



Слайд-лекция N 20

Антибиотики 1.

Пенициллины, Цефалоспорины,
Макролиды

Антибиотики группы пенициллина

Биосинтетические пенициллины
(пенициллины, разрушающиеся пеницилиназой)



- бензилпенициллин (натриевая и калиевая соли)
- Феноксиметилпенициллин (оспен, оспен 750)
- пенициллин G новокаиновая соль
- бензатин бензилпенициллин (экстенциллин)

Антибиотики группы пеницилина

- Пенициллины широкого спектра действия, разрушающиеся пеницилиназой (амминопенициллины)
- Амоксициллин (амосин, Флемоксин солютаб, хиконцил)
- Ампициллин
- бакампициллин
- пенамециллин



Антибиотики группы пенициллина

- Пенициллины широкого спектра действия, разрушающиеся пеницилиназой; активные в т.ч. в отношении синегнойной палочки
- уреидопенициллины
 - Азлоциллин
 - Мезлоциллин
 - пиперациллин (пициллин)
- карбоксипенициллины
 - карбенициллин
 - карбинициллина натриевая соль
 - карфециллин
 - кариндациллин

Антибиотики группы пенициллина

- Пенициллины резистентные к пенициллиназе
- **изоксазолилпенициллины**
 - клоксапциллин
 - алюклоксациллин
 - **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)



Амоксиклав®

156,25 мг/5 мл
порошок для
приготовления
оральной
суспензии

AMOXICILINUM
ACIDUM CLAVULANICUM

100 мг

100 мг



Антибиотики группы пенициллина

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

Антибиотики группы цефалоспоринов

- **Цефалоспорины
1 поколения**



- цефадроксил
- **цефалексин**
(цефаклен,
цефалексин)
- цефалотин
- цефапирин
- **цефазолин**
(цефамезин)
- цефрадин

Антибиотики группы цефалоспоринов

- **Цефалоспорины
2 поколения**

- **цефаклор**
(цефаклор штада)
- **цефамандол**
(цефамабол)
- цефметазол
- цефотентан
- цефокситин
- **цефюроксим**
(аксетин, кетоцеф, цефурабол)

Антибиотики группы цефалоспоринов

- **Цефалоспорины
3 поколения**

- цефиксим (супракс)
- цефодизим
- цефоперазон (цефобид, цефоперабол)
- цефотаксим (клафоран, цефабол, цефотаксим)
- цефрирамид
- цефродоксим
- цефтазидим (фортум)
- цефтибутен
- цефтизоксим
- цефтриаксон (терцеф, цефтриабол, цефаксон)



Антибиотики группы цефалоспоринов

- комбинация
цефалоспорины с
ингибитором
бета-лактамаз
- цефоперазон +
сулбактам
(сульперазон)

Антибиотики группы цефалоспоринов

- **цефалоспорины**
4 поколения
- **цефепим**
(максипим)
- **цефпиром**

Антибиотики разных группы

- **монобактамов**
- **карбапенемов**

- **азтреонам**

- **имипемен**
- **циластатин + имипенем (тиенам)**
- **меропенем (меронем)**



Антибиотики группы макролидов

- **Препараты для системного применения**
 - Азитромицин (сумамед)
 - кларитромицин (клацид)
 - диритромицин
 - эритромицин
 - джозамицин (вильпрофен)
 - медикамицин (макропен)
 - олеандромицин
 - рокситромицин (рулид)
 - спирамицин (ровамицин)





Антибиотики группы макролидов

- **комплексный препарат для системного применения**
- кларитромицин + омепразол + тинидазол (пилобакт)

Антибиотики группы макролидов

- **Препарат для наружного применения**
- эритромицин + цинка ацетат (зинерит)

Механизм действия

- Пенициллины (и все другие β -лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.
- Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β -лактамов нехарактерна.

Преодоление устойчивости

- Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов - β - β -лактамаз, разрушающих β -лактамы, - были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β - β -лактамаз - клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

β -лактамазы

- Бактериальные ферменты, способные инактивировать β -лактамыные антибиотики. По локализации кодирующих их генов в микробной клетке подразделяются на хромосомные и плазмидные. По субстратной специфичности выделяют **пенициллиназы**, разрушающие пенициллины; **цефалоспориназы**, разрушающие цефалоспорины; **β -лактамазы широкого спектра действия** и **β -лактамазы расширенного спектра действия**.

Спектр активности

Природные пенициллины

- Активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени - в отношении *Enterococcus* spp.
- К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L.monocytogenes*), эризипелотрикс (*E.rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C.diphtheriae*) и родственных микроорганизмов.
- Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P.multocida* и *H.ducreyi*.
- Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам.
- Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).
- Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β-лактамаз (частота распространения 60-90%)

Минимальная подавляющая концентрация (МПК)

- Наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.
 - **МПК₅₀**
- Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50% исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.
 - **МПК₉₀**
- Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

- В России основным АМП этой группы является оксациллин. Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым b-лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая PRSA) - возбудителей внебольничных инфекций. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой b-лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ - MRSA.

Пенициллинорезистентный *S.aureus*

- Штаммы *S.aureus*, резистентные к пенициллину и другим β -лактамазо-нестабильным препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.) за счет продукции стафилококковых β -лактамаз (пеницилиназ).

Метициллинорезистентный *S.aureus* (MRSA)

- Штаммы *S.aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину). Истинные MRSA содержат ген резистентности *mecA*, обуславливающий изменение ПСБ. MRSA нечувствительны ко всем β -лактамным антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспорином I-IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкосамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют "множественно-резистентные стафилококки".

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

- Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* - *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*.
- Преимущество аминопенициллинов перед природными пеницилинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H.pylori*.
- Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми b-лактамазами.
- Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также анаэробов группы *B.fragilis*, которые синтезируют хромосомные b-лактамазы класса А.
- Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией b-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M.catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E.coli*, *P.mirabilis*.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

- Спектр действия карбенициллина в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.
- Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных β -лактамаз.
- Негативный эффект некоторых из этих ферментов не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина - тикарциллин/клавуланата, который имеет более широкий антимикробный спектр.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

- Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.
- Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства β -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.
- Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включая анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов.

Фармакокинетика

всасывание

- Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально.
- Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). 30%), причем пища значительно уменьшает их биодоступность. Всасывание ингибитора β -лактамаз клавуланата составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.

Фармакокинетика

Распределение

- Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только в/м. Медленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18-24 ч, а бензатин бензилпенициллина - до 2-4 нед.
- Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов b-b-лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Фармакокинетика

Выведение

- Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизмененном виде. Среди ингибиторов b-b-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени - сульбактам (около 25%), еще слабее - тазобактам.
- Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период периода полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.
- Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе.

Нежелательные реакции

- **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.
- **ЦНС:** головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллин прокаина).
- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь применяют антибиотики, активные в отношении *C.difficile* ([метронидазол](#) или [ванкомицин](#)). Нельзя использовать лоперамид.
- **Нарушения электролитного баланса:** гиперкалиемия (при использовании больших доз бензилпенициллина калиевой соли у больных с почечной недостаточностью, а также при сочетании ее с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ); гипернатриемия (чаще при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов и больших доз бензилпенициллина натриевой соли), которая может сопровождаться появлением или усилением отеков (у пациентов с сердечной недостаточностью), повышением АД.

Нежелательные реакции

- **Местные реакции:** болезненность и инфильтрат при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевой соли), флебит при в/в введении (чаще при использовании карбенициллина).
- **Печень:** повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов).
- **Гематологические реакции:** понижение уровня гемоглобина, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда с тромбоцитопенией (при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов).
- **Почки:** транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина); интерстициальный нефрит (очень редко).
- **Сосудистые осложнения** (вызываются бензилпенициллин прокаином и бензатин бензилпенициллином): синдром Онэ - ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию; синдром Николау - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену. Меры профилактики: введение строго в/м в верхний наружный квадрант ягодицы, пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении.
- **Другие:** неаллергическая («ампициллиновая») макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (при использовании аминопенициллинов).
- **Кандидоз** полости рта и/или вагинальный кандидоз (при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

Показания

Природные пенициллины

- В настоящее время природные пенициллины целесообразно использовать для эмпирической терапии только инфекций известной этиологии.
- Инфекции, вызванные *S.pyogenes*, и их последствия:
 - тонзиллофарингит;
скарлатина;
рожа;
круглогодичная профилактика ревматизма.
- Инфекции, вызванные *S.pneumoniae*:
 - внебольничная пневмония;
менингит;
сепсис;
профилактика пневмококковых инфекций после спленэктомии.

Показания

Природные пенициллины

- Инфекции, вызванные другими стрептококками:
 - инфекционный эндокардит (в комбинации с гентамицином или стрептомицином);
- Менингококковые инфекции (менингит, менингококцемия).
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Клещевой боррелиоз Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- Газовая гангрена.

Показания

Природные пенициллины

- Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, они не применяются для лечения тяжелых инфекций.
- Показания к их использованию ограничиваются лечением тонзиллофарингита и сифилиса (кроме нейросифилиса), профилактикой рожи, скарлатины и ревматизма.
- Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожа).

Показания

Оксациллин

- Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Пневмония.
- Инфекционный эндокардит.
- Менингит.
- Сепсис.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

- Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных - при более тяжелых или рецидивирующих формах.
- Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.
- Инфекции ВДП и НДП: ОСО, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, пиелонефрит.
- Менингит, вызванный *H.influenzae* или *L.monocytogenes* (ампициллин).
- Эндокардит (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином).
- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез (ампициллин).
- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни (амоксициллин).
- Профилактика эндокардита.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

- Клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P.aeruginosa*.
- Показания для применения тикарциллина/клавуланата несколько шире и включают тяжелые, преимущественно нозокомиальные:
 - инфекции НДП
 - осложненные инфекции МВП;
 - интраабдоминальные инфекции;
 - инфекции органов малого таза;
 - инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
 - сепсис.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

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

Группа цефалоспоринов

- Цефалоспорины относятся к β -лактамам. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП.

Механизм действия

- Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий (см. «Группа пенициллинов»).

Цефалоспорины I поколения

- Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных
- Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения.
- Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.

Цефалоспорины II поколения

- Между двумя основными представителями этого поколения – цефуроксимом и цефаклором – существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp..
- Пневмококки проявляют ПР к цефалоспорином II поколения и пенициллину.
- Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp.
- Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. Цефуроксим и цефаклор разрушаются БЛРС.

Цефалоспорины III поколения

- Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp.,
- Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени - в отношении КНС.
- Энтерококки, MRSA, *L.monocytogenes*, *B.antracis* и *B.cereus* - устойчивы.
- Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*.
- Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей

Цефалоспорины IV поколения

- Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными b-лактамазами класса C. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:
- высокую активность в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных b-лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*;
- более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

- Единственным представителем этой группы β -лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого и расширенного спектров.

Фармакокинетика

- Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи.
- Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуетсся с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.
- Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.

Фармакокинетика

- Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардимальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон.
- Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Фармакокинетика

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

Нежелательные реакции

- **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.
- **Гематологические реакции:** положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.
- **ЦНС:** судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).
- **Печень:** повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз.
- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначают антибиотики, активные в отношении *C.difficile* ([метронидазол](#) или [ванкомицин](#)). Нельзя использовать лоперамид.
- **Местные реакции:** болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.
- **Другие:** кандидоз полости рта и влагалища.

Показания

Цефалоспорины I поколения

- Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.
- Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекций МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.
- Цефалексин:
- стрептококковый тонзиллофарингит (препарат второго ряда);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Цефалоспорины II поколения

- Цефутоксим:
- внебольничная пневмония, требующая госпитализации;
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- периоперационная профилактика в хирургии.
- Цефутоксим аксетил, цефаклор:
- инфекции ВДП и НДП (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.
- Цефутоксим и цефутоксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

Цефалоспорины III поколения

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

Цефалоспорины 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 нейтропеническая нейтропеническая лихорадка).
- Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМП других групп.

Цефалоспорины III поколения

- Цефиксим, цефтибутен
- Инфекции МВП: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.
- Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).
- Цефоперазон/сульбактам
- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
- интраабдоминальные и интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- сепсис.

Цефалоспорины IV поколения

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

Группа карбапенемов

- Карбапенемы (**имипенем** и **меропенем**) относятся к β -лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспори́нами, они более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных β -лактамаз, в том числе БЛРС, и обладают более широким спектром активности. Применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные, чаще как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Механизм действия

- Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β -лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный ПАЭ.

Спектр активности

- К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S.pneumoniae* (по активности в отношении АРП карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E.faecalis*.
- Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспорином III-IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам.
- Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C.difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов.
- Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко.

Фармакокинетика

- Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня в плазме крови. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.
- В связи с тем, что имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создается терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатин, который является селективным ингибитором дегидропептидазы I.
- При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

Нежелательные реакции

- **Аллергические реакции:** сыпь, крапивница, отек Квинке, лихорадка, бронхоспазм, анафилактический шок.
- **Местные реакции:** флебит, тромбофлебит.
- **ЖКТ:** глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит. Меры помощи: при появлении тошноты или рвоты следует уменьшить скорость введения; при развитии диареи - применять каолин- или аттапульгитсодержащие антидиарейные препараты; при подозрении на псевдомембранозный колит - отмена карбапенемов, восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости - назначение метронидазола или ванкомицина внутрь.
- **ЦНС:** головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги (как правило, только при использовании имипенема). Меры помощи: при развитии выраженного тремора или судорог необходимо уменьшить дозу имипенема или отменить его, в качестве противосудорожных препаратов следует использовать бензодиазепины (диазепам).
- **Другие:** гипотензия (чаще при быстром внутривенном введении).

Показания

- Тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой:
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- сепсис;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов (только имипенем);
- эндокардит (только имипенем).
- Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией.
- Менингит (только меропенем).

Лекарственные взаимодействия

- Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β -лактамами (пенициллинами, цефалоспорины или монобактамы) ввиду их антагонизма. Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Группа монобактамов

- Из монобактамов, или моноциклических β -лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - **азтреонам**. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

Механизм действия

- Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

Спектр активности

- Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β -лактамазами стафилококков, бактероидов и БЛРС.
- Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *P.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопеницилинам и цефалоспорином.
- Азтреонам не действует на ацинетобактер, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, грамположительные кокки и анаэробы.

Фармакокинетика

- Азтреонам применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко. Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизмененном виде. Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет 1,5-2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5-3,5 ч, при почечной недостаточности - до 6-8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови понижается на 25-60%.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- *Печень*: желтуха, гепатит.
- *ЦНС*: головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.
- *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при использовании других β -лактамов): сыпь, крапивница, анафилактический шок.
- *Местные реакции*: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

Показания

- Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями:
- инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- инфекции МВП;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- сепсис.
- Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с АМП, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол).

Группа макролидов

- Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

Механизм действия

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

Спектр активности

- Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (кроме MRSA).
- Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B.fragilis*).
- Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H.influenzae*, а кларитромицин - против *H.pylori* и атипичных микобактерий (*M.avium* и др.). Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T.gondii*, *Cryptosporidium* spp.).

Фармакокинетика

- Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

Фармакокинетика

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

Фармакокинетика

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

Нежелательные реакции

- Макролиды являются одной из самых безопасных групп АМП. НР в целом встречаются редко.
- *ЖКТ:* боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетическое действие, реже всего - спирамицин и джозамицин).
- *Печень:* транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина).
- *ЦНС:* головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина или кларитромицина).
- *Сердце:* удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).
- *Местные реакции:* флебит и тромбофлебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).
- *Аллергические реакции* (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

Показания

- Инфекции ВДП: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, ОСО у детей (азитромицин).
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (включая атипичную).
- Коклюш.
- Дифтерия (эритромицин в сочетании с антидифтерийной сывороткой).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема.
- Инфекции полости рта: периодонтит, периостит.
- Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин).
- Кампилобактерный гастроэнтерит (эритромицин).
- Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (кларитромицин в сочетании с амоксациллином, метронидазолом и антисекреторными препаратами).

Показания

- Токсоплазмоз (чаще спирамицин).
- Криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).
- Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных СПИДом (klaritromitsin, azitromitsin).
- Профилактическое применение:
- профилактика коклюша у людей, контактировавших с больными (эритромицин);
- санация носителей менингококка (спирамицин);
- круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин (эритромицин);
- профилактика эндокардита в стоматологии (азитромицин, кларитромицин);
- деконтаминация кишечника перед операцией на толстой кишке (эритромицин в сочетании с канамицином).

Лекарственные взаимодействия

- Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина/
- Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой.
- Антациды уменьшают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ.
- Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови.