

**АНТИСЕПТИКИ И
ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

Задание

- **Занятие 27**
- Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / Д. А. Харкевич. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- **Глава 28. Антисептические и дезинфицирующие средства**
- **Глава 29. Антибактериальные химиотерапевтические средства**

1. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Многие вещества в определенных концентрациях используют в качестве антисептики, а в более высоких – с целью дезинфекции.

От греч anti - против, septicas - гнилостный.

От лат. de - устранение, греч. infectio - заражение.

Значение:

- Лечение инфицированных ран
- При поражении микробами кожных покровов и слизистых оболочек
- Обработка воды и пищи
- Обеззараживание медицинских инструментов и инвентаря

Требования к антисептикам и дезинфицирующим средствам

- Широкий спектр действия, малый латентный период
- Высокая активность
- Химическая стойкость и доступность
- Минимальная всасываемость с места их нанесения
- Отсутствие местного отрицательного действия на ткани
- Не должны повреждать обрабатываемые предметы
- Отсутствие неприятного запаха
- Отсутствие аллергизирующего влияния

Механизм действия

- денатурация белка,
- нарушение проницаемости плазматической мембраны,
- торможение важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов.

Классификация (по хим. строению)

- **Детергенты** - Церигель
 - **Производные нитрофурана** - Фурацилин
-
- **Группа фенола и его производных** - Фенол чистый Резорцин Деготь березовый
 - **Красители** - Бриллиантовый зеленый Метиленовый синий
 - **Галогеносодержащие соединения** - Хлоргексидин Хлорамин Б Раствор йода спиртовой
 - **Соединения металлов** - Ртуты дихлорид Ртуты окись желтая Серебра нитрат Меди сульфат Цинка окись Цинка сульфат
 - **Окислители** - Раствор перекиси водорода Калия перманганат
 - **Альдегиды и спирты** - Раствор формальдегида Спирт этиловый
 - **Кислоты и щелочи** - Кислота борная Раствор аммиака

Детергенты (катионные мыла)

Препараты: церигель,
роккал

Действуют на многие
микробы и грибы

Применяют для обработки
рук хирурга, стерилизация
инструментов, аппаратуры

Нельзя сочетать с
анионными мылами, так
как пропадает
противомикробная
активность



2.АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- антибиотики,
- сульфаниламидные препараты,
- производные хинолона,
- синтетические антибактериальные средства разного химического строения,
- противосифилитические средства,
- противотуберкулезные средства.

Антибиотики – вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами, извлекаемые из растительных и животных тканей и губительно действующие или подавляющие рост микроорганизмов



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

средства в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний

❖ правильно взять обследуемый материал и направить его на посев

(микробиологи определяют возбудителя и его чувствительность к препаратам. Ответ приходит ч/з 4-5 дней)

❖ Ориентироваться на:

- А.** Данные микроскопии мазка (окраска по Грамму)
- Б.** Клиническую картину (фурункулы, флегмона – стаф., пиелонефрит – гр «-» бактерии)
- В.** Данные эпидобстановки (д/с, школа, «домашняя» инфекция, «госпитальная»)
- Г.** Данные предшествующего лечения, которое меняет микрофлору

❖ Решив вопрос о предполагаемом возбудителе выбрать препарат к которому данный МО имеет первичную наиболее высокую чувствительность



2. Начинать лечение как можно раньше. В начальной стадии развития МО наиболее чувствительны к хим. препаратам
3. Дозы препаратов должны быть достаточными, чтобы обеспечить в тканях и жидкостях организма бактериостатические или бактерицидные концентрации на протяжении всего курса терапии. В начале лечения можно применять «ударные» дозы, превышающие последующие
4. Соблюдать оптимальную продолжительность лечения, клиническое улучшение не является единств. основанием для прекращения лечения



5. Выбор рациональных путей введения.
Учитывать, что некоторые препараты плохо проходят ч/з ЖКТ - барьер, ГЭБ

6. Выбор препарата, его доза и способ введения должны исключить или существенно снизить повреждающее действие конкретного препарата на определенного больного

Виды антимикробной терапии:

- 1. Эмпирическая;
- 2. Целенаправленная;
- 3. Профилактическая

Начало противомикробной терапии

- Как правило, первоначально назначают эмпирически, т.е. на основании предположения о наиболее вероятном возбудителе и его чувствительности.

Принципы целенаправленной антимикробной терапии

- возможна после выделения и идентификации патогенного МО.
- с учетом чувствительности выделенного МО.
- следует отдать предпочтение (при прочих равных условиях) препарату с возможно более узким спектром действия.

Трудности современной антибиотикотерапии

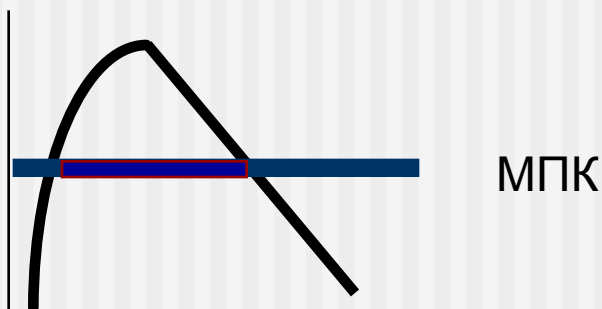
- Растущее распространение резистентных штаммов
- Увеличение частоты хронических и рецидивирующих инфекций
- Огромное и непрерывно растущее количество лекарственных препаратов антибактериального действия (только одних цефалоспоринов известно около 2 тыс. соединений), ОТС - отпуск
- Изменение спектра возбудителей инфекций

ТЕРМИНЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- **МПК (минимальная подавляющая концентрация)**
 - Минимальная концентрация антибиотика, необходимая для подавления видимого роста микроорганизма в тестовой среде
- **ФК (Фармакокинетика)**
 - Взаимодействие организма и препарата: например, абсорбция и выведение
- **ФД (фармакодинамика)**
 - Эффекты препарата и механизмы действия
- **$T > \text{МПК}$ (время больше МПК)**
 - Процент времени между двумя приёмами препарата, в течение которого концентрация препарата в крови выше МПК конкретного возбудителя

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОВ

Время-зависимые

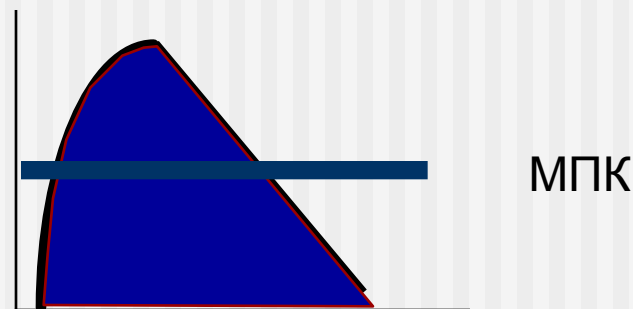


Например:

- Пенициллины
- Цефалоспорины

Клинический и микробиологический успех зависят от длительности времени, в течение которого концентрация препарата превышает МПК

Концентрация-зависимые



Например:

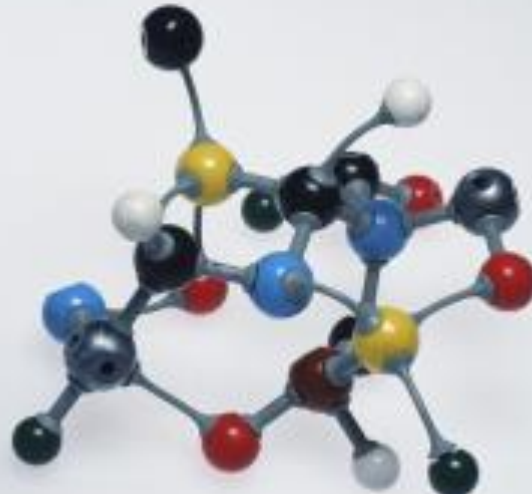
- Фторхинолоны
- Макролиды
- Доксициклин

Эффективность терапии зависит от концентрации препарата в крови и МПК

Классификация антибиотиков по химической структуре

1. Антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо:

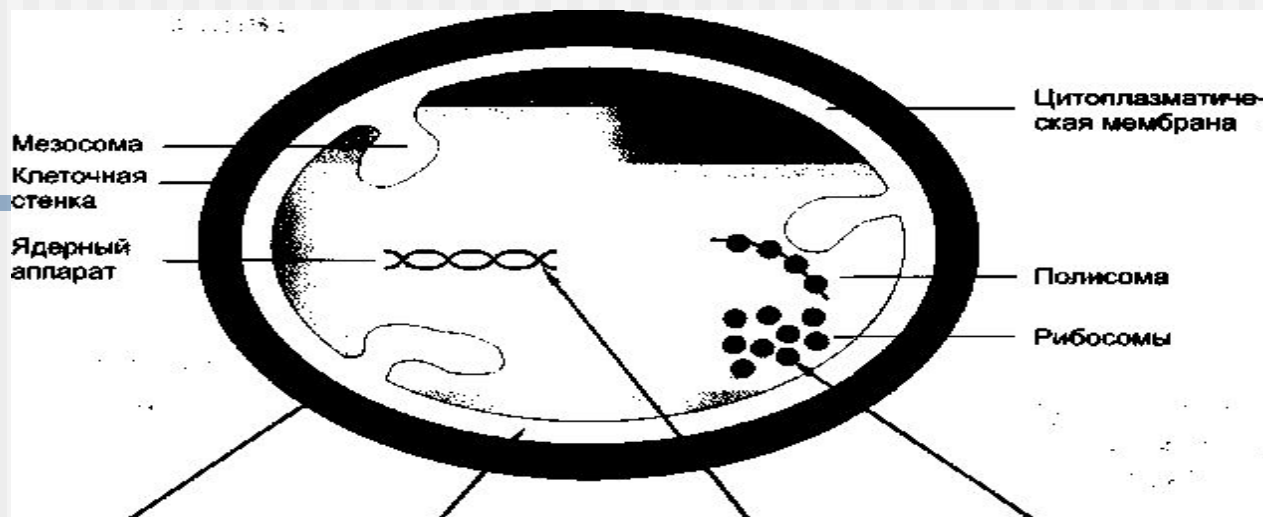
- ✓ Пенициллины
- ✓ Цефалоспорины
- ✓ Карбапенемы
- ✓ Монобактамы



- 2. Макролиды и аzaлиды**
(содержат макроциклическое лактонное кольцо)
- 3. Тетрациклины**
(содержат 4 конденсированных 6-членных цикла)
- 4. Производные диоксиаминофенилпропана**
(гр.левомецетина)
- 5. Аминогликозиды** (содержат аминосахара)
- 6. Циклические полипептиды** (полимиксины)
- 7. Линкозамиды**
- 8. Гликопептиды**
- 9. Фузидиевая кислота**
- 10. Разные** (фузафунжин и др)



По механизму действия



Нарушение синтеза клеточной стенки во время митоза 1 ГР	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны 2 ГР	Нарушение синтеза РНК 3 ГР	Нарушение синтеза белка на уровне рибосом 3 ГР
ПЕНИЦИЛЛИНЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ КАРБАПЕНЕМЫ МОНОБАКТАМЫ ГЛИКОПЕПТИДЫ ЦИКЛОСЕРИН ФОСФОМИЦИН БАКТЕРИЦИДНЫЕ	ПОЛИМИКСИНЫ ПОЛИЕНОВЫЕ БАКТЕРИЦИДНЫЕ	РИФАМПИЦИН БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ	ТЕТРАЦИКЛИНЫ 30S+50S АМИНОГЛИКОЗИДЫ 30S ЛЕВОМИЦЕТИН 50S МАКРОЛИДЫ АЗАЛИДЫ 50S ЛИНКОЗАМИДЫ 50S ФУЗИДИН БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ

При комбинированном назначении:

- АБ из 1 группы возникает синергизм по типу суммации: $1+1=2$
- 1 группы с препаратами 2 группы возникает потенцированный синергизм: $1+1=3$
- АБ 1 группы нельзя с АБ 3 группы, которые нарушают деление м/о (1 гр. действует только во время деления микробной клетки). Отдельные препараты 3 гр. на некоторые м/о оказывают бактерицидное действие – в этом случае их можно комбинировать с АБ 1 гр.
- АБ 2 гр. можно комбинировать друг с другом, с АБ 1 гр. и 3 гр. Однако все они высокотоксичны и может произойти суммация побочного эффекта
- АБ 3 гр можно комбинировать друг с другом ($1+1=2$), если они влияют на разные субъединицы рибосом. Иначе возникает антагонизм $1+1=0,75$

**При применении
бактерицидных АБ лечебный
эффект наступает ч/з 1-2
дня и продолжительность
терапии в среднем 7 дней**

**При применении
бактериостатических АБ
эффект наступает ч/з 3-4
дня, продолжительность
терапии больше – 10-14
дней**



Классификация АБ по спектру действия

1. АБ узкого спектра, влияющие на гр «+» бактерии и кокки: естественные пенициллины, гликопептиды, линкозамиды, ристомицин, фузидин
2. АБ узкого спектра, влияющие на гр «-» МО: монобактамы, полимиксины
3. АБ узкого спектра, влияющие на патогенные грибы: полиеновые АБ, гризеофульвин
4. АБ широкого спектра: аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины, ЦП, АГ, левомицетин, тетрациклины, фосфомицин, макролиды, карбапенемы

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

- **1. Антибиотики, имеющие в структуре β -лактамное кольцо**
Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Монобактамы
- **2. Макролиды - антибиотики, структура которых включает макроциклическое лактонное кольцо (эритромицин и др.), и азалиды (азитромицин)**
- **3. Тетрациклины - антибиотики, структурной основой которых являются 4 конденсированных 6-членных цикла (тетрациклин и др.)**
- **4. Производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин)**
- **5. Аминогликозиды - антибиотики, содержащие в молекуле аминсахара (стрептомицин, гентамицин и др.)**
- **6. Антибиотики из группы циклических полипептидов (полимиксины)**
- **7. Линкозамиды (клиндамицин)**

Классификация бета-лактамовых антибиотиков

I. Пенициллины

I. Пенициллины

1. Природные

Бензилпенициллин (K, Na, новокаиновая соли)

Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1),

Комбинированные пенициллины - Бициллин-3, Бициллин-5

Феноксиметилпенициллин, бензатин феноксиметилпенициллин

2. Полусинтетические

1. Пенициллиназостабильные

Метициллин - исторический интерес

Оксациллин

Клоксациллин, диклоксациллин

2. Аминопенициллины 3. Карбоксипенициллины 4. Уреидопенициллины

Ампициллин

Карбенициллин

Азлоциллин

Амоксициллин

Тикарциллин

Мезлоциллин

Пиперациллин

Классификация бета-лактамных антибиотиков - II. Цефалоспорины

I поколение II поколение III поколение IV поколение

Парентеральные

Парентеральные

Парентеральные

Парентеральные

Цефалотин Цефуроксим Цефотаксим Цефпиром

Цефазолин Цефамандол Цефтриаксон Цефепим

Цефокситин* Цефодизим

Оральные Цефотетан* Цефтизоксим

Цефалексин Цефметазол* Цефоперазон**

Цефадроксил Цефпирамид**

Цефрадин **Оральные** Цефтазидим**

Цефаклор Моксалактам

Цефуроксим-аксетил

Оральные

Цефиксим

Цефподоксим

Цефтибутен

* выраженная атианаэробная активность (цефамицины)

** выраженная активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих

Классификация бета-лактамных антибиотиков

III. Карбапенемы

Имипенем

Меропенем

Эртапенем

IV. Монобактамы

Азтреонам

V. Комбинированные (защищенные) препараты

Ампициллин/сульбактам

Амоксициллин/клавуланат

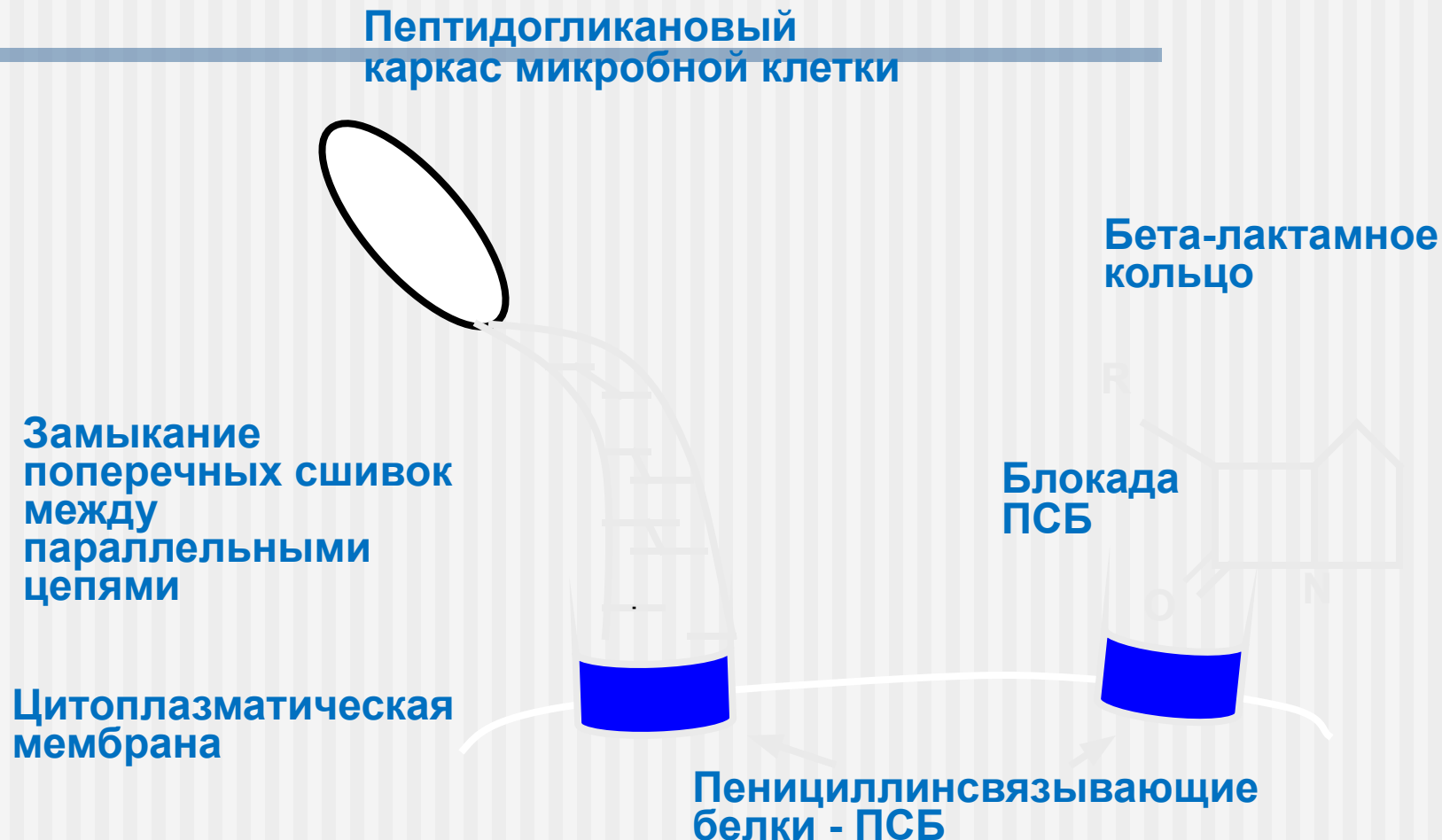
Тикарциллин/клавуланат

Пиперациллин/тазобактам

Цефоперазон/сульбактам

Ампициллин/оксациллин

Механизм действия бета-лактамовых антибиотиков



Устойчивость к бета-лактамным антибиотикам

- **Ферментативная инактивация**
 - Бета-лактамазы
- **Модификация мишеней действия**
 - Появление низко-аффинных пенициллинсвязывающих белков
- **Активное выведение**
 - Эффлюксные системы семейства RND (resistance nodulation division)

Механизмы устойчивости к бета-лактамным антибиотикам



«Защищенные» пенициллины - хронология

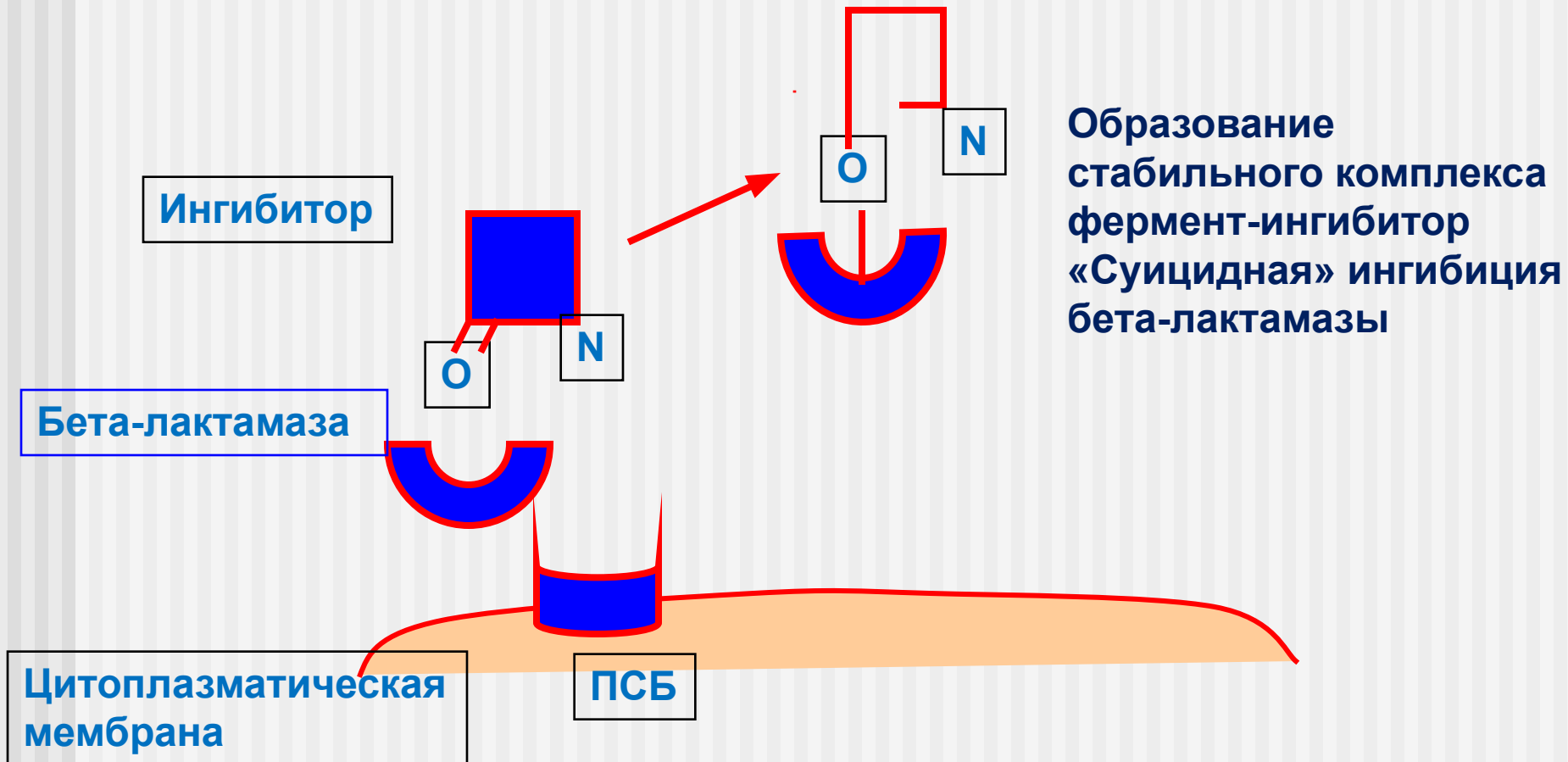
- В 1940 г. E.Abraham и E.Chain выделили штамм *Escherichia coli*, продуцирующий фермент, инактивирующий пенициллин
- Первое сообщение о выделении штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих пенициллиназу (M.Rammelkamp, 1942)
- Середина 40-х годов – широкое распространение *S.aureus*, продуцирующих пенициллиназу

«Защищенные» пенициллины - хронология

- **Начало 50-х годов – безуспешные попытки использовать отдельные полусинтетические пенициллины как ингибиторы β -лактамаз**
- **Середина 60-х годов – обнаружение у оливановой и клавулановой кислот свойства ингибировать β -лактамазы**
- **1981 г. – начало клинического применения амоксициллина/клавулановой кислоты (Аугментин*)**

*** - augmentation – прирост, приращение**

Ингибция бета-лактамаз



Клавулановая кислота обеспечивает защиту амоксициллина от действия β - лактамаз*

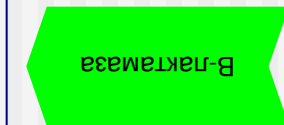
Бактерия

* *Продуценты:*

H.influenzae
M.catarrhalis
S.aureus

Ингибирование
 β -лактамаз

Сохранение
активности
антибиотика



АМОКСИЦИЛЛИН



Антибиотики группы пенициллина

- **Природные пенициллины** (пенициллины, разрушающиеся пенициллиназой)
 - бензилпенициллин (натриевая и калиевая соли)
 - Феноксиметилпенициллин (оспен, оспен 750)
 - пенициллин G новокаиновая соль
 - бензатин бензилпенициллин (Экстенциллин, Ретарпен)



Антибиотики группы пеницилина

- Пенициллины широкого спектра действия, разрушающиеся пеницилиназой (**аминопенициллины**)



- **Амоксициллин** (амосин, Флемоксин солютаб, хиконцил)
- **Ампициллин**
- бакампициллин
- пенамециллин



Основной спектр действия некоторых пенициллинов и цефалоспоринов

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН	ОКСАЦИЛЛИН	Стафилококки, продуцирующие пеницилиназу	АМПИЦИЛЛИН	ЦЕФАЛОТИН
		Стафилококки, не продуцирующие пеницилиназу		
		Стрептококки		
		Пневмококки		
		Менингококки		
		Гонококки		
		Клостридии		
		Сибиреязвенная палочка		
		Коринебактерия дифтерии		
		Трепонема и боррелии		
		Кишечная палочка		
		Шигеллы		
		Сальмонеллы		
		Клебсиеллы		
		<i>Proteus mirabilis</i>		

Антибиотики группы пенициллина

- Пенициллины широкого спектра действия, разрушающиеся пенициллиназой; активные в т.ч. в отношении синегнойной

палочки

уреидопенициллины

- Азлоциллин
- Мезлоциллин
- пиперациллин (пициллин)

- карбоксипенициллины

- карбенициллин
- карбинициллина натриевая соль
- карфециллин
- кариндациллин

Антибиотики группы пеницилина

- Пенициллины резистентные к пеницилиназе
- **изоксазолилпенициллины**
- Клоксациллин
- Флуклоксациллин
- **Оксациллин**

Антибиотики группы пенициллина

- Пенициллины широкого спектра действия, резистентные к пенициллиназе **(комбинированные препараты, содержащие два пенициллина)**
- **ампициллин + оксациллин** (ампиокс)



Антибиотики группы пенициллина

- **комбинация пенициллина с ингибитором бета-лактамаз**
- **амоксициллин + клавулановая кислота**
(амоксиклав, аугментин)
- **ампициллин + сульбактам**
(уназин)

Антибиотики группы пеницилина

- Пенициллины широкого спектра действия, резистентные к пеницилиназе; активные в т.ч. в отношении синегнойной палочки
(комбинация пеницилина с ингибитором бета-лактамаз)
- **клавулановая кислота + тикарциллин**
(тиментин)
- **пиперациллин + тазобактам**
(тазоцин)

Бензилпенициллина натриевая соль (*Benzylpenicillinum-natrium*)

- **Показания.** Стрептококковые (фарингит, рожа, скарлатина, эндокардит), пневмококковые (внебольничная пневмония, менингит) и менингококковая инфекции, дифтерия, газовая гангрена, лептоспироз, сифилис, актиномикоз.
- **Дозы и применение.** *В/м, в/в*: взрослым 2–12 млн ЕД/сут в 4–6 ин., при внебольничной пневмонии – 8–12 млн ЕД/сут в 4–6 ин. При менингите, эндокардите, газовой гангрене – *в/в* 18–24 млн ЕД/сут в 6 введений.
- **Флаконы по 500 000 (1 000 000) ЕД.**

Пролонгированные пенициллины: бензилпеницилина новокаиновая соль, бициллины

- Вводят в/м. В мышцах создают депо откуда медленно, но продолжительно поступают в кровь
- Применяют в основном для профилактики рецидивов ревматизма, для лечения сифилиса.



Оксациллин

- Антистафилококковый пенициллин
- Устойчив к действию пеницилиназе
- в/м, в/в, внутрь за **1-1,5** часа до еды 4-6 раз в сутки
- Выводится почками и печенью → при печеночной недостаточности требуется коррекция дозы



Аминопенициллины: ампициллин и амоксициллин

- Широкого спектра действия: влияют на гр «+» (немного уступая по активности бензилпенициллинам), на гр «-» МО: сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протей, кишечную палочку, палочку инфлюэнции; бордетеллы, хеликобактер пилори.
- Пенициллиназонеустойчивые



- Ампициллин назначают в/м и внутрь за 1-1,5 часа до еды, 4 раза в сутки, биодоступность 40%, из ЖКТ всасывается не полностью → возможен дисбактериоз
- Назначение амоксициллина только внутрь, не зависит от приема пищи 3 раза в сутки. Лучше проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность 70-80% (флемоксин солютаб – 90%). Доза принятая внутрь = дозе при инъекции. Быстро и хорошо всасывается из ЖКТ → реже вызывает диспепсию и дисбактериоз
- Применяют для лечения инфекционных заболеваний смешанной микрофлорой гр «+» и гр «-»



Аугментин СР: разработан для повышения эффективности в отношении резистентных возбудителей¹

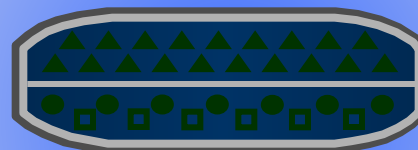
- В каждой двухкомпонентной таблетке содержится амоксициллин (в слое немедленного высвобождения и в слое замедленного высвобождения) и клавулановая кислота (в слое немедленного высвобождения)

Замедленное высвобождение

▲ 437.5 мг амоксициллина
в каждой таблетке

Моментальное высвобождение

■ 562.5 мг амоксициллина и
● 62.5 мг клавулановой кислоты
в каждой таблетке



Суточная доза – 2 таблетки (2000/125 мг) x 2 раза в день

¹Kaye CM, Allen A, Perry S, et al. *Clin Ther* 2001; 23: 578–584.

Аугментин – оригинальный амокксициллин/клавуланат для эмпирической терапии

Аугментин изобретен
и производится в
Великобритании

Доступная
цена

Удобный прием –
всего 2 раза
в день

Доказанная
надежность
в лечении

Эффективность
подтвержденная
многочисленными
клиническими
исследованиями



Безопасность Аугментина доказана у более 1 миллиарда пациентов
в течение 25 лет клинического применения во всем мире¹

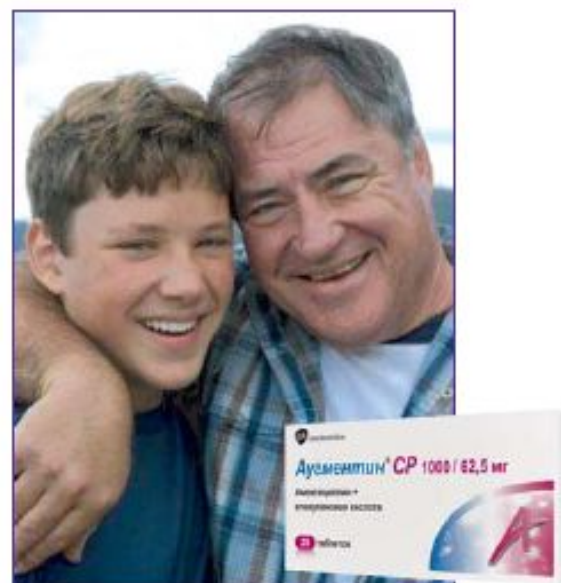
Схема дозирования

**Взрослые и дети
старше 12 лет (более 40 кг)**



**Таб. I г (875/125 мг)
2 раза в день**

**Взрослые и дети
старше 16 лет**



**2 таб. (1000/62,5 мг)
Аугментина CP 2 раза в день**

Цефалоспорины

- **Лидеры по частоте клин.применения**
- **Высокая эффективность**
- **Низкая токсичность**
- **Б/цидное действие в отношении делящихся МО**
- **Перекрестная аллергия с β -ЛА**
- **Отсутствие активности в отношении энтерококков, метициллинорезистентных Staph.**

Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов

	I	II	III	IV
Гр +				
<i>St. aureus</i>	+++	++/+++	++/-	++
<i>Streptococci</i>	+++	+++	+++/-	++
<i>Enterococci</i>	-	-	-	-
Анаэробы				
<i>Clostridii</i>	++	++/-	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	+ / +++ / -	- Цефоперазон сульбактам*	-

Активность ЦС в отношении Гр- МО

<i>H.influenzae</i>	-	+++ / +	+++	+++
<i>E. coli</i>	++	+++	+++	+++
<i>Klebsiella</i>	++	+++	+++	+++
<i>Serratia</i>	-	+ / -	+++	+++
<i>Proteus mir.</i>	++	+++	+++	+++
<i>Ps.aerugin.</i>	-	-	- / +++	++++

Фармакокинетика ЦС

- **Всасывание п/о** – от 40-50% (цефиксим)
до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор)
- **Распределение** – *везде, кроме предстательной железы*
желчь (цефтриаксон, цефоперазон)
внутриглазная жидкость (цефуроксим, цефтазидим)
ГЭБ (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим)
- **Метаболизм** – *практически не метаболизируются*
(цефотаксим – образование активного метаболита)
- **Выведение** – *в основном почками*
(цефтриаксон и цефоперазон – печенью и почками)
- **$t_{1/2}$** – *1-2 часа*
Цефиксим, цефтибутен – 3-4 часа
Цефтриаксон – до 8,5 час.

Показания ЦС I поколения

- **Периоперационная профилактика в хирургии** *цефазолин,*
- **Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей** *цефазолин, цефалексин*
- **Стрептококковый тонзиллофарингит (препарат II ряда)** *цефалексин*

Показания для применения цефалоспоринов II поколения

Парентеральные - цефуроксим натрия

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

Оральные - цефуроксим-аксетил, цефаклор

- инфекции дыхательных путей (отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит легкой и средней степеней тяжести);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степеней тяжести.

Показания ЦС III-IV поколения

- **Внебольничная инфекция:**

- острая гонорея (*цефотаксим, цефтриаксон*)
 - острый средний отит (*цефтриаксон*)

- **Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:**

- НДП, МВП
 - кожи, мягких тканей, костей, суставов
 - интраабдоминальные инфекции
 - менингит, сепсис
 - на фоне нейтропении и иммунодефицита
 - инфекции, вызванные *Ps. aeruginosa*

Показания для применения парентеральных цефалоспоринов III поколения - цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции:

- острая гонорея;
- острый средний отит (цефтриаксон).

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:

- инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема);
- тяжелые формы инфекций мочевыводящих путей;
- тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- генерализованный сальмонеллез;
- менингит;
- сепсис.

Показания для применения парентеральных цефалоспоринов III поколения - цефтазидим, цефоперазон

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

Показания для применения оральных цефалоспоринов III поколения

Цефиксим, цефтибутен

- Инфекции мочевыводящих путей: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Ступенчатая терапия различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.
- Инфекции дыхательных путей (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).

Показания для применения цефалоспоринов IV поколения

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний

Лекарственные взаимодействия ЦС

- | | |
|--------------------------------|-----------------------|
| ■ Антациды | ↓ всасывание |
| ■ А/коагулянты и антиагреганты | риск кровотечений |
| ■ Алкоголь | тетурамоподобная р-я |
| ■ Аминогликозиды | риск нефротоксичности |
| ■ Петлевые диуретики | _____ " _____ |

Карбапенемы

- Имипенем+ циластатин (тиенам)*
- Меропенем (меронем)*
- Биापенем
- Панипенем

Общая характеристика карбапенемов

- ▣ **Мощное б/цидное действие на делящиеся МО**
 - связывание ПСБ 2 и 3 типов
 - быстро проникают через наружную мембрану МО (низкая м.м., амфотерность)
- ▣ **Активны в отношении большинства клинически значимых МО (!)-ультраширокий спектр**
- ▣ **Наличие выраженного ПАЭ в отношении Гр- МО**
- ▣ **Резерв для тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций**
- ▣ **Зависимость б/цидного эффекта от кратности введения, а не от дозы препаратов (!)**

Карбапенемы

■ Имипенем

более активен против энтерококков и стафилококков

- Клинического значения не имеет

- Режим дозирования:
0,5-1 г в 3-4 введения

■ Меропенем

более активен в отношении *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*

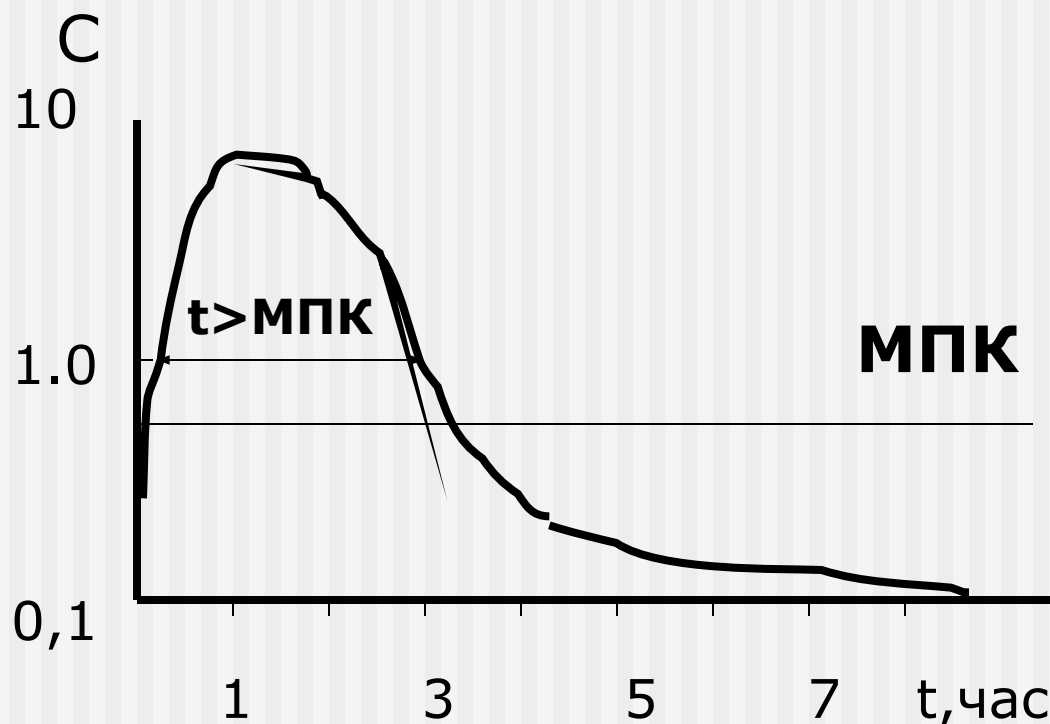
- Клинически значимое преимущество

Особые показания:

- Менингит
- *P. aeruginosa*

- Режим дозирования:
1 г в 3-4 введения

Ф/динамические основы дозирования карбапенемов



$t > \text{МПК} = 40 - 50\%$ интервал дозирования

Для стойкого клинического эффекта $C > \text{МПК}$ в 2-4 раза (0,5г)

Фармакокинетика карбапенемов

- ❑ **Вводятся только парентерально**
- ❑ **Распределение** – многие ткани и жидкости, ГЭБ
- ❑ **Метаболизм** – отсутствует
- ❑ **Выведение** – почки (имипенем инактивируется в почечных канальцах дегидропептидазой 1. Ингибитор фермента -циластатин.)
- ❑ **Эффективная концентрация для большинства Гр-МО**
2 мг/л (доза 0,5 г) сохраняется:
 - в/в – 8 час
 - в/мыш – 12 час

Для *Ps.aeruginosa* $C_{эфф.}=4-8$ г/л (доза 1,0 г)

 - в/в - 6-8 час
 - в/мыш - 1 час (не используется)

Показания для карбапенемов

- ❖ Карбапенемы – строго резервные а/б для лечения внутрибольничных инфекций различной локализации и сепсиса
- ❖ При угрожающих жизни инфекциях невыясненной этиологии назначаются в качестве препаратов первого ряда эмпирической терапии

Показания для применения карбапенемов

Тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой:

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема);
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции;
- сепсис;
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- эндокардит.
- Бактериальные инфекции у пациентов с иммунодефицитом.
- Менингит (только меропенем).

Побочные эффекты карбапенемов

- ✓ **Аллергические реакции**
- ✓ **ЦНС:** головокружение, головная боль, парестезии, тремор, судороги (имипенем) – конкур.антаг. ГАМК
- ✓ **ЖКТ:** глоссит, гиперсаливация, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, ПМК
- ✓ **Кровь:** тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия
- ✓ **ССС:** гипотензия
- ✓ **Местные реакции:** боль, флебиты, тромбофлебиты
- ✓ **Другие реакции:** оральный и вагинальный кандидоз

Нельзя применять вместе с другими β -ЛА – антагонисты !

Монобактамы - азтреонам

- **Механизм действия** – бактерицидный на делящиеся МО
- **Спектр:** узкий, аэробная Гр- флора, включая госпитальные резистентные штаммы и синегн. пал.
- **Препарат резерва** для лечения инфекций различных локализаций
- **При эмпирической антимикробной терапии** следует назначать с АМП, активными в отношении ГР+кокков: **оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин** – расширение спектра и **метронидазолом** – усиление анаэробной активности

Ф/кинетика азтреонама

- ▣ **Вводится только парентерально (в/в, в/мыш)**
- ▣ **Распределение** – во многих средах и тканях, проникает через ГЭБ при воспалении оболочек, плаценту, в грудное молоко
- ▣ **Метаболизм** – незначительный в печени
- ▣ **Экскреция** – 60-75% почками в неизмененном виде
- ▣ **$t_{1/2}$** – 1,5 – 2 ч.
при циррозе печени – 2,5-3,5 ч.
при почечной недостаточности – 6-8 ч.

Побочные эффекты бета-лактамов

■ Аллергия к пенициллину

- Вероятность перекрестной аллергии убывает в ряду: полусинтетические пен. > цефалоспорины > карбапенемы > монобактамы (практически не встречается)

■ Аминопенициллины - «ампициллиновая» сыпь, чаще на фоне инфекционного мононуклеоза

■ Ко-амоксиклав - чаще регистрируется транзиторная холестатическая желтуха, гепатотоксичность.

■ Карбенициллин - кровоточивость

■ Пенициллина (калиевая соль), карбокси- и уреидопенициллины - нарушения электролитного баланса

■ Цефамандол, цефотетан, цефметазол, цефоперазон, цефпирамид, моксалактам - кровоточивость, дисульфирамоподобный эффект

■ Цефтриаксон - псевдохолелитиаз

■ Все бета-лактамы при больших дозах - судороги (имипенем несколько чаще)

МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

**Макролиды - большое
лактонное кольцо...**

**Антибиотики этой группы в
основе своей молекулы
содержат макроциклическое
лактонное кольцо, связанное с
различными сахарами.**

Классификация макролидов

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

3 поколения макролидов:

Первое поколение:

Эритромицин

Второе поколение:

Спирамицин (Ровамицин)

Рокситромицин (Рулид)

Джозамицин (Вильпрафен)

Кларитромицин (Клацид)

Мидекамицин (Макропен)

Третье поколение:

Азитромицин (Суммамед)

Фармакодинамика макролидов

- **Механизм действия: б/статический** –ингибируют синтез РНК на уровне 50S-субъединицы рибосом
В больших дозах – б/цидный в отношении
Гр+ кокков (метициллинчувствит. стаф., стрепток., пневмок., диплококки)
- **ПАЭ** в отношении Гр+ кокков
- **Иммуномодулирующая активность** (повышение хемотаксиса фагоцитов)
- **Умеренная противовоспалительная активность** (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин):
 - угнетение ЦОГ
 - антиоксидантная активность (↓ «окислительный взрыв» в фагоцитах)

Спектр активности макролидов

- ***I поколение – широкий:*** Гр+ кокки, Гр+палочки, моракселлы, легионеллы, спирохеты, хламидии, уреаплазмы, анаэробы
 - ***II поколение: +***
кларитромицин – *H. Pylori*, атипичные микобактерии (*M. avium*, *M. leprae*)
спирамицин и рокситромицин – токсоплазмы
 - ***III поколение: +***
листерии, гардинеллы, микобактерии туберкулеза
высокая активность в отнош. *H. influenzae*
- ! Быстрое развитие вторичной резистентности**
- курс не более 7 дней
 - комбинирование с другими АБП

Фармакокинетика макролидов

- ▣ **Всасывание:** $F=30-65\%$, зависимость от приема пищи

эритромицин, азитромицин, мидекамицин,
рокситромицин - ↓

klarитромицин, спирамицин – не влияет

- ▣ **Распределение:** «тканевые» АБ с высокой внутриклеточной концентрацией

ГЭБ –; плацента, молоко +

- ▣ **Метаболизм:** в печени (цитохром Р-450)

- ▣ **Выведение:** метаболиты выводятся преим. желчью

Фармакокинетика макролидов

Период полувыведения:

Эритромицин , мидекамицин - 1,5-2,5 ч

Кларитромицин - 3,0-7,0ч

Рокситромицин, спирамицин - 10-12ч

Азитромицин - 35-55ч

Показания к применению макролидов

- ❑ Внебольничные инфекции НДП и ВДП, атипичная пневмония (азитромицин)
- ❑ Коклюш
- ❑ Дифтерия (эритромицин + антидифтерийная сыворотка)
- ❑ Инфекции кожи и мягких тканей
- ❑ Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин)
- ❑ Инфекции полости рта (периодонтит, периостит)
- ❑ ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема
- ❑ Эрадикация *H. pylori* (кларитромицин+амоксациллин, метронидазол и антисекреторные препараты)

Показания для макролидов

(продолжение)

- ❑ Токсоплазмоз (спирамицин)
- ❑ Микобактериоз (*M. avium*) у больных СПИДом (klarитромицин, азитромицин)

Профилактическое применение:

- ❑ При контакте с больными коклюшем (эритромицин)
- ❑ Санация носителей менингококка (спирамицин)
- ❑ Круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин(эритромицин)
- ❑ Профилактика эндокардита в стоматологии (азитромицин, klarитромицин)
- ❑ Санация кишечника перед операцией на толстой кишке (эритромицин+ канамицин)

Клиническое применение макролидов

Основные показания

- Тяжелая внебольничная пневмония в комбинации с бета-лактамами (Ц II - III, АКК)
 - Эритромицин или
 - Кларитромицин или
 - Азитромицин или
 - Спирамицин
- Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз
- Легионеллез
- Эрадикация *H. pylori* (Клар)
- Токсоплазмоз (Спир, Клар, Рокс, Азитро)
- Периодонтит (Спирамицин)
- Профилактика эндокардита (при непереносимости пенициллинов)
- Дифтерия, коклюш

Побочные эффекты макролидов

! Одна из самых безопасных групп АБ, но...

- ✓ **ЖКТ:** - прокинетическое действие (эритромицин)
- ✓ **Печень:** холестаз, желтуха, лихорадка (эритромицин, кларитромицин)
- ✓ **ЦНС:** головокружение, нарушение слуха (большие дозы эритромицина и кларитромицина)
- ✓ **Сердце:** удлинение интервала QT на ЭКГ
- ✓ **Местные реакции:** флебит, тромбофлебит (в/в)
- ✓ **Аллергические реакции:** очень редко
- ✓ **Беременность:** эритромицин, джозамицин, спирамицин - можно

Тетрациклины

1948г.

Хлортетрациклин

1950г.

Окситетрациклин

1953г.

Тетрациклин*

70-е

Доксициклин*

Антибиотики широкого спектра действия, значение которых упало из-за роста резистентности.

Общая хар-ка тетрациклинов

- **Механизм действия - б/статики**
- **Спектр д-я - широкий (историческое значение):**

Гр+ и ГР- кокки

Бациллярная дизентерия

Брюшной тиф

Спирохеты, лептоспиры, боррелии

Риккетсии, хламидии

Микоплазмы, актиномицеты

Амебы

ООИ: чума, туляремия, бруцеллез, холера

- ***нельзя назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим женщинам***

Преимущества доксидиклина перед тетрациклином

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

Тетрациклины

Доксициклин превосходит Тетрациклин по биодоступности, длительности действия и переносимости

- Современное применение ограничено ростом устойчивости микроорганизмов
- Препараты выбора при хламидийных и микоплазменных инфекциях
- В сочетании с бета-лактамами при эмпирической терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Аминогликозиды

Классификация аминогликозидов

I поколение

Стрептомицин*
Неомицин
Канамицин

II поколение

Гентамицин
Тобрамицин
Нетилмицин

III поколение

Амикацин

* - первым получен в 1944г

Характеристика группы АГ

- ❖ **Механизм действия** – б/цидный на покоящиеся МО, угнетают синтез белка рибосомами
- ❖ **Спектр активности:** - широкий
Гр- МО семейства энтеробактерий и неферментирующих Гр- палочек
Гр+: стафилококки, кроме метициллинрезистентных
Энтерококки (стрептомицин, гентамицин)
M.tuberculosis (стрептомицин, канамицин)
ООИ: чума, туляремия, бруцеллез (стрептомицин)

Не активны: Str. pneumoniae, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, анаэробы – используется при идентификации этих МО

Фармакокинетика АГ

- ▣ **Биодоступность:** =0, вводятся парентерально (кроме неомицина)
- ▣ **Распределение:** V_d зависит от массы тела, объема жидкости, жировой ткани, состояния пациента

Внеклеточная жидкость: сыворотка крови, экссудат абсцессов, асцитическая, перикардальная, плевральная, синовиальная, перитонеальная жидкости, лимфа

Органы с хорошим кровоснабжением: печень, легкие, почки

Низкие концентрации: мокрота, бронхиальный секрет, желчь, грудное молоко, ЦНС, жировая ткань

Фармакокинетика АГ (продолжение)

- ▣ **Метаболизм** –отсутствует
- ▣ **Экскреция** – почки (клубочковая фильтрация в неизмененном виде)
Замедляется у лиц пожилого возраста
- ▣ **$t_{1/2}$** = 2-4 ч
у новорожденных – 5-8 ч
у детей – 2,5 – 4 ч
при почечной недостаточности – до 70 ч и более

Показания АГ

❑ **Эмпирическая терапия:** *

- сепсис неясной этиологии
- инфекционный эндокардит
- менингиты (травма, операции)
- лихорадка на фоне нейтропении
- нозокомиальная пневмония
- пиелонефрит
- интраабдоминальная инфекция
- инфекции органов малого таза
- остеомиелиты
- септический артрит

* - назначают в б-ве случаев с β -ЛА, гликопептидами, антианаэробными препаратами

Показания АГ (продолжение)

❑ **Местная терапия:**

- инфекции глаз

❑ **Специфическая терапия:**

- Чума (стрептомицин)
- Туляремия (стрептомицин, гентамицин)
- Бруцеллез (стрептомицин)
- Туберкулез (стрептомицин, канамицин)

❑ **Антибиотикопрофилактика:**

- Санация кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (неомицин/канамицин + эритромицин)

АГ не рекомендованы...

- ***Внебольничная пневмония***
- ***Шигеллезы и сальмонеллезы***
- ***Монотерапия стафилококковых инф.***
- ***Неосложненные инф. МВП***
- ***Инфекции кожи (местно)***
- ***Проточный дренаж и ирригация бр.пол.***
- **Нет активности в отношении пневмококка**
- **Не действуют на внутрикл. возбудит.**
- **Средняя эфф-ность, высокая токсичность**
- **Высокая токсичность**
- **Быстр. резистентность**
- **Высокая токсичность**

Правила дозирования АГ

❖ **Традиционный режим:**

стрептомицин, амикацин, канамицин – 2 раза в сут.
гентамицин, тобрамицин, нетилмицин – 2-3 раза в сут.

❖ **Нетрадиционный режим:**

однократное введение всей суточной дозы (меньшая нефротоксичность и экономичность)

❖ **Коррекция дозы:**

ожирение – снижение на 25%

истощение – увеличение на 25%

почечная недостаточность – снижение дозы, либо ↑ интервала

тяжелые инфекции – максимальные дозы

инфекции МВП – минимальные или средние дозы

Побочные эффекты АГ

- **Аллергические реакции** – редко
- **Нервная система:** головная боль, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги. Онемение в области лица и полости рта (стрептомицин)
- **Нервно-мышечная блокада:** паралич дыхательных мышц
- **Вестибулотоксичность:** нарушение координации движений
- **Ототоксичность:** шум, звон, «заложенность» в ушах вплоть до полной глухоты
- **Нефротоксичность:** жажда, олигурия, снижение клубочковой фильтрации
- **Местные реакции:** флебит (редко)

Лекарственные взаимодействия АГ

- *β-ЛА, гепарин в одном шприце*
- *Два АГ, полимиксин, амфотерицин В, ванкомицин, фуросемид, этакриновая кислота*
- *Ср-ва для ингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики, магния сульфат, цитратная кровь*
- *НПС*
- Физико-химическая несовместимость
- Усиление нефро- и ототоксичности
- Усиление нервно-мышечной блокады
- Замедление скорости выведения АГ

Препараты группы фторхинолонов предложены для клинической практики в 1978-1980 гг.

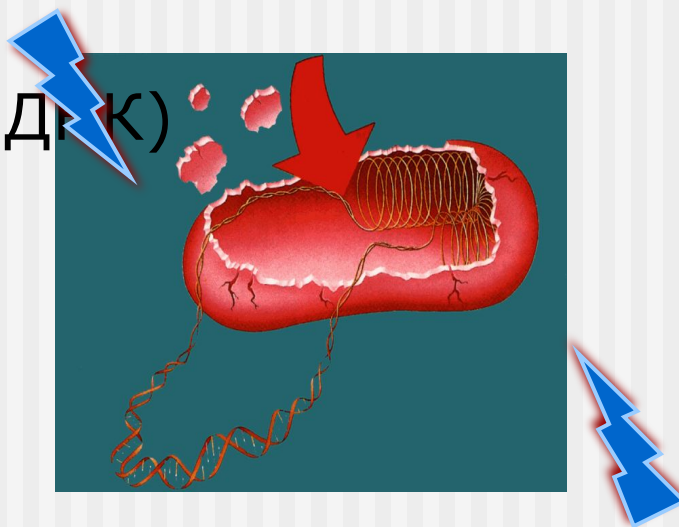
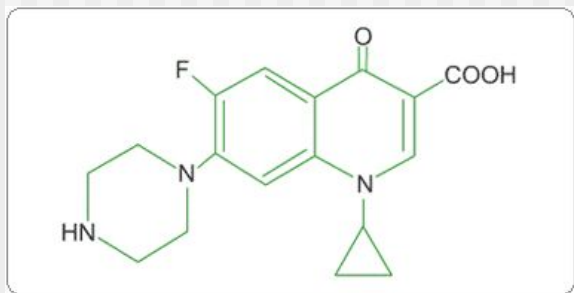
- К концу XX столетия фторхинолоны заняли одно из ведущих мест в антимикробной фармакотерапии.
- В настоящее время пероральные фторхинолоны рассматриваются как серьёзная альтернатива высокоактивным парентеральным антибиотикам широкого спектра действия

Генеалогическое дерево фторхинолонов



Механизм действия фторхинолонов

- Блокирование ДНК-Гиразы
(суперспирализация ДНК)

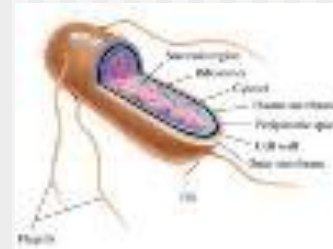


Блокирование Топоизомеразы IV
(разрезание ДНК на хромосомы)

Основная мишень фторхинолонов



- Для Грам – отрицательных бактерий
ДНК – Гираза



- Для Грам + положительных бактерий
Топоизомераза IV



Классификация хинолонов/ фторхинолонов

Поколение	Препараты	Спектр активности
I - нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грам (-) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II - "грамотрицательные" фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грамм (-) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
III - "респираторные" фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин Темафлоксацин*	Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
IV - "респираторные" + "антианаэробные" фторхинолоны	Тровафлоксацин* Клинафлоксацин* Моксифлоксацин Гемифлоксацин** BMS-284756**	Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , анаэробов

Фторхинолоны

Ранние Преим. Гр(-)

- Ципрофлоксацин
+ синегнойная палочка
+ стафилококк
- Офлоксацин
+ стафилококк
- Пефлоксацин
(менингит, ИЖВП, ХПН)

Новые Гр (-), Гр (+)

- Левофлоксацин
+ стрептококк
- Моксифлоксацин
+ стрептококк,
анаэробы

Тяжелые внебольничные инфекции

Госпитальные инфекции

- Стафилококк (в т.ч. MRSA)
Левофлоксацин = Моксифлоксацин = Ципрофлоксацин = Офлоксацин
- Enterobacteriaceae (перекрестная резистентность)
Ципрофлоксацин > Левофлоксацин > Моксифлоксацин > Офлоксацин
- P. aeruginosa Ципрофлоксацин >> Левофлоксацин > Офлоксацин

Фторхинолоны

Препарат	Режим дозирования	Суточная доза (мг/сут)
Ципрофлоксацин	400 - 600 мг 2 – 3 раза в сутки	800 - 1200(1600)
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки	800
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки	800
Левифлоксацин	500 - 1000 мг 1 - 2 раза в сутки	1000
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	400

Лекарственное средство или группа лекарственных средств, вступающих во взаимодействие с фторхинолонами	Результаты взаимодействия
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта (особенно с наливдиксовой кислотой)
Алюминий-, кальций- и магнийсодержащие антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты цинка, висмута и железа	Ослабление эффекта фторхинолонов при приеме внутрь
Ксантины (теофиллин, аминофиллин, кофеин)	Повышение риска токсичности ксантинов (особенно с ципрофлоксацином)
Диданозин	Уменьшение всасывания фторхинолонов
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в сыворотке крови
Пероральные противодиабетические средства, инсулин	Гипогликемия или гипергликемия
НПВС	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
Фенитоин	Уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови

Препараты группы фторхинолонов (ФХ) в терапии различных групп бактериальных инфекций

Тяжелые инфекции различной этиологии и локализации, в том числе генерализованные	Инфекции средней тяжести, различной этиологии и локализации	Хламидиозы Микоплазменная инфекция	Туберкулез, только формы лекарственно устойчивые к ОПТП
Применение в/в и внутрь (две лекарственных формы), ступенчатая терапия; Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин Пефлоксацин Моксифлоксацин Эффективны в монотерапии или с антианаэробными препаратами.	Все ФХ перорально, в монотерапии или с антианаэробным и препаратами; исключение- норфлоксацин только при ИМВП и при кишечных инфекциях	Перорально в монотерапии: Офлоксацин Ломефлоксацин Левифлоксацин Спарфлоксацин Ципрофлоксацин Моксифлоксацин	Перорально в комбинированной терапии с ОПТП: Офлоксацин Ломефлоксацин Ципрофлоксацин Спарфлоксацин Изучаются: Левифлоксацин Моксифлоксацин

- Элефлокс
250мг

- Элефлокс
500мг



- Синусит (воспаление придаточных пазух носа): по 500 мг 1 раз в день – 10-14 дней
- Обострение хронического бронхита: по 250 мг или по 500 мг 1 раз в день – 7-10 дней
- Внебольничная пневмония: по 500 мг 1-2 раза в день – 7-14 дней
- Неосложнённые инфекции мочевых путей: по 250 мг 1 раз в день – 3 дня

Фактив

Место в классификации антибиотиков

Существуют 3 больших КИТА (Класса) Антибиотиков которые разрешены и используются при инфекциях



**Респираторн
ые
Фторхинолон
ы**

I поколение:
Ципрофлоксацин
Офлоксацин
II поколение:
Левифлоксацин
(Таваник-ориг, Флорацид)
III поколение:
Моксифлоксацин
(Авелокс-ориг)
IV поколение:

ФТОРХИНОЛОНЫ: ХАРАКТЕРНЫЕ НР

Система НР

ЖКТ Тошнота, рвота, анорексия, вкусовые расстройства, редко диарея

ЦНС Головная боль, головокружение, нарушения сна, оглушенность, психоз, тремор, судороги

ССС Гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT

Кожа Высыпания, зуд, фототоксичность, гиперпигментация стоп

Печень Повышение уровня трансаминаз, холестатическая желтуха, гепатит, печеночная недостаточность

ФТОРХИНОЛОНЫ: ТЕНДИНОПАТИИ

- **Факторы риска:**
 - **мужской пол**
 - **возраст старше 60 лет**
 - **прием глюкокортикоидов**
- **Относительная частота развития тендинопатий:**

пефлоксацин	>>	офлоксацин	=
ципрофлоксацин			
> норфлоксацин			

ФТОРХИНОЛОНЫ: ТЕНДИНОПАТИИ

- **Развиваются редко: 15-20 случаев на 100000 пациентов, получавших фторхинолоны**
- **Возникают в течение 1-40 (в среднем 13) дней после начала приема препарата**
- **Чаще всего поражается ахиллово сухожилие, реже сухожилия плечевого и запястного суставов**

ФТОРХИНОЛОНЫ: ФОТОТОКСИЧНОСТЬ

- В целом для фторхинолонов - 0,05-19% в зависимости от препарата
- Факторы риска: муковисцидоз, строение антибиотика
- Сравнительная частота развития при применении различных фторхинолонов:
ломефлоксацин > пефлоксацин > ципрофлоксацин
> норфлоксацин, офлоксацин,
левофлоксацин,
гatifлоксацин, моксифлоксацин

Гликопептиды

Ванкомицин

Спектр активности:

- резистентные Гр (+) MRSA, ARE
- анаэробы (+ Clostridium difficile)

Недостатки:

- Медленное бактерицидное действие
- Низкие концентрации в тканях, ликворе
 - Субклиническая эффективность (ИЭ)
 - Рецидивы инфекции
- Переносимость и токсичность

Режим дозирования: 30-40 мг/кг/сут, не более 2 г/сут через 12 часов, продолжительность введения не менее 1 часа.

Побочные эффекты Ванкомицина

- Гипотония
- Анафилаксия
- Псевдомембранозный колит
- Кожные реакции
- Лекарственная лихорадка
- Флебиты
- Нефротоксичность
- Ототоксичность
- Red-neck / red-man syndrome (синдром красной шеи)
Обусловлен выбросом гистамина при быстром введении ванкомицина.
Не является показанием для отмены препарата.

Профилактика:

- Антигистаминные препараты перед введением
- Медленное, дробное введение
- Использование очищенных препаратов
- Коррекция гиповолемии, сердечной недостаточности
- Избегать комбинаций с нефро- или ототоксичными препаратами
- Желательно мониторирование концентрации в крови

Оксазолидиноны

Линезолид

Спектр активности:

- резистентные Гр (+) в том числе и к Ванкомицину (MRSA, VISA, VRE)
- анаэробы (кроме *Clostridium difficile*)

Отличия:

- Отсутствует перекрестная резистентность с антибиотиками других групп
- Обладает лучшей фармакокинетикой и переносимостью
 - Биодоступность - 100%
 - Эффективно проникает в ткани

Режим дозирования: 600 мг (в/в или внутрь) через 12 ч

Линкозамиды

Клиндамицин превосходит Линкомицин по уровню антибактериальной активности и биодоступности

■ Спектр активности:

- Грам(+) (кроме MRSA и энтерококков),
- анаэробы (устойчивость *Bacteroides* spp. 15-30%)

■ Показания:

- Нетяжелые стафилококковые и стрептококковые инфекции
- Некротизирующие инфекции мягких тканей
- Инфекции костей и суставов
- В сочетании с бета-лактамами при абдоминальных инфекциях и легочных нагноениях (эмпиема, абсцесс)

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ И ТРИМЕТОПРИМ

Клиническое значение снизилось в результате роста резистентности и вытеснения их более активными и менее токсичными АБС. Наиболее широко применяют комбинированные препараты, содержащие сульфаниламиды и триметоприм.

Сульфаниламидные средства (1)

Классификация

1. Препараты для резорбтивного действия

а) непродолжительного действия

сульфазин сульфадимезин этазол уросульфан

б) длительного действия

Сульфапиридазин сульфадиметаксин

в) сверхдлительного действия

сульфален

Сульфаниламидные средства (2)

2. Препараты, действующие в просвете кишечника
Фталазол.

3. Препараты для местного применения
Сульфацил-натрий
Сульфазина серебрянная соль

ФАРМОКОДИНАМИКА

Механизм противомикробного действия сульфаниламидов связан с их конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой, которая включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют микроорганизмы.

Нарушается синтез дигидрофолиевой кислоты, в результате угнетается синтез нуклеиновых кислот → рост и размножение микроорганизмов подавляется.

Применение сульфаниламидов:

- Менингококковые инфекции (менингиты)
- Заболевания органов дыхания
- Инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, цистит)
- Инфекции желчевыводящих путей
- Кишечные инфекции (энтероколит, колит, бациллярная дизентерия)
- Для лечения и профилактики инфекции глаз
- Раневая инфекция

Ко-тримоксазол (co-trimoxazole)

- Триметоприм и сульфаметоксазол в соотношении 1:5.
- Бактрим, бактрим форте; табл., 0,4 г/0,08 г, 0,8 г/0,16 г; сироп (флак.), 0,2+0,04 г/5 мл, 50 и 100 мл.
- Бисептол, септрин.
- Перед в/в введением 5 мл ко-тримоксазола разводят в соотношении 1:25 в 0,9% р ре NaCl или 5% р ре глюкозы, вводят медленно за 1,5–2 ч.

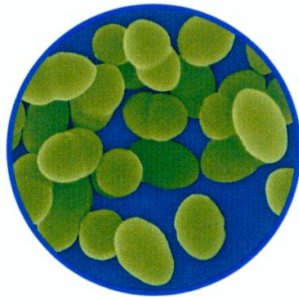
Производные нитрофурана

1. Препараты, использующиеся преимущественно в качестве антисептиков для наружного применения (фурацилин)
2. Для лечение инфекций кишечника и мочевыводящих путей (фуразолидон, фурадонин, фурогим)

** нитрофураны эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам*

Возбудители инфекций респираторного тракта

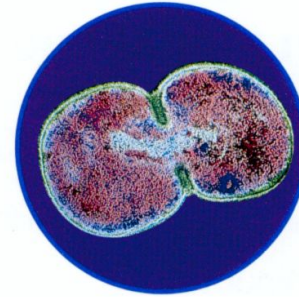
S pneumoniae



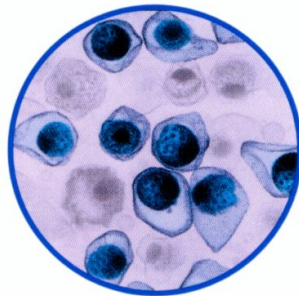
H influenzae



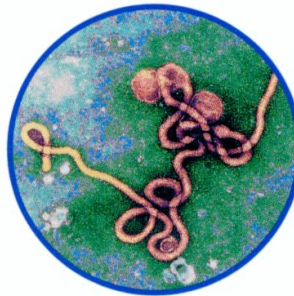
M catarrhalis



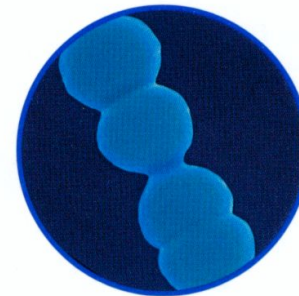
C pneumoniae



M pneumoniae



S pyogenes



Метронидазол

Спектр активности

- Анаэробы
- *Helicobacter pylori*
- Простейшие

Показания

- Анаэробная инфекция предполагаемая или подтвержденная:
- Периоперационная профилактика в абдоминальной хирургии
- Интраабдоминальные и инфекции органов малого таза
- Инфекции НДП (аспирац. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого)
- Инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга)
- Инфекции полости рта
- Псевдомембранозный колит

Антианаэробной активностью обладают

Ингибиторзащищенные пенициллины (Т/К, А/К)

Карбапенемы

Ванкомицин

Линезолид

Линкозамины

Моксифлоксацин

Старые антибиотики

- Полимиксины (колистин, полимиксин В)
- Фосфомицин
- Ко-тримоксазол
- Фузидиевая кислота