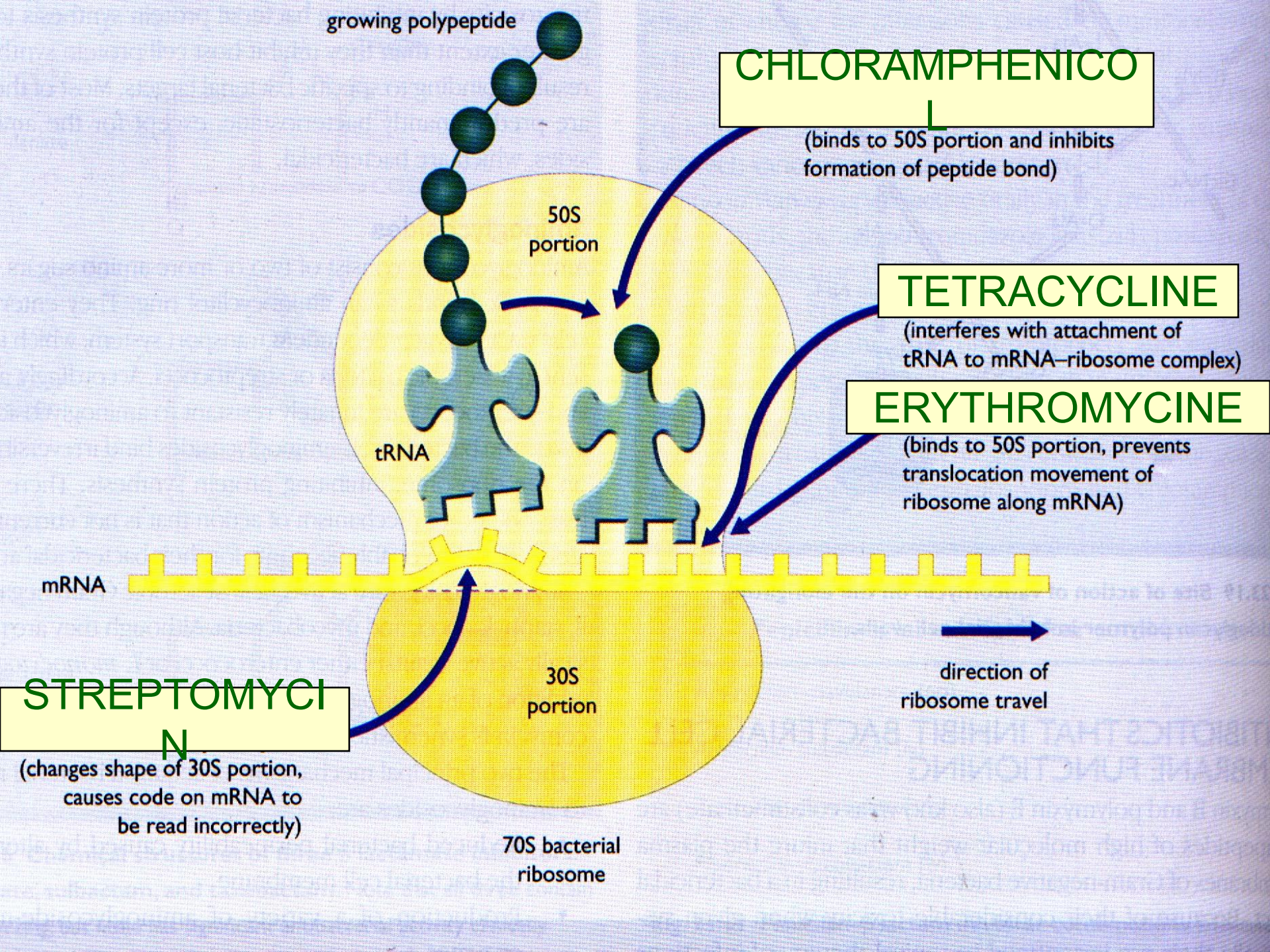
tRNA

50S portion

30S portion

70S bacterial ribosome

direction of ribosome travel



ФАРМАКОДИНАМИКА МАКРОЛИДОВ



ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОЛИДОВ

- Бактериостатическое/цидное действие
- Преимущественная активность в отношении ГР(+) кокков, внутриклеточных возбудителей (*микоплазмы, хламидии, легионеллы*)
- Длительный постантибиотический эффект
- Очень низкая токсичность

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей -**
стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит, внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита
- **Хламидийные и микоплазменные инфекции**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**
- **Коклюш, дифтерия**
- **Инфекции, передаваемые половым путём -**
хламидиоз, сифилис, мягкий шанкр
- **Угревая сыпь**
- **Эрадикация *H. pylori***
- **Терапия оппортунистических инфекций у больных СПИДом**

+ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАКРОЛИДОВ

- Аллергия на бета-лактамы
- IgE -ассоциированная аллергия
- Крапивница
- Анафилактические реакции
- Бронхиальная астма

Небактериальный эффекты макролидов

- Угнетение синтеза провоспалительных цитокинов
- Уменьшение активности оксидативного стресса
- Угнетение хемотаксиса нейтрофилов
- Повышение активности фагоцитоза
- Торможение эозинофильного воспаления
- Усиление мукоцилиарного клиренса
- Уменьшение секреции слизи
- Снижение ГРБ (антихолинэргическое действие)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Головная боль, головокружение, обратимое нарушение слуха
- ✓ Гепатотоксичность
- ✓ Местные реакции: *флебит, тромбофлебит (при в/в введении)*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ аллергические реакции в анамнезе
- ✓ беременность (*кларитромицин*)
- ✓ кормление грудью (*джозамицин, спирамицин, кларитромицин*)

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МАКРОЛИДОВ

14-ти членные 15-ти членные 16-ти членные

активность *in vitro* в отношении (, *минимальна, за исключением нейсерий.*
грамотрицательных бактерий)

**проникновение внутрь
нейтрофилов, моноцитов и
макрофагов**

концентрация
рокситромицина в
альвеолярных
макрофагах в 60
раз выше, чем в
плазме крови

азитромицин в
200 раз

спирамицина в
10-20 раз

плазменная концентрация

у рокситромицина выше всех

**концентрация препаратов в
циркулирующих нейтрофилах
и моноцитах периферической
крови**

рокситромицина -
более 30 раз
klarитромицина
в 16 раз

азитромицина в
40 и более раз

спирамицина в
10 раз

**влияние на функции
фагоцитов периферической
крови**

есть

нет

нет

**взаимодействие с другими
лекарственными средствами**

рокситромицина
нет

азитромицина
нет

у всех остальных есть

Эритромицин хорошо проникает в ткани (особенно легочную), кости, но не в ЦСЖ, выводится в основном через печень с желчью, в крови связывается с альбуминами на 90%. Появились сообщения, что эритромицин агонист мотилина и имитирует его активность на проксимальные отделы ЖКТ. Внутривенное введение эритромицина в дозе 12 мг/кг улучшает моторику желудка и тонкого кишечника, эффективно снижает застой в желудке после хирургических вмешательств в раннем неонатальном периоде (препарат вводят дважды в день через 12 часов). Эритромицин - один из наименее токсичных антибиотиков, но иногда может вызвать холестаза. Примерно у 2 - 5% новорожденных может развиваться функциональное расстройство ЖКТ - рвота, диарея.

Основными показаниями для назначения эритромицина являются хламидиоз, микоплазмоз, дифтерия, коклюш, легионеллез, кампилобактериоз.

**ЗАБЛУЖДЕНИЕ:
ВСЕ ПРЕПАРАТЫ, ИМЕЮЩИЕ ОДНО МНН, ОДИНАКОВЫ**

Азитромици

Н-
АКОС

Сумама

Д

Сумамок

Азиво

М
К

Сумазид

Азитромиц

ИН

Хемомицин

Зи-фактор

Зитромакс

Сумамецин

Азитрокс

Зитроцин

Зитролид

АзитРус

Азитроцин

Азитромицин (Сумамед, Азивокс и др.)

Азитромицин – первый представитель группы 15-членных полусинтетических макролидных антибиотиков, что улучшило всасывание из ЖКТ, т.е. биодоступность при приеме внутрь (примерно 40%, т.к. устойчив к действию HCl желудочного сока).

Можно назначать независимо от приема пищи.

Выводится из организма в неизменном виде с желчью (период полувыведения у детей колеблется от 33 до 55 часов), но 6-14% - с мочой. У 4-10% пациентов обнаруживают в моче в течение 5 дней по окончании курса.

Концентрация в тканях в десятки – сотни раз превышает концентрацию в крови, в очаге воспаления - на 24-36% выше, чем в здоровых тканях.

Нежелательные реакции у детей: диарея (1-6%), тошнота (0,5-2%), рвота (1-6%), головная боль (1-2%), сыпь (0,4-2%).

Л.П. Жаркова, И.В. Андреева, «Фарматека», 2006, № 2.

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

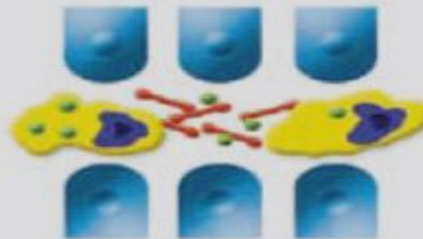
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Кровь



Ткань



ЭФФЕКТ Азитромицина

Усиление первичного иммунного ответа

- ↑ усиление дегрануляции нейтрофилов
- ↑ стимуляция продукции оксидантов
- ↑ повышение продукции IL-1 β , IL-2, IL-4

Бактерицидное действие

- Уменьшение воспаления в очаге инфекции:
- ↓ уменьшение продукции оксидантов;
- ↑ ускорение апоптоза нейтрофилов;
- ↓ снижение продукции цитокинов (IL-6)

Азитромицин (спектр активности)

- **Грамположительные кокки** (*Streptococcus* β -гемолитический группы А,agalactiae - группы В, pneumoniae; *Staphylococcus aureus*, но не MRSA).
- **Грамотрицательные микроорганизмы** (*Nisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*).
- **Внутриклеточные патогены** (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*)
- **Спирохеты** (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*)
- **Другие бактерии** – *Campylobacter*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella* spp.
- В ряде стран Европы и США резистентность *S. pneumoniae* к макролидам – 20-27%, но в России – 6-8%.

Рокситромицин

(Рулид, Рулицин – Франция, Роксид – Индия,
РоксиГЕКСАЛ – Германия)

Рокситромицин – 14-членный макролид с типичным для них спектром антибактериальной активности (умеренно активен против гемофильной палочки), но оказывает наиболее выраженный постантибиотический эффект. Кислотоустойчив, биодоступность не зависит от приема пищи (максимум концентрации в плазме через 1,5-2 часа), имеет длительный период полувыведения, позволяющий принимать его 2 раза в сутки, максимально проникает в нейтрофилы.

Частота нежелательных эффектов (диарея и другие со стороны ЖКТ) минимальна по сравнению с другими макролидами (2-4%).

Показания к применению те же, что и для других макролидов

Противовоспалительный, антиоксидатный эффект и способность ингибировать продукцию интерлейкинов, фактора некроза опухолей определили его применение при бронхиальной астме.

Дозы для детей – 5-8 мг/кг/сутки, а при массе тела более 40 кг – те же, что и у взрослых – 150 мг дважды в день.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови **непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина.**
- Опасно сочетать макролиды **с терфенадином, астемизолом и цизапридом** ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT.
- Макролиды увеличивают биодоступность **дигоксина** при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой.
- **Антациды** снижают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ.
- **Рифампицин** усиливает метаболизм макролидов в печени и снижает их концентрацию в крови.
- Макролиды не следует сочетать с **линкосамидами** ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.
- Эритромицин, особенно при в/в введении, способен усиливать всасывание **алкоголя** в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- Сохраняют клиническое значение при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах и некоторых особо опасных инфекциях, тяжелой угревой сыпи.
- Обладают бактериостатическим эффектом, нарушая синтез белка в микробной клетке.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- Бактериостатическое действие
- Широкий спектр антибактериальной активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий
- Перекрестная устойчивость м/о ко всем препаратам группы
- Высокая частота нежелательных реакций

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей -**
внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита, острый синусит (доксциклин)
- **Хламидийные и микоплазменные инфекции**
- **Риккетсиозы, боррелиозы**
- **Бактериальные зоонозы**
- **Инфекции, передаваемые половым путём -**
негонококковый уретрит, хламидийная инфекция, сифилис, паховая гранулёма
- **Угревая сыпь**

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Фотосенсибилизация
- ✓ Гепатотоксичность
- ✓ Дисбактериоз, суперинфекция, псевдомембранозный колит
- ✓ Нарушение образования костной и зубной ткани:
*изменение окраски зубов, дефекты эмали, замедление линейного
роста костей*
- ✓ Синдром псевдоопухоли мозга

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Возраст до 8 лет
- ✓ Беременность
- ✓ Кормление грудью
- ✓ Тяжёлая патология печени
- ✓ Почечная недостаточность (*тетрациклин*)

ПРЕИМУЩЕСТВА ДОКСИЦИКЛИНА ПЕРЕД ТЕТРАЦИКЛИНОМ

- Высокая степень всасывания при пероральном приёме (90% против 58-77%);
- Отсутствие влияния пищи на всасывание препарата;
- Возможность в/в введения;
- Длительный период $T_{1/2}$ (18 часов), позволяющий назначать доксициклин 1-2 раза в сутки;
- Высокое накопление в тканях за счёт большей жирорастворимости;
- Возможность применения у больных с почечной недостаточностью (выводится преимущественно через ЖКТ).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- При приеме внутрь одновременно **с антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестираминном** может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов и повышения рН желудочного содержимого.
- Не рекомендуется сочетать тетрациклины **с препаратами железа**, поскольку при этом может нарушаться их взаимное всасывание.
- **Карбамазепин, фенитоин и барбитураты** усиливают печеночный метаболизм доксициклина и снижают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены его на тетрациклин.
- При сочетании с тетрациклинами возможно снижение надежности **эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов**.
- Тетрациклины могут усиливать действие **непрямых антикоагулянтов** вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени.

профилактика побочных действий тетрациклинов

Побочное действие	Профилактика
<u>тошнота табл. per os</u>	<u>Сразу после или во время еды</u>
<u>крапивница</u>	<u>супрастин</u>
<u>дисбактериоз,</u> <u>кандидамикоз</u>	<u>Нистатин,</u> <u>флюкостат+витамины</u>
<u>поражение печени</u>	<u>витамины</u>
<u>стоматит или микоз</u> <u>языка</u>	<u>Полоскание антисептиком</u>

growing polypeptide

CHLORAMPHENICOL

(binds to 50S portion and inhibits formation of peptide bond)

TETRACYCLINE

(interferes with attachment of tRNA to mRNA-ribosome complex)

ERYTHROMYCIN

(binds to 50S portion, prevents translocation movement of ribosome along mRNA)

STREPTOMYCIN

(changes shape of 30S portion, causes code on mRNA to be read incorrectly)

mRNA

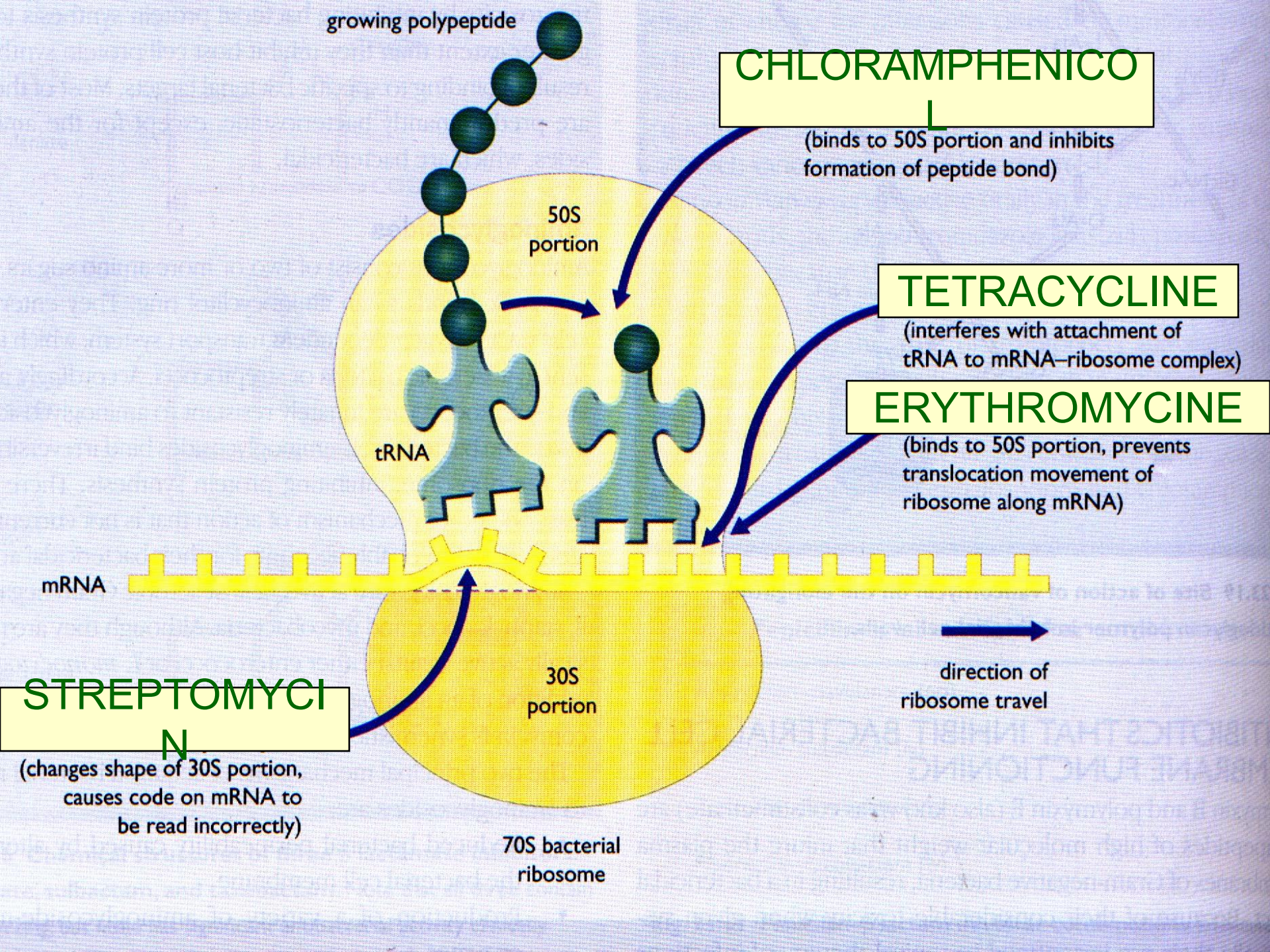
tRNA

50S portion

30S portion

70S bacterial ribosome

direction of ribosome travel



ХЛОРАМФЕНИКОЛ

- Преимущественно бактериостатическое действие
- Широкий спектр антибактериальной активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий
- Хорошее распределение в организме
- Высокая частота нежелательных реакций

ХЛОРАМФЕНИКОЛ (ЛЕВОМИЦЕТИН)

Левомицетин обладает широким спектром антибактериальной активности, включая как грамположительные, так и грамотрицательные микробы, микоплазмы и риккетсии, но из-за токсичности его сейчас применяют лишь при менингитах, вызванных гемофильной палочкой, менингококками, пневмококками, анаэробных мозговых абсцессах, а также при псевдотуберкулезе, но лишь как антибиотик резерва при неэффективности предыдущей антибактериальной терапии. На основных вышеперечисленных возбудителей менингита левомицетин действует бактерицидно, на остальных - бактериостатически. При менингите его вводят внутривенно.

Хлорамфеникол (левомицетин) не следует назначать новорожденным, если есть более безопасная альтернативная терапия.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

*Терапия тяжёлых инфекций при
резистентности к другим препаратам
(препарат второго ряда):*

- бактериальный менингит
- абсцесс мозга
- интраабдоминальные и инфекции органов малого таза
- брюшной тиф
- генерализованные формы сальмонеллёзов
- риккетсиозы
- газовая гангрена
- чума

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Гематотоксичность: *ретикулоцитопения, тромбоцитопения, апластическая анемия*
- ✓ «Серый синдром новорожденного»
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Нейротоксичность: *периферический неврит, неврит зрительного нерва*
- ✓ Реакция Яриша-Герксгеймера
- ✓ Аллергические реакции

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью
- ✓ Новорожденные
- ✓ Заболевания крови

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Антагонист макролидов и линкосамидов.
- Снижает эффективность **препаратов железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂** за счет ослабления их стимулирующего действия на гемопоэз.
- Ингибитор микросомальных ферментов печени, усиливает эффекты **пероральных противодиабетических препаратов, фенитоина, варфарина.**
- Индукторы микросомальных ферментов печени (**рифампицин, фенобарбитал и фенитоин**) снижают концентрацию хлорамфеникола в сыворотке крови.

growing polypeptide

CHLORAMPHENICOL

(binds to 50S portion and inhibits formation of peptide bond)

TETRACYCLINE

(interferes with attachment of tRNA to mRNA-ribosome complex)

ERYTHROMYCIN

(binds to 50S portion, prevents translocation movement of ribosome along mRNA)

STREPTOMYCIN

(changes shape of 30S portion, causes code on mRNA to be read incorrectly)

mRNA

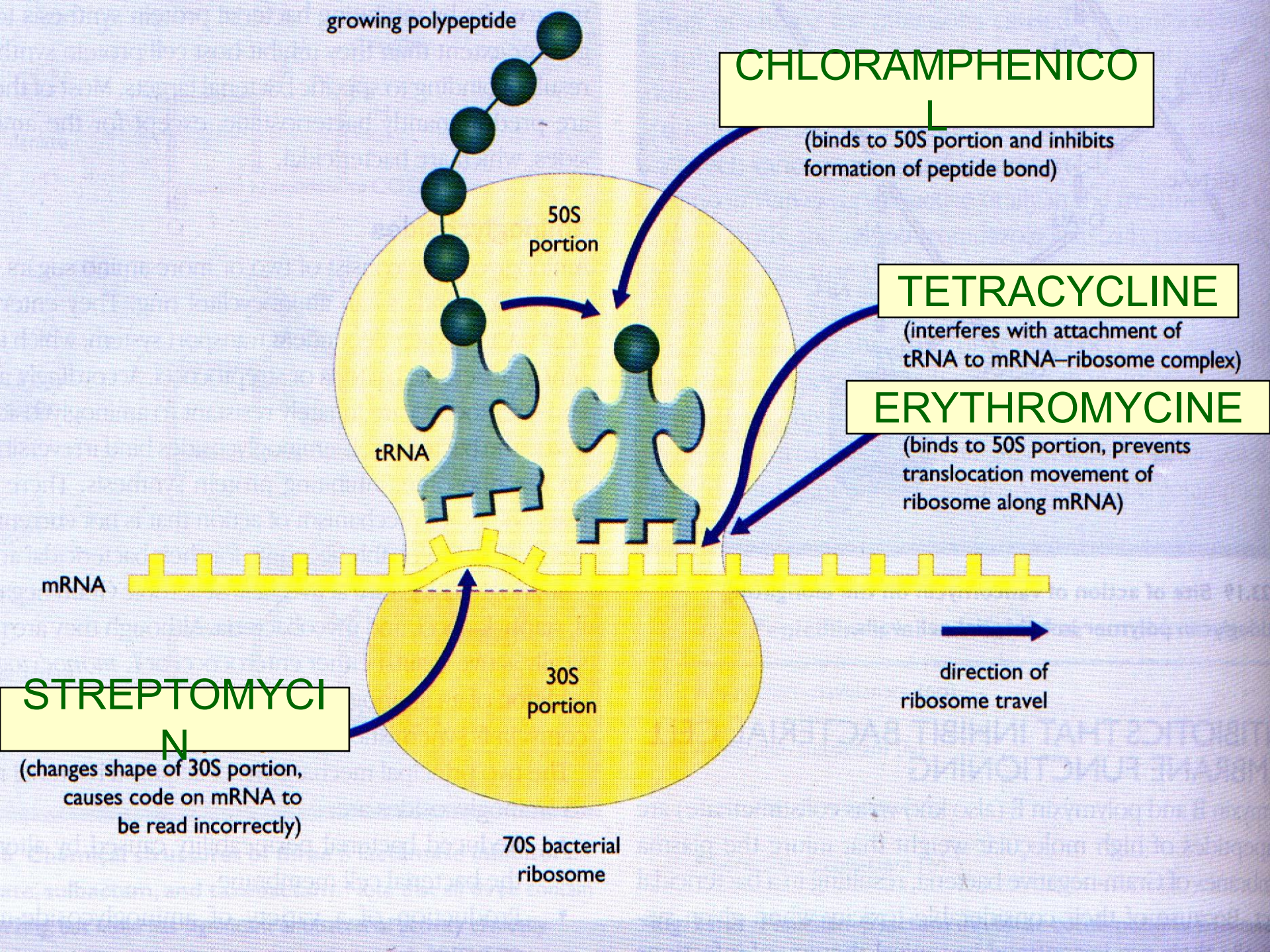
tRNA

50S portion

30S portion

70S bacterial ribosome

direction of ribosome travel



ЛИНКОСАМИДЫ

Природные: линкомицин

Его полусинтетический аналог: клиндамицин

- Оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях могут проявлять бактерицидный эффект.
- Узкий спектр антимикробной активности - (грамположительные кокки (в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующая анаэробная флора).

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНКОСАМИДОВ

- Бактериостатическое действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:
Гр(+) кокки и анаэробы
- Высокие концентрации в костях и суставах
- Плохое проникновение через ГЭБ
- Перекрестная устойчивость к обоим препаратам
- Относительно частое развитие псевдомембранозного колита

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препараты резерва при стафилококковых, стрептококковых инфекциях и инфекциях, вызванных неспорообразующими анаэробами:

- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов
- Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Аллергические реакции
- ✓ Желудочно-кишечные расстройства
- ✓ Псевдомембранозный колит (*C.difficile-ассоциированный*)
- ✓ Нейтропения, тромбоцитопения

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

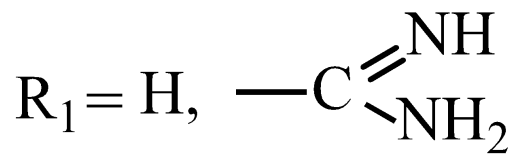
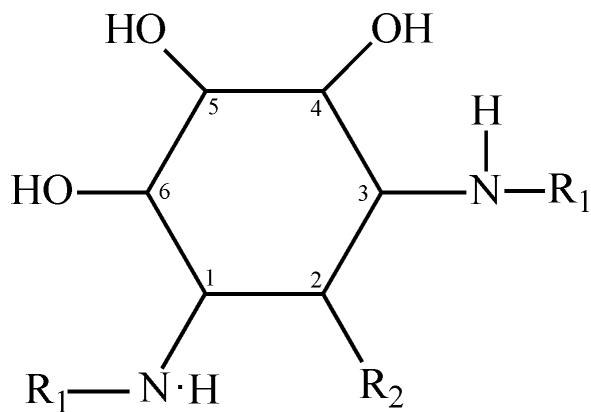
- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью
- ✓ Заболевания ЖКТ в анамнезе (*неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с приёмом антибиотиков*)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Антагонизм с хлорамфениколом и макролидами.
- При одновременном использовании с опиоидными анальгетиками, ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно угнетение дыхания.
- Каолин- и аттапульгит-содержащие противодиарейные препараты снижают всасывание линкосамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.

Аминогликозиды — группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, спектру противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминосахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой (аминоциклитолом).

Агликон аминогликозидов представляет собой циклогексановое кольцо с основными группами при C_1 и C_3 и гидроксильными группами при C_4 , C_5 и C_6 :



Аминогликозиды — одни из первых антибиотиков.

- 1943 г. — получен стрептомицин - из лучистого гриба *Streptomyces griseus*. (З.А. Ваксман и его коллеги);
- 1949 г. - из культуры *Streptomyces fradiae* выделен неомицин (Ваксман и Лешевалье);
- 1957 г. — в Японии получен канамицин, продуцируемый *Streptomyces kanamyceticus* (Умэдзава и его сотрудники);
- 1963 г. - гентамицин — продуцируемый актиномицетами рода *Micromonospora* (М. Вайнштейн и его сотрудники);
- 70-е гг. XX века - тобрамицин и амикацин были внедрены в клиническую практику;

- Механизм действия: связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. Оказывают бактерицидное действие.

- Фармакокинетика: молекулы АГ являются высокополярными соединениями, в связи с чем плохо растворяются в липидах и поэтому при приеме внутрь практически не всасываются из ЖКТ (2% поступает в кровоток). Не метаболизируются. Выводятся с мочой, небольшое количество — с желчью.

- Спектр действия: аэробные грамотрицательные м/о (в т.ч. сем. Enterobacteriaceae, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.; сем. Acinetobacter spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp.), грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Устойчивы *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, некоторые штаммы *Streptococcus* spp., анаэробные бактерии.

● Показания к применению: при лечении госпитальных инфекций, в урологии, при лечении послеоперационных гнойных осложнений, после операций на костях и суставах, для лечения опасных инфекционных заболеваний, в т.ч. чумы и туляремии, в комбинированной терапии туберкулёза.

● Побочное действие: ототоксичность (кохлеарная и вестибулярная), нефротоксичность и, реже — нейротоксичность с развитием нейро-мышечной блокады; энцефалопатия и парестезия. Стрептомицин может вызвать поражение зрительного нерва.

Аминогликозиды

По особенностям спектра действия аминогликозиды делят на: старые (I поколения) – стрептомицин (получен в 1944 году), неомицин, мономицин, канамицин; современные (II поколения) - гентамицин, тобрамицин, сизомицин и др.; III поколение - амикацин - производное канамицина А, нетилмицин (Нетромицин) - модификация сизомицина.

Терапевтическая ценность аминогликозидов определяется, в основном, их активным бактерицидным действием (за счет нарушения синтеза белка рибосомами) на грамотрицательные микробы, включая синегнойную палочку. Они активны также против стафилококков, но не активны против стрептококков, гемофильной палочки, анаэробов, микоплазм (хотя *in vitro* они против них активны). Штаммы энтеробактерий, клебсиелл, псевдомонад, резистентные к гентамицину, сизомицину и тобрамицину, пока сохраняют чувствительность к амикацину и нетилмицину.

Амикацин - аминогликозид, хорошо проникающий в ЦСЖ.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Бактерицидное действие
 - нарушение синтеза белка рибосомами.
- Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их концентрации.
- При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.
- Основное клиническое значение - при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита.
- Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза.
- Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно

Нетромицин (нетилмицин), в отличие от других аминогликозидов, проявляет активность против:

- *Haemophilus influenza*
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp.
- *Staphylococcus* spp.
- *Neisseria gonorrhoeae*

growing polypeptide

CHLORAMPHENICOL

(binds to 50S portion and inhibits formation of peptide bond)

TETRACYCLINE

(interferes with attachment of tRNA to mRNA-ribosome complex)

ERYTHROMYCIN

(binds to 50S portion, prevents translocation movement of ribosome along mRNA)

STREPTOMYCIN

(changes shape of 30S portion, causes code on mRNA to be read incorrectly)

mRNA

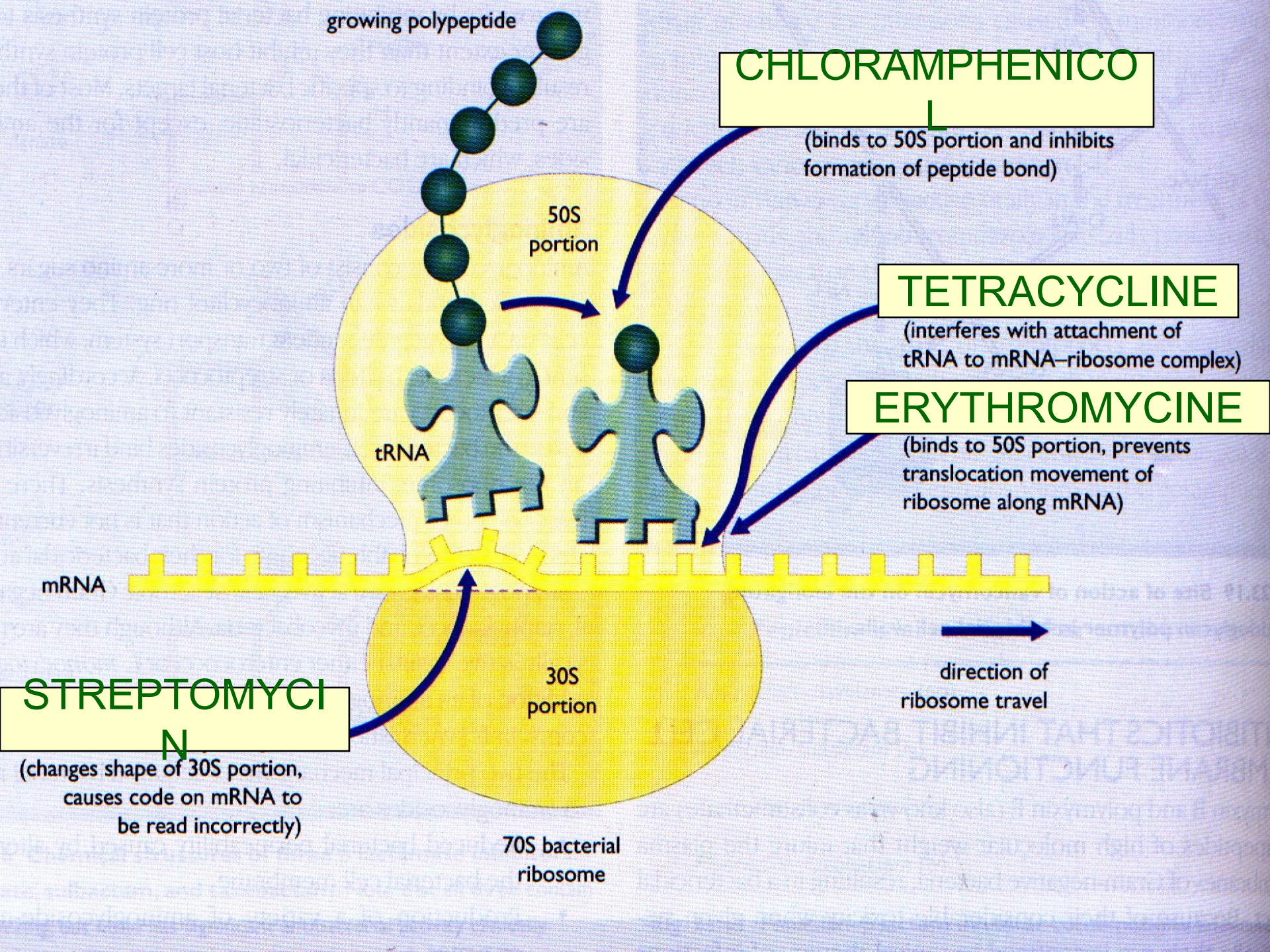
tRNA

50S portion

30S portion

70S bacterial ribosome

direction of ribosome travel



ХАРАКТЕРИСТИКА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

- **Бактерицидное действие**
- **Широкий спектр антимикробного действия**
(пневмококки, анаэробы устойчивы)
- **Применяются преимущественно парентерально**
(плохое всасывание при приёме per os)
- **Неравномерное распределение в организме**
(недостаточное проникновение через ГЭБ, ГОБ, в бронхиальный секрет, желчь)
- **Узкий терапевтический диапазон.**
- **Высокая токсичность**
- **Синергизм с пенициллинами, цефалоспоридами**
(но не в одном шприце !)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- синегнойная инфекция (*аминогликозиды II-III поколения*)
- сепсис
- инфекционный эндокардит
- лихорадка у пациентов с нейтропенией
- нозокомиальная пневмония
- интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза

Специфическая терапия:

- чума (*стрептомицин*)
- туляремия (*стрептомицин, гентамицин*)
- бруцеллёз (*стрептомицин*)
- туберкулёз (*стрептомицин, канамицин*)

Антибиотикопрофилактика:

- деконтаминация кишечника перед плановыми операциями на толстом кишечнике (*неомицин-внутрь*)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Нефротоксичность
- ✓ Ототоксичность
- ✓ Вестибулотоксичность
- ✓ Нервно-мышечная блокада
- ✓ Головная боль, слабость, сонливость, парестезии, судороги
- ✓ Аллергические реакции (*встречаются редко*)
- ✓ Местные реакции: флебит, тромбофлебит

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ аллергические реакции в анамнезе
- ✓ беременность (применение только по жизненным показаниям!)
- ✓ период лактации (неомицин)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с **β -лактамными антибиотиками или гепарином** вследствие физикохимической несовместимости.
- Усиление токсических эффектов **при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.**
- Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении **средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.**
- **Индометацин, фенилбутазон и другие НПВП**, нарушающие почечный кровоток, замедляют скорость выведения аминогликозидов.

ПОЛИМИКСИНЫ

Полимиксин В - парентеральный

Полимиксин М - пероральный

- Оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.
- Узкий спектр активности, высокая токсичность.
- **Полимиксин В** - резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции, **Полимиксин М** - инфекции ЖКТ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМИКСИНОВ

- Бактерицидное действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:

Гр(-) микрофлора

- Не всасываются в ЖКТ, плохо проникают через тканевые барьеры, создают низкие концентрации в плевральной и синовиальной жидкостях
- Плохое проникновение через ГЭБ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ Выраженная нефротоксичность
- ✓ Нейротоксичность, нервно-мышечная блокада
- ✓ Гематотоксичность
- ✓ Гипокалиемиия, гипокальциемиия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Почечная недостаточность
- ✓ Миастения
- ✓ Ботулизм
- ✓ Применение миорелаксантов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Не следует сочетать полимиксин В с **аминогликозидами и амфотерицином В** (повышение риска нефротоксичности), а также **с миорелаксантами и анестетиками** (угроза развития паралича дыхательных мышц).

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Природные: ванкомицин и тейкопланин

- Нарушают синтез клеточной стенки бактерий.
- Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.
- Препараты выбора при инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИКОПЕПТИДОВ

- Бактерицидное действие
- Ограниченный спектр антибактериальной активности:
Гр(+) микроорганизмы, включая *MRSA*, *энтерококки*
и **анаэробы**, включая *C.difficile*
- Применяются преимущественно парентерально (в/в)
(плохое всасывание при приёме *per os*)
- Хорошее распределение в организме
(через ГЭБ проникают только при воспалении мозговых оболочек)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- При одновременном применении **с местными анестетиками** увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции.
- **Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики** увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов.
- **Аминогликозиды и этакриновая кислота** повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Генерализованные инфекции
(вызванные *MRSA*, *S. epidermidis*,
энтерококками)
- Стафилококковый энтероколит (внутрь)
- Псевдомембранозный колит (*C.difficile*) (внутрь)
- Профилактика постоперационных осложнений

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- аллергические реакции
- флебиты
- ототоксичность (*шум в ушах, нарушение слуха*)
- нефротоксичность
- нейтропения, тромбоцитопения
- синдром «красной шеи» (*гиперемия груди и шеи, тошнота, гипотензия*)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- аллергические реакции в анамнезе
- беременность, лактация

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид

- первый препарат из новой группы антибиотиков,
- одобрен в 2000 г
- разработан для терапии инфекций, вызванных резистентными возбудителями (MRSA, VRE)

Зивокс (линезолид)

- **Зивокс** (линезолид) – синтетическое противомикробное средство из группы оксазолидинов, высоко активное против всех клинически значимых аэробных (метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* – MRSA, *S. epidermiditis*, *S. hemolyticus*; *Corynebacterium jeikeum*; *Enterococcus faecalis*, *E. Faecium*, *E. casseliflavus*, *E. Gallinarum*; *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus agalactiae* (Strept. B), *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, а также группы C и D) и анаэробных (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius and spp.*) грамположительных патогенов, а также грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.*), *Chlamydia pneumoniae*.

Зивокс (линезолид)

- *Механизм действия* отличается от всех других антибиотиков. Он ингибирует синтез белка в клетке бактерий на самой ранней стадии, блокируя процесс трансляции. Связываясь с рибосомами бактерий, линезолид предотвращает образование так называемого "инициирующего комплекса", без которого синтез белка становится невозможным.
- *Показания для назначения*: госпитальные и внебольничные пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции (включая вызванные штаммами стафилококков, пневмококков и энтерококков, резистентных к терапии ванкомицином и ципрофлоксацином).
- *Биодоступность* пероральных форм 100%.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.
- *Кровь*: обратимая анемия и тромбоцитопения.
- *Печень*: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.
- *ЦНС*: головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Беременность, кормление грудью

СТРЕПТОГРАМИНЫ

Стрептограмин представляет собой комбинацию из двух природных химически неродственных групп молекул, называемых молекулами группы А и В.

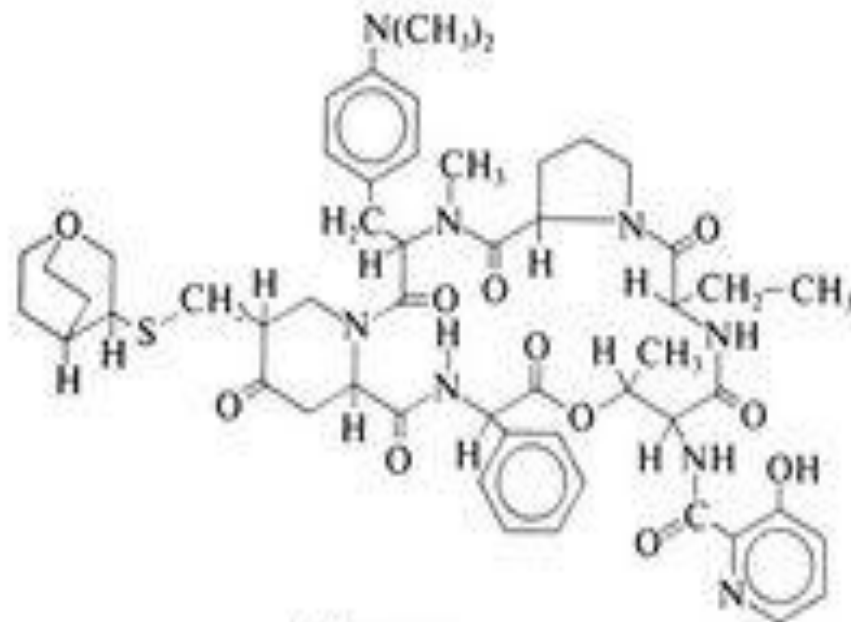
Хинупристин/дальфопристин представляет собой комбинацию стрептограмина В (хинупристина) со стрептограммом А

(дальфопристином) в соотношении 30:70. Это полусинтетические

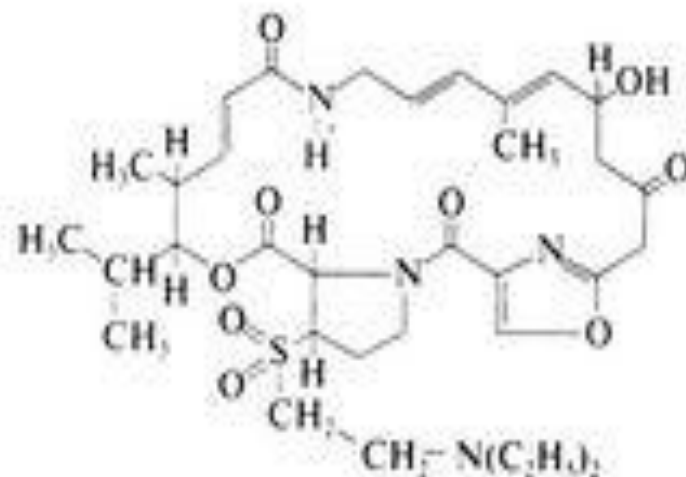
производные природных пристинамицинов, вырабатываемых *Streptomyces pristinaespiralis*. Во

Франции для лечения стафилококковых инфекций применяют стрептограмин для приема внутрь - пристинамицин.

Хинупристин и дальфопристин лучше растворяются в воде и потому пригодны для в/в введения.



Хинупристин



Дальфопристин

РИФАМПИЦИНЫ

Природные: рифамицин SV, рифамицин S

Полусинтетические: рифампицин, рифабутин

- Бактерицидный эффект, специфические ингибиторы синтеза РНК.
- Широкий спектр активности.
- **Рифампицин** - ПТП (противотуберкулезный препарат) первого ряда,
- **Рифабутин** - ПТП второго ряда.

Рифампицин

- Хорошо всасывается из ЖКТ после энтерального применения. Проникает через тканевые барьеры, в том числе, через ГЭБ. Эффект сохраняется в течение 8-12 ч.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ головная боль, сонливость, усталость, головокружение, гиперемия и зуд кожи (с появлением сыпи или без неё),
- ✓ анорексия, тошнота, рвота, диарея, повышение активности печёночных трансаминаз и уровня билирубина, мышечная слабость.
- ✓ транзиторная лейкопения, анемия, тромбоцитопения, гепатит, реакции гиперчувствительности, порфирия, интерстициальный нефрит и острый тубулярный некроз, головокружение, боль в костях у 50% пациентов.
- ✓ Пациенты и их родственники должны быть предупреждены, что препарат вызывает окрашивание слёзной жидкости, мокроты, пота и мочи в красно-оранжевый цвет.
- ✓ Рифампицин может вызвать необратимое окрашивание контактных линз. Суспензия рифампицина при попадании окрашивает одежду и пластиковые предметы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Рифампицин - индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов: **непрямых антикоагулянтов, пероральных контрацептивов, глюкокортикоидов, пероральных противодиабетических средств; дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, флуконазола.**
- **Пиразинамид** снижает концентрацию рифампицина в плазме крови в результате воздействия на печеночный или почечный клиренс последнего.