

Доклад на тему:
Аминогликозиды.
Хинолоны.

Выполнил студент 6 курса
I мед. факультета, 5 десятка
Хорош Евгений Анатольевич

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- группа органических веществ, общим в химическом строении которых является наличие в молекуле *аминосахара, соединённого гликозидной связью с аминциклическим кольцом.*
- Аминогликозиды образуют необратимые ковалентные связи с белками 30S-субъединицы бактериальных рибосом и нарушают биосинтез белков в рибосомах, вызывая разрыв потока генетической информации в клетках.

Свойства аминогликозидов

1. Являются бактерицидными антибиотиками.
2. Оказывают бактерицидное действие независимо от фазы размножения микроорганизмов, в том числе и на микроорганизмы, находящиеся в фазе покоя.
3. Для действия необходимы аэробные условия.
4. Бактерицидная активность аминогликозидов также сильно зависит от pH среды: они значительно менее эффективны в кислой или нейтральной среде, чем в слабощелочной.
5. Белки и фрагменты ДНК тканевого детрита, образующегося при нагноении и разрушении тканей, также снижают эффективность аминогликозидов, поскольку они относятся к препаратам, сильно связывающимся с белками.
6. Аминогликозиды не проникают внутрь клеток животных организмов, поэтому не действуют на возбудителей, находящихся внутриклеточно.

Спект активности

- бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.) а также грамотрицательных палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.)
- Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме MRSA.
- Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*.
- Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки.
- Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Класификация

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
стрептомицин и канамицин неомицин	гентамицин тобрамицин нетилмицин сизомицин	амикацин	изепамицин

Фармакокинетика

- При приеме внутрь аминогликозиды *практически не всасываются*, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания инфузии.
- они распределяются *во внеклеточной жидкости* и способны создавать высокие концентрации *в органах с хорошим кровоснабжением*: печени, легких, почках.
- Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч

Побочные эффекты

- **Почки:** нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови.
- **Ототоксичность:** понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах.
- **Вестибулотоксичность:** нарушение координации движений, головокружение.
- **Нервно-мышечная блокада:** угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. (купируется в/в введением кальция хлорида)
- **Нервная система:** головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.
- **Аллергические реакции** (сыпь и др.) встречаются редко.

Дозирование

- У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения аминогликозидов: *традиционный*, когда их вводят 2-3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин - 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетилмицин - 2-3 раза), и *однократное введение всей суточной дозы*.
- Клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени.

Взаимодействие с другими препаратами

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

Хинолоны

- Хинолоны представляют собой группу синтетических антимикробных препаратов, оказывающих бактерицидное действие.
- Механизм действия хинолонов заключается в ингибировании бактериальных ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению репликации ДНК. Ингибирование ДНК-гиразы вызывает гибель бактерий.
- включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре: нефторированные хинолоны и фторхинолоны

Классификация хинолонов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Ломефлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Моксифлоксацин

Спектр активности

- Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp.
- Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Фармакокинетика

- Все хинолоны хорошо *всасываются в ЖКТ*. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно *ПОЧКАМИ* и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.
- *Хинолоны I поколения* не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.
- *Фторхинолоны*, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пемфлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).

Противопоказания

- ***Для всех хинолонов***

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

- ***Дополнительно для хинолонов I поколения***

1. Тяжелые нарушения функции печени и почек.
2. Тяжелый церебральный атеросклероз.

- ***Дополнительно для всех фторхинолонов***

1. Детский возраст.
2. Кормление грудью.

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении с **антацидами** и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся комплексов поэтому их нужно принимать не менее чем за 2 ч до или через 6 ч после приема этих препаратов.
- Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с **НПВС** и **метилксантинами**.
- Хинолоны проявляют антагонизм с производными **нитрофурана**, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.
- Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.