

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА**

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

I. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A. Резорбирующиеся препараты

1. Короткого действия

- Сульфадимидин (Сульфадимезин)

2. Длительного действия

- Сульфадиметоксин
- Сульфаметоксазол

3. Сверхдлительного действия

- Сульфален

B. Не резорбирующиеся препараты

- Фталилсульфатиазол (Фталазол)
- Сульфагуанидин (Сульгин)

B. Препараты для местного применения

- Сульфадиазин серебра (Сульфагин, Дермазин)
- Сульфатиазол серебра (Аргосульфан)
- Сульфацетамид (Сульфацил натрия, Альбуцид)

Г. Комбинированные препараты

- Ко-Тримоксазол [Сульфаметоксазол/Триметоприм] (Бисептол)

2. НИТРОФУРАНЫ

- Нитрофурантоин (Фурадонин)
- Фуразидин (Фурагин)
- Фуразолидон

- Нифурател (Макмирор)
- Нифуроксазид (Эрсефурил)

3. ОКСИХИНОЛИНЫ

- Нитроксолин (5-НОК)
- Тилихинол+ Тилброхинол (Интетрикс)

4. ХИНОЛОНЫ

- Налидиксоновая кислота (невиграмон)
- Пипемидовая кислота (палин)

5. ФТОРХИНОЛОНЫ

5.1. I поколение

- Норфлоксацин (Норилет)
- Офлоксацин (Таривид)
- Пефлоксацин (Абактал)
- Ципрофлоксацин (Ципробай)

5.2. II поколение

- Левофлоксацин (Таваник)
- Спарфлоксацин (Спарфло)

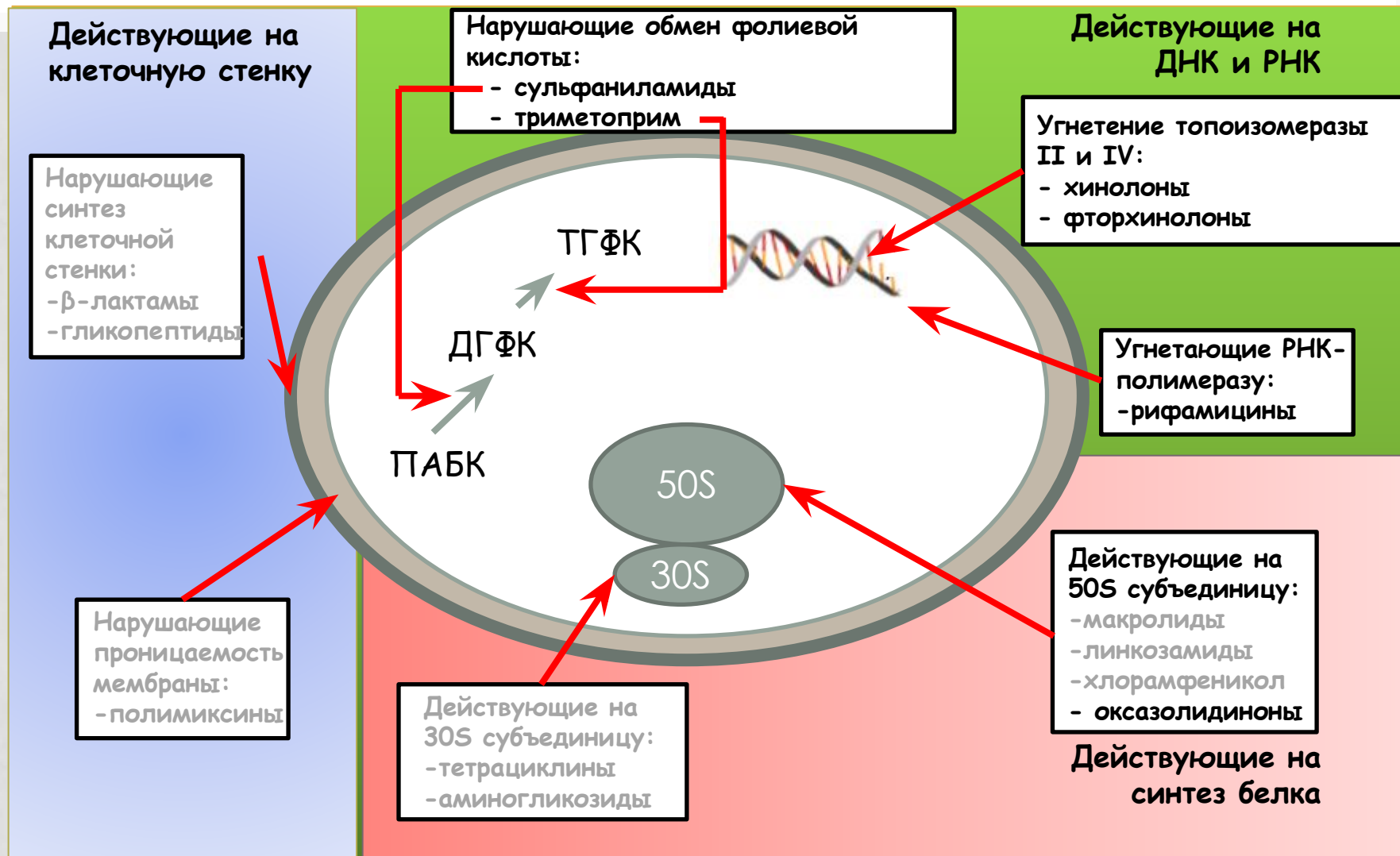
5.3. III поколение

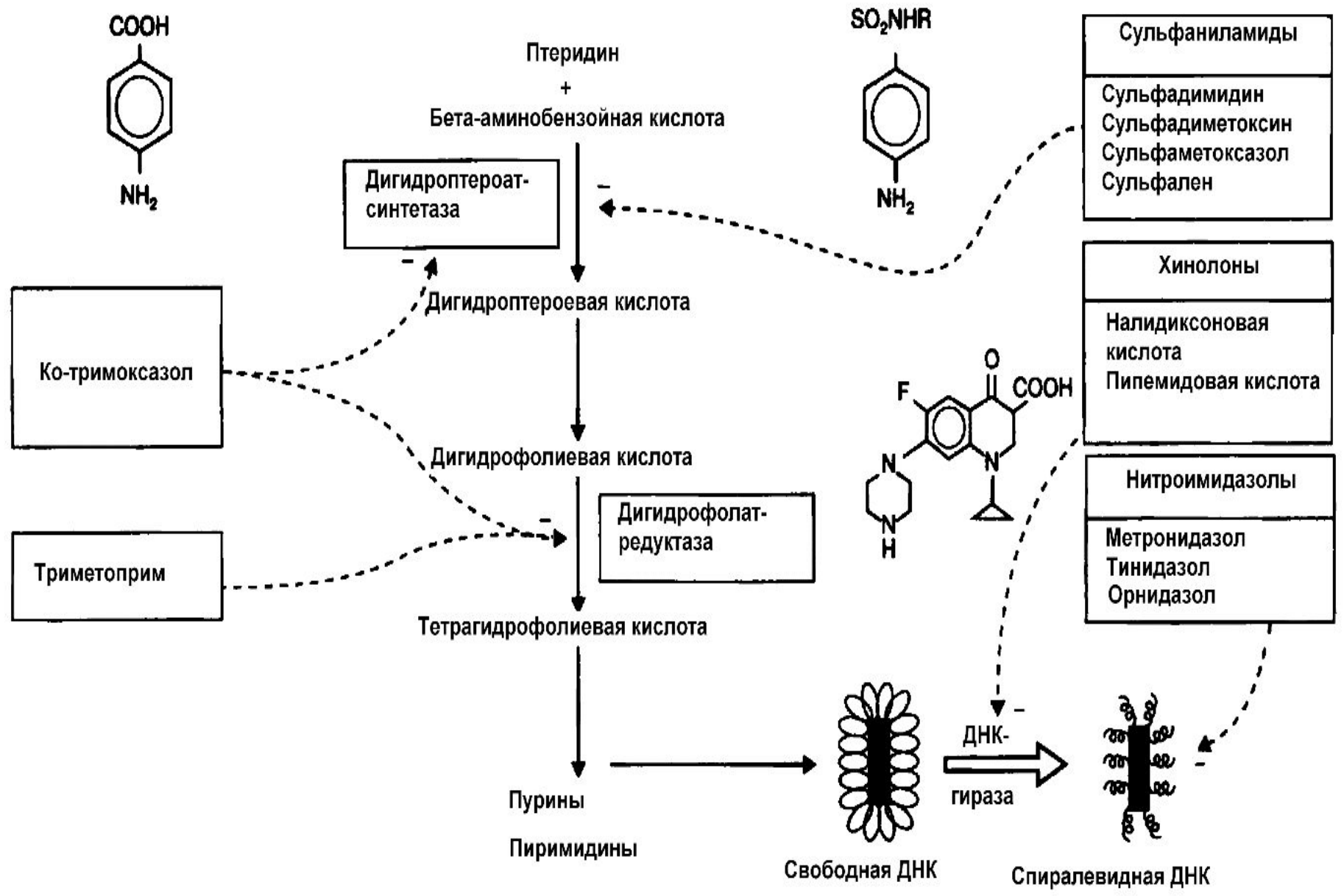
- Моксифлоксацин (Авелокс)
- Гемифлоксацин (Фактив)
- Гатифлоксацин (Гатиспан)

6. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА

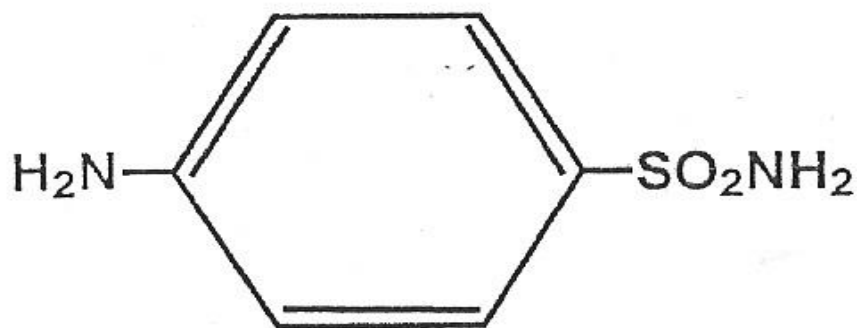
- Метронидазол (Флагил)
- Тинидазол
- Орнидазол (Тиберал)
- Секнидазол (Тагера)

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ:





СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Sulfanilamida

ИСТОРИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

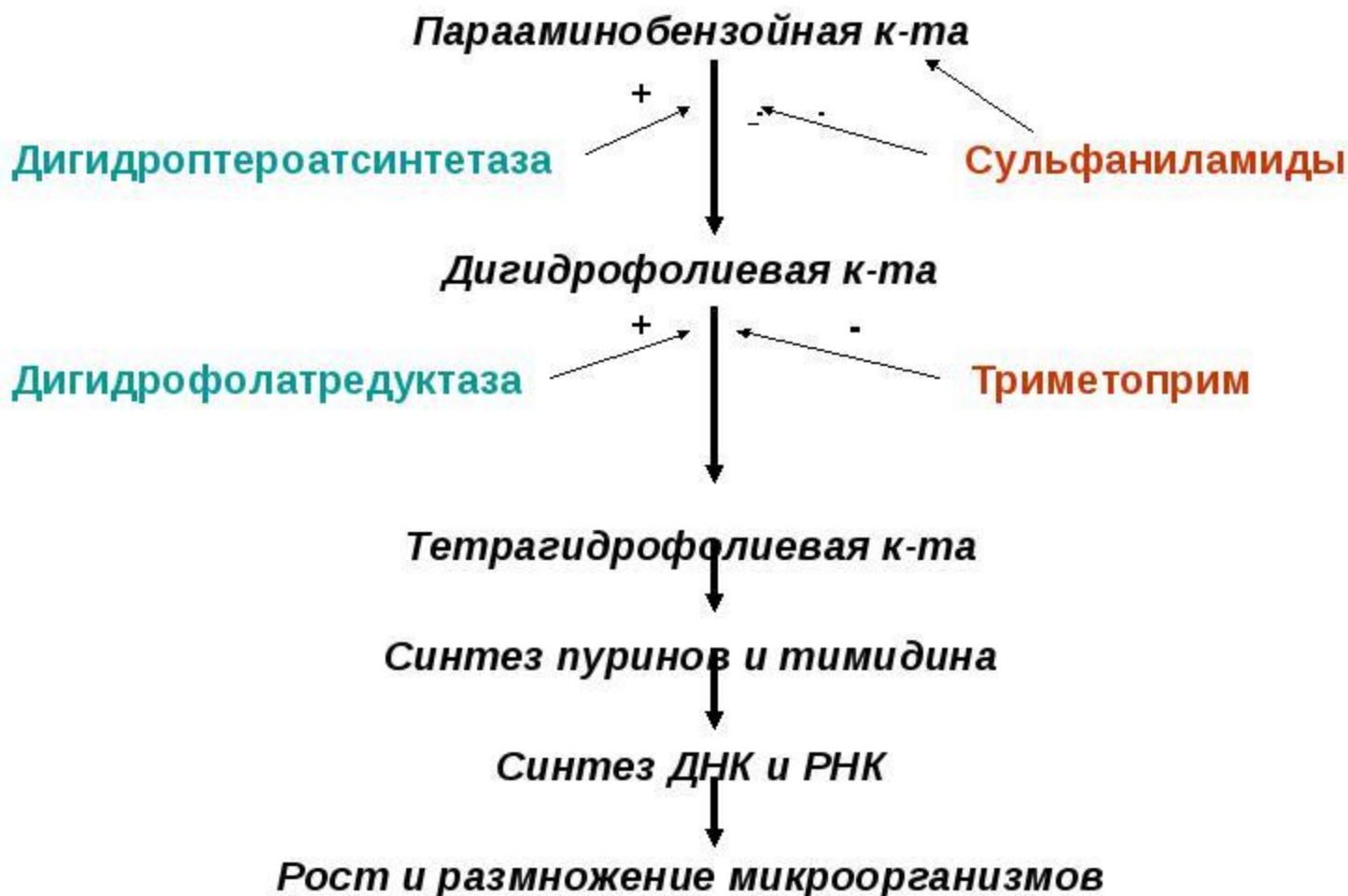
В 1908 г. химики Фриц Митч и Джозеф Кларерен синтезировали краситель который использовался для окрашивания кожаных изделий и реализуемый под названием «пронтозил». В 1932 году немецкий микробиолог, врач и исследователь Герхард Домагк обнаружил у пронтозила (красного стрептоцида) антибактериальные свойства. Экспериментальные результаты использования пронтозила как терапевтического препарата впервые были опубликованы в феврале 1935 г. в классической статье «Немецкого медицинского еженедельника». Четыре года спустя Герхард Домарк был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине за открытие антибактериального эффекта пронтозила.

Одной из первых пациенток, получивших лечение пронтозилом, стала дочь Домагка Хильдегард, у которой была стрептококковая инфекция, устойчивая ко всем другим видам лечения. Когда дочь оказалась на пороге смерти, он ввел ей большие дозы пронтозила, что и привело к быстрому выздоровлению.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СУЛЬФАНИЛАМИДЫ)

- Препараты широкого спектра действия.
- Характер действия - бактериостатический.
- Механизм -ингибирование дигидроптероатсинтетазы и нарушение синтеза фолиевой кислоты на стадии образования дигидрофолиевой кислоты.

Сульфаниламидные препараты механизм действия



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ



СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СУЛЬФАНИЛАМИДЫ)

- Препараты широкого спектра действия.
- Характер действия - бактериостатический.
- Механизм -ингибирование дигидроптероатсинтетазы и нарушение синтеза фолиевой кислоты на стадии образования дигидрофолиевой кислоты.
- В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий устойчивы. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.
- В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СУЛЬФАНИЛАМИДЫ)

Показания к применению:

- Нокардиоз
- Токсоплазмоз
- Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P.falciparum*
- Профилактика чумы.

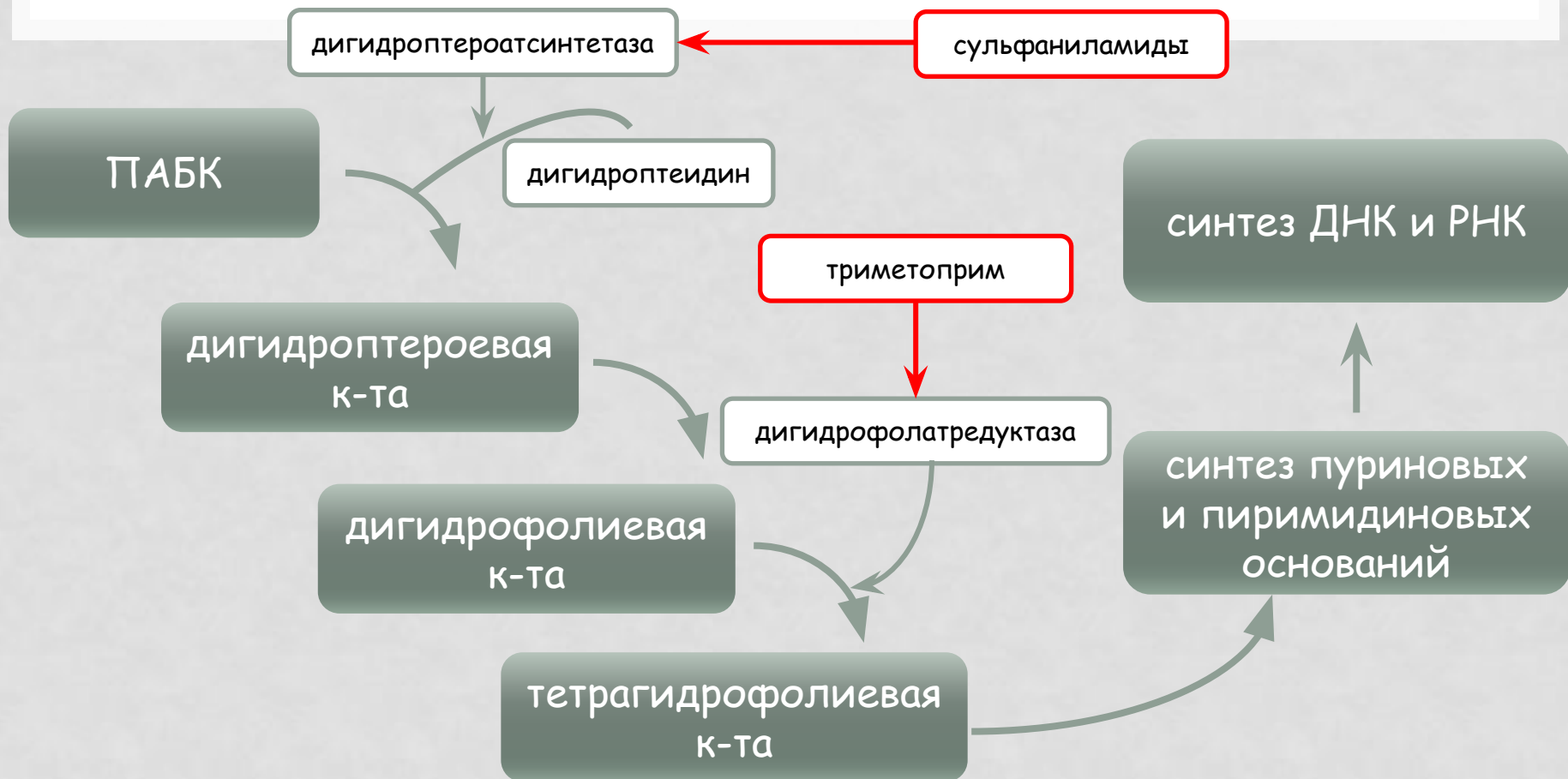
Побочные эффекты:

- аллергические реакции
- нарушение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия)
- тошнота, рвота, псевдомембранозный колит
- нарушения со стороны ЦНС
- кристаллурия (образование кристаллов СА и их ацетилированных метаболитов)
- местное раздражающее действие

КО-ТРИМОКСАЗОЛ (БИСЕПТОЛ)

- Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (СА средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма.
- Синергизм отмечается только в условиях *in vitro*
- Активность определяется главным образом наличием триметоприма. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиозе, а в большинстве клинических ситуаций его присутствие предопределяет риск нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КО-ТРИМОКСАЗОЛА

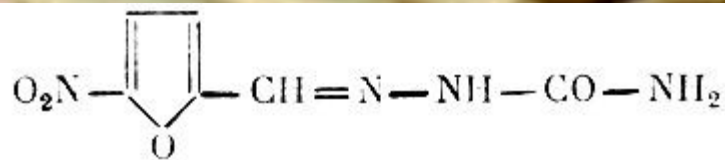


КО-ТРИМОКСАЗОЛ (БИСЕПТОЛ)

Показания к применению:

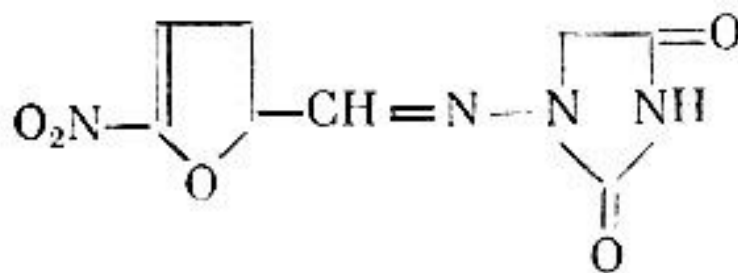
- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (при подтвержденной чувствительности).
- Внебольничные инфекции МВП: острый и хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (при подтвержденной чувствительности).
- Стафилококковые инфекции.
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Бруцеллез.
- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).

Побочные эффекты обусловлены главным образом сульфаниламидным компонентом.



Фурацилин

НИТРОФУРАНЫ



Нитрофурантоин

- Нитрофураны являются **вторым** после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов для широкого медицинского применения.
- 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 - трихомониаза 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 **протея, серрации, провиденции, ацинетобактера**.
- Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурantoина.
- 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).
- Нитрофурantoин 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.

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).

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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

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 MAO, с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает **риск развития гипертонического криза.**

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ НИТРОФУРАНОВ

Нитрофурантоин - Низкие концентрации в крови и тканях. Высокие концентрации в моче. Препарат второго ряда для лечения **острого цистита**

Нифурател - Показан при **трихомонадном вульвовагините, вагинальном кандидозе**; возможно применение при **кишечном амебиазе**. При совместном применении повышает активность нистатина.

Нифуроксазид - Показан для лечения **острой инфекционной диареи**.

Фуразолидон - Более активен в отношении **энтеробактерий** и некоторых **простейших**. Низкие концентрации в моче. В последние годы применяется при **лямблиозе**. Вызывает дисульфирамоподобную реакцию

Фуразидин - Фармакокинетика малоизучена. Препарат второго ряда для лечения **острого цистита**. **Местно** - для промывания **ран и полостей**.

Фурацилин - для лечения гнойных **ран, пролежней, язв, ожогов** II и III степени, для промывания плевральной полости после отсасывания гноя при эмпиеме плевры, а также для промывания придаточных полостей носа.

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

- Эта группа препаратов обладает антибактериальным, противогрибковым и выраженным противопротозойным действием.
- Противомикробное действие связано с образованием комплексных соединений с ионами металлов, что приводит к нарушению ферментных систем микроорганизмов. Устойчивость развивается медленно и не достигает высокого уровня.
- Первым препаратом этой группы был ОКСИХИНОЛИН (ХИНОЗОЛ), сохранивший свое значение и сейчас. Применяется местно как антисептик, не оказывает раздражающего действия, активность не снижается в присутствии гноя. Используется для обработки рук, слизистых оболочек, спринцеваний.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

- К группе **производных хиноксалина** относится небольшая группа синтетических противомикробных лекарственных средств - *хиноксидин* и *диоксидин*, являющихся производными хиноксалин-1,4-диоксида.
- Хиноксидин и диоксидин оказывают на микроорганизмы **бактерицидное действие**. Механизм действия хиноксалинов обусловлен способностью препаратов вызывать глубокие структурные изменения в цитоплазме микроорганизмов и нарушать синтез бактериальной ДНК, что влечет за собой их гибель. Необходимо отметить, что активность лекарств этой группы усиливается в анаэробной среде в связи с их способностью вызывать образование активных форм кислорода

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Применяют для лечения тяжелых гнойно-воспалительных процессов различной локализации: гнойных плевритов (воспаления оболочек легкого), эмпиемы плевры (скопления гноя между оболочками легких), абсцесса (гнойника) легкого, перитонитов (воспаления брюшины), циститов (воспаления мочевого пузыря), ран с наличием глубоких полостей: абсцессов мягких тканей, флегмон (острого, четко не отграниченного гнойного воспаления), послеоперационных ран моче- и желчевыводящих путей и др., а также для профилактики инфекционных осложнений после катетеризации (введения трубки или медицинского инструмента трубчатой формы) мочевого пузыря.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

Антибактериальные препараты группы хинолонов известны в медицинской практике достаточно давно. Соединение, которое является прототипом для всей группы – хлорохин. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки хлорохина – вещества с антималярийными свойствами. Первые хинолоновые препараты – налидиксовая и пиромидиевая кислоты – были синтезированы в 1962-1969 гг., что совпало по времени с созданием ампициллина, гентамицина. Налидиксовая кислота уже более 40 лет применяется для лечения инфекций мочеполовых путей. Ее спектр ограничен действием на некоторые грамотрицательные микроорганизмы.

В последующем введение атома фтора в химическую формулу налидиксовой кислоты положило начало новому классу химических соединений – фторхинолонам. Первым из этой группы был норфлоксацин, обладающий активностью относительно грамотрицательных микроорганизмов и воздействующий на инфекции мочеполовой системы. Дальнейшее совершенствование фторхинолонов привело к выведению на фармацевтический рынок в середине 1980х гг. офлоксацина и ципрофлоксацина, которые стали флагманами победоносного шествия фторхинолонов по всему миру.



ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Нефторированные хинолоны

- налидиксовая к-та
- оксолиновая к-та

Фторированные хинолоны

I поколения:

- норфлоксацин
- офлоксацин
- пефлоксацин
- ципрофлоксацин

II поколения:

- левофлоксацин
- спарфлоксацин

III поколения:

- Моксифлоксацин
- Гемифлоксацин
- Гатифлоксацин

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛОНА

Хинолоны

Топоизомераза II
(ДНК-гираза)

Топоизомераза IV

Отрицательная
суперспирализация
нитей ДНК
(«расплетение») и
ковалентное замыкание
молекул ДНК

Разъединение
ковалентно-замкнутых
кольцевых молекул
ДНК

Нарушение
структуры и
синтеза ДНК
микробной клетки

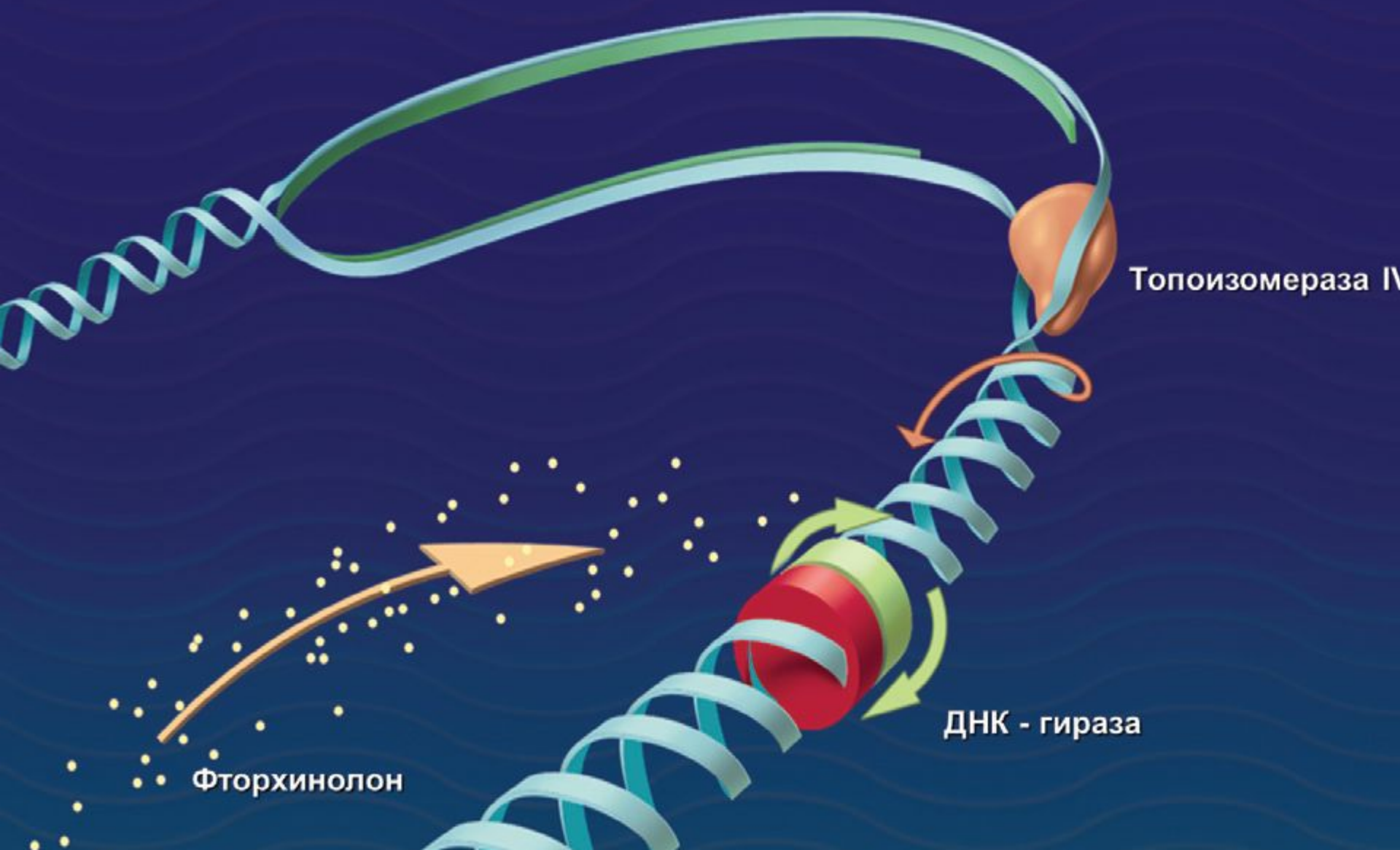
ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

- Характер действия бактерицидный.
- Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.
- Фторхинолоны отличаются широким спектром, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации.
- Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель.
- Фторхинолоны II-III поколения, характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий, внутриклеточных патогенов, анаэробов (III поколение).

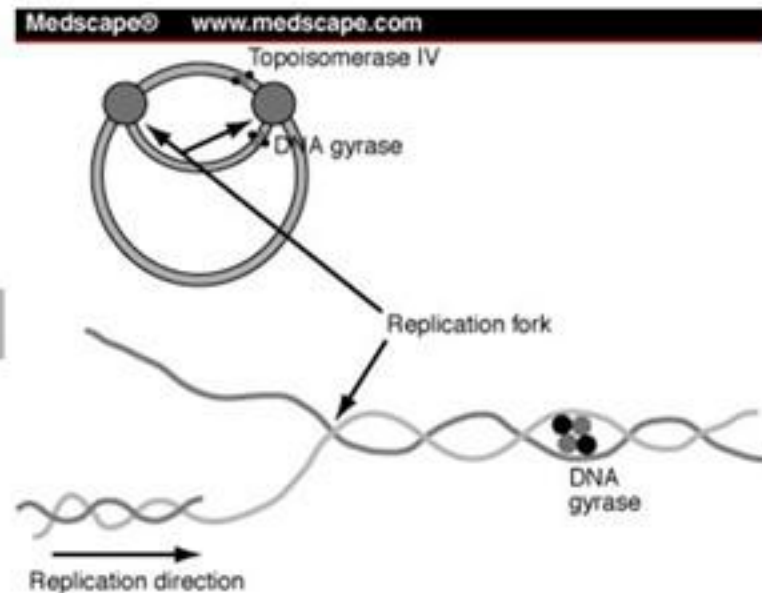
ОБЩИЕ СВОЙСТВА ФТОРИРОВАННЫХ ХИНОЛОНОВ

- Бактерицидный тип действия
- Ингибирую фермент ДНК-гиразу
- Широкий спектр действия, включая синегнойную палочку.
- Действуют на внеклеточно и внутриклеточно локализованные микроорганизмы
- Выраженный постантибиотический эффект
- Хорошая биодоступность
- Создают высокие концентрации в легких, почках, костях, простате и др.

Механизм действия



Механизм действия Левофлоксацина



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Инфекции мочевыводящих путей
- Инфекции дыхательных путей
- Инфекции ЖКТ
- Инфекции кожи и мягких тканей

Вызванных чувствительными к ним
микроорганизмами

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- Фотодерматит
- Нарушение формирования скелета (тендинит)
- Замедление проводимости сердца

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Показания к применению:

Хинолоны

- Инфекции МВТТ: острый и хронический цистит.
- Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

Фторхинолоны

- Инфекции ВДТТ и НДТТ (особенно II и III поколение).
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Инфекции МВТТ (цистит, пиелонефрит).
- Гонорея, менингит, вызванный Г- микрофлорой (ципрофлоксацин).
- Сепсис.
- Туберкулез (терапия резистентных форм).
- Норфлоксацин применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВТТ и простатите.

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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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.

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.
- Могут замедлять элиминацию **метилксантинов** и повышать риск их токсических эффектов.
- При сопутствующем применении **НПВС, производных нитроимидазола и метилксантинов** повышается риск нейротоксических эффектов.
- Хинолоны проявляют антагонизм **с производными нитрофурана**, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.
- Хинолоны I поколения, цiproфлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм **непрямых антикоагулянтов** в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может понадобиться коррекция дозы антикоагулянта.
- Повышают кардиотоксичность **препаратов, удлиняющих интервал QT на электрокардиограмме**, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.
- При одновременном назначении **с глюкокортикоидами** повышается риск разрывов сухожилий, особенно у пожилых.
- При назначении цiproфлоксацина, 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 со снижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

- 1) Левофлоксацин 500 мг/сут
- 2) Моксифлоксацин 400 мг/сут
- 3) Спарфлоксацин 300-600 мг/сут

Прием 1 раз/сут в течение 10 дней.

- Ступенчатая терапия – левофлоксацином 500 мг в/в 1 раз/сут 1-3 дня, перрорально 9-7 дней

Эффективен:

- При грам(+) флоре: стрептококк, стафилококк, пневмококк, листерии, энтерококки
- При грам(-) флоре: гемофильная палочка, энтеробактер, гонококк, клебсиелла, синегнойная палочка

- При внутриклеточных паразитах: легионеллы, микоплазмы, хламидии
- При туберкулезе и анаэробной флоре

Применяются для амбулаторного лечения, подавляя весь антимикробный спектр:

- При внебольничных пневмониях
- При внутрибольничных пневмониях в первые дни пребывания в стационаре

Фармакодинамика: более высокая активность, чем у хинолонов II поколения против пневмококков

(включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

Фармакокинетика:

- Хорошо всасываются
- Высокая биодоступность
- Высокая концентрация в слизистой бронхов и легочной паренхиме

Побочные эффекты:

- Фототоксичность
- Гепатотоксичность
- Удлинение Q-T
- Диспепсии

МЕТРОНИДАЗОЛ (КЛИОН, ТРИХОПОЛ)

- Взаимодействует с неферментативными переносчиками электронов, которые восстанавливают нитрогруппу препарата → образуются свободные радикалы → взаимодействуют с ДНК, нарушают процессы транскрипции и редупликации
- Губительное действие на амебы, трихомонады, лямблии, неспорообразующие анаэробы
- «Тетурамоподобный» эффект
- **Побочные эффекты:** диспепсические явления (нарушение аппетита, металлический привкус во рту, тошнота, диарея); редко – нарушения со стороны ЦНС (тремор, нарушение координации); поражения кожи, слизистых оболочек