

Антимикробная терапия

Антимикробная химиотерапия – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы.

Современная антимикробная химиотерапия ведет начало с 1936 г. – времени появления в клинической практике первого сульфаниламидного препарата; спустя 5 лет был впервые применен в клинике антибиотик пенициллин. Антимикробная химиотерапия, в отличие от клинической фармакологии, объектом изучения которой является взаимодействие организма человека и лекарственного средства, рассматривает взаимодействие трех основных компонентов: микроорганизм – лекарственное средство – макроорганизм.

К микроорганизмам, вызывающим инфекционные заболевания у человека относятся бактерии, риккетсии, вирусы, грибы, простейшие. Большинство инфекционных заболеваний вызывается микроорганизмами, которые относятся к группе прокариотов и которые в отличие от клеток животных и растений не имеют ядра, ограниченного ядерной мембраной.

Бактериями являются одноклеточные микроорганизмы, лишенные хлорофилла и не способные к фотосинтезу, имеющие клеточную стенку и размножающиеся преимущественно путем деления клетки.

По форме выделяют три группы бактерий: сферические (кокки), цилиндрические (палочки), спиральные (спириллы).

По характеру жизнедеятельности и клеточного дыхания выделяют анаэробные (не используют кислород при дыхании) и аэробные бактерии, причем последние бывают облигатными (обязательными) и факультативными (в зависимости от условий внешней среды) аэробами.

По способности окрашиваться и удерживать краситель – кристаллический фиолетовый (окраска по Граму) выделяют грамположительные и грамотрицательные микробы.

Структура бактериальной клетки

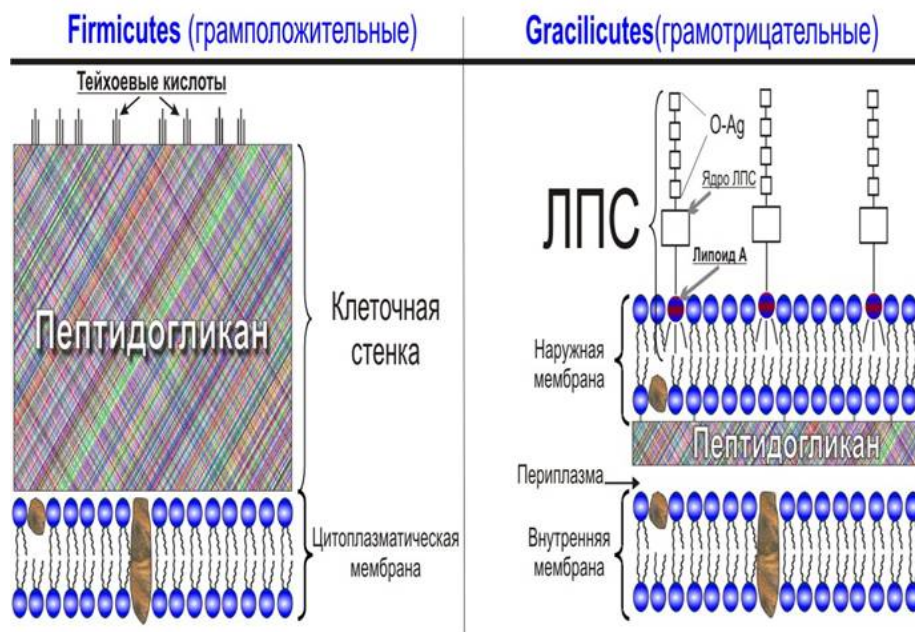
Бактериальная клетка состоит из клеточной стенки, цитоплазматической мембраны, цитоплазмы с включениями и нуклеотида. Дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, жгутики, реснички, плазмиды, споры и т.д.

Клеточная стенка – прочная, упругая, придает бактериям определенную форму, содержит высокое осмотическое давление в бактериальной клетке. Толщина клеточной стенки у грациликот 15-20 нм, у фирмикот – 50 нм (т.е. у фирмикот клеточная стенка в 2-4 раза толще).

В клеточной стенке **фирмикот** содержится небольшое количество полисахаридов, липидов, белков. Большая часть массы (40-90%) клеточной стенки этих микроорганизмов составляет пептидогликан (муреин, мукопептид), ковалентно связанный с тейхоевыми кислотами (от греч. *teichos* – стенка), молекулы которых представляют собой цепи из 8-50 остатков глицерола и рибитола, соединенных фосфатными мостиками.

Пептидогликан представлен параллельно расположенными молекулами гликана, состоящего из остатков N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмуравовой кислоты, соеди-

СТРОЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ СТРУКТУР



ненных гликозидной связью, типа β (1 $\rightarrow$ 4). Лизоцим, являясь ацетилмурамидазой, разрывает эти связи.

Гликановые молекулы соединены пептидной связью, поэтому этот полимер назван пептидогликан.

Элементы пептидогликана являются отличительными особенностями бактерий и отсутствуют у человека.

Способность фирмикут при окраске по Граму удерживать генциановый фиолетовый в комплексе с йодом (сине-фиолетовая окраска бактерий) связана со свойством многослойного пептидогликана взаимодействовать с красителем. Кроме того, последующая обработка спиртом вызывает сжатие пор в пептидогликане и задержку красителя в клеточной стенке.

В клеточной стенке **грациликот** пептидогликана содержится меньше (5-10%). В состав их клеточной стенки входит наружная мембрана, связывающаяся посредством липопротейна с подлежащим слоем пептидогликана.

Наружная мембрана представляет собой волнообразную трёхслойную структуру, сходную с внутренней мембраной, которую называют цитоплазматической. Основным компонентом этих мембран служит билипидный слой.

Наружная мембрана является ассиметричной мозаичной структурой, представленной липополисахаридами, фосфолипидами и белками.

С её внешней стороны расположен липополисахарид, состоящий из 3-х компонентов:

- Липид А;
- Стержневая часть или ядро;
- О-специфическая часть (образована повторяющимися олигосахаридными последовательностями).

ЛПС «заякорён» в наружной мембране липоидом А, обуславливающим токсичность ЛПС и отождествляемому с эндотоксином. О-антиген определяет серогруппу, серовар бактерии.

Спирохеты – подвижные микроорганизмы, характеризующиеся нитевидной, спиральной формой, клеточная стенка которых представлена цитоплазматической мембраной.

Актиномицеты – микроорганизмы, образующие мицелий и занимающие промежуточное положение между бактериями и грибами.

Риккетсии и хламидии – облигатно внутриклеточно паразитирующие микроорганизмы, не растущие на искусственных питательных средах и занимающие промежуточное положение между бактериями и вирусами.

Микоплазмы – микроорганизмы, не имеющие клеточной стенки, но в отличие от вирусов, растущие на искусственных питательных средах и способные паразитировать вне клеток макроорганизма.

К основным характеристикам микроорганизмов относятся патогенность, вирулентность, метаболическая активность, инвазивность.

1. Патогенность – способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание у человека. Выделяют патогенные бактерии например *Shigella dysenteriae* (дизентерия), *Neisseria gonorrhoeae* (гонорея), *Yersinia pestis* (чума), и условно-патогенные бактерии – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.
2. Вирулентность – степень патогенности.
3. Метаболическая активность – продуцирование бактериями биологически активных веществ, например экзотоксинов, ферментов, бета-лактамаз и др.
4. Инвазивность – способность микроорганизмов преодолевать защитные барьеры и диссеминировать в макроорганизме.

По степени чувствительности к антибактериальным препаратам бактерии разделяются на чувствительные, умеренно чувствительные и резистентные.

1. Чувствительные – рост возбудителей прекращается при терапевтических концентрациях лекарств в крови.
2. Умеренно чувствительные – для угнетения роста микроорганизмов требуются максимальные дозы лекарственного препарата.
3. Устойчивые (резистентные) – бактериостатический эффект может быть достигнут только *in vitro* при высоких концентрациях лекарственного препарата, являющихся токсичными для человека.

Резистентность бывает природной и приобретенной.

Природная резистентность – генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизма к антимикробному средству, например устойчивость вирусов к антибиотикам, грамотрицательных бактерий к бензилпенициллину или ванкомицину, микоплазм – к бета-лактамам антибиотикам.

Приобретенная резистентность возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов или в результате внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками. Выделяют два типа приобретенной резистентности – первичную и вторичную.

Первичная приобретенная резистентность бактерий имеет место до начала лечения антибиотиком, например устойчивость некоторых штаммов золотистого стафилококка или пневмококка к бензилпенициллину, гемофильной палочки – к ампициллину.

Вторичная приобретенная резистентность бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами, что, например, характерно для *Pseudomonas aeruginosa*.

Резистентность микроорганизмов имеет строго специфический характер в отношении отдельных антибактериальных препаратов или нескольких препаратов в пределах одной группы. Таким образом, к антибактериальным препаратам с близкой химической структурой или сходным механизмом действия может отмечаться полная или частичная перекрестная резистентность. Например, у штаммов золотистого стафилококка, устойчивого к оксациллину наблюдается полная перекрестная резистентность ко всем бета-лактамам антибиотикам, среди пенициллинустойчивых штаммов пневмококка наблюдается перекрестная резистентность к другим пенициллинам и цефалоспорином I–II поколений.

В настоящее время известно несколько механизмов приобретенной резистентности бактерий к антибактериальным средствам, среди которых наиболее важными являются:

1. изменение проницаемости клеточной стенки бактерий (модификация пориновых каналов) для антибактериальных препаратов;
2. модификация клеточных структур – мишеней действия антибиотиков (например, пенициллинсвязывающих белков, 50S-субъединицы рибосом);
3. продукция бактериями ферментов – бета-лактамаз, разрушающих бета-лактамное кольцо пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов;
4. активное выведение антибиотика (efflux) из бактериальной клетки.

Принципы антибактериальной терапии Эрлиха-Флеминга

- 1) Антибиотики — это этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний. В связи с тем, что традиционные микробиологические исследования требуют затрат времени (до 5 дней) в большинстве случаев терапию начинают эмпирически с учётом клинико-эпидемиологических данных.
- 2) Второй принцип применения антибиотиков — препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной) и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию (СТК) в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии.
- 3) Третий принцип применения антибиотиков — выбор антибиотика, его дозы и способа введения должны исключить или существенно уменьшить повреждающее действие препарата на макроорганизм.

К первому принципу

Все антибиотики по механизму действия и противомикробному эффекту делят на три группы:

I группа — *антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза*: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем и др.), монобактамы (азтреонам), ристомицин, фосфомицин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).

II группа — *антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны*: полимиксины, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.), аминогликозидные (канамицин, гентамицин, нетилмицин и др.) и гликопептидные средства.

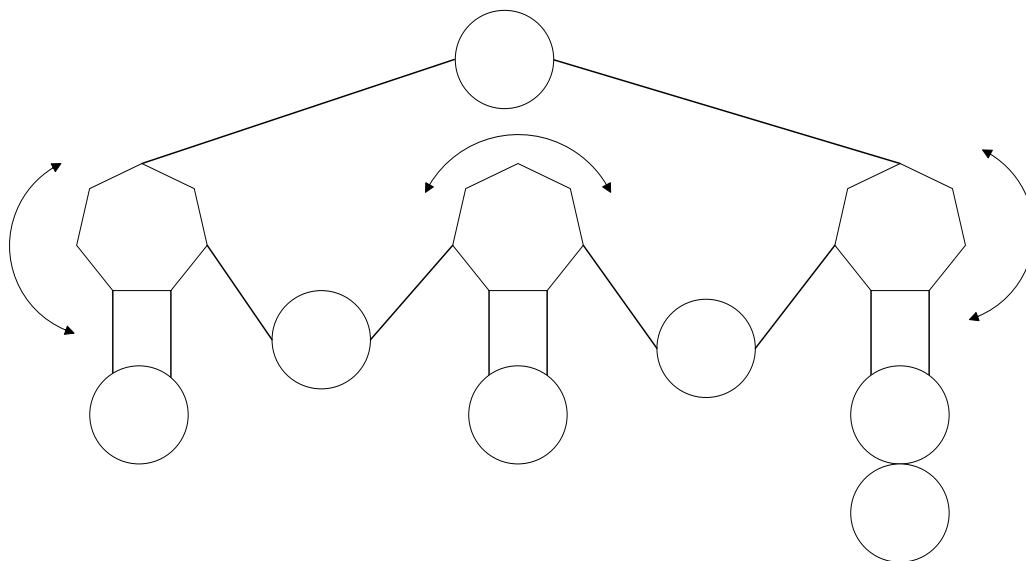
По фармакологическому эффекту антибиотики I и II группы бактерицидные.

III группа — *антибиотики, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот*: левомицетин, тетрациклины, линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), макролиды (эритромицин, роксит-

ромицин, азитромицин и др.), рифамицины, фузидин, гризеофульвин, аминогликозидные и гликопептидные средства.

По фармакологическому эффекту эти антибиотики бактериостатические.

При совместном назначении разных антибиотиков из I группы возникает синергизм по типу суммации ($1 + 1 = 2$). Препараты I группы можно комбинировать с препаратами II группы, при этом происходит потенцирование их эффектов ($1 + 1 = 3$), но нельзя с препаратами III группы, которые нарушают деление микробных клеток. Однако некоторые антибиотики из III группы оказывают бактерицидное действие на ряд микроорганизмов (так, эритромицин влияет на коринебактерии, бордетеллы, а левомицетин — на гемофильную палочку). В этом случае антибиотики из I группы целесообразно комбинировать с антибиотиками из III группы. Антибиотики II группы можно комбинировать друг с другом, с препаратами I и III групп. Однако все они высокотоксичны, поэтому часто происходит суммация не только желаемого эффекта, но и побочного. Антибиотики III группы можно комбинировать друг с другом, если они влияют на разные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов ($1 + 1 = 2$). В противном случае возникает индифференция ($1 + 1 = 1$) или антагонизм ($1 + 1 = 0,75$).



Ко второму принципу

Обеспечить среднюю терапевтическую концентрацию антибиотика в организме больного можно только при знании его фармакокинетики. Выбор оптимального пути введения препарата зависит от его биоусвояемости.

1. **Антибиотики с биоусвояемостью более 60%:** левомицетин, тетрациклины (миноциклин и доксициклин), энтеральные формы цефалоспоринов, аминопенициллины (амоксиксиклин, бакампициллин, пивампициллин), рифамицины, фузидин и другие. При возможности (больной может глотать, нет рвоты и других нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и т. д.) надо как можно раньше переходить на энтеральный путь введения этих препаратов. Высокая биоусвояемость обеспечивает близость доз энтерального и парентерального введения антибиотика; минимальную опасность появления нежелательных эффектов со стороны кишечника (диспепсические расстройства, дисбактериоз); положительный экономический эффект.
2. **Антибиотики с биоусвояемостью более 30%:** феноксиметилпенициллин, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины (пивамидиноциллин, бакамидиноциллин), аминопенициллины (ампициллин), карбоксипенициллины (карфециллин, кариндациллин), макролиды, тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин, метациклин), линкозамиды и другие. Эти препараты не создают высоких концентраций в тканях и жидкостях макроорганизма, поэтому их лучше использовать при очень высокой чувствительности к ним инфекционного агента; при нетяжелой форме заболевания (низкая степень инфицирования); при локализации очагов инфекции в легкодоступных местах, **группа** защищенных гистогематическими барьерами. В противном случае эти препараты надо комбинировать с другими антибиотиками.
3. **Антибиотики с биоусвояемостью меньше 30%:** аминогликозидные **группа** и гликопептидные препараты, полимиксины, полиены (нистатин, **группа** деворин), уреидопенициллины, карбапен-

мы, монобактамы, инъекционные формы цефалоспоринов и многие другие. При приеме этих препаратов внутрь можно рассчитывать только на их местный эффект. Для получения резорбтивного эффекта большинство из них применяют только парентерально.

К третьему принципу

Учитывая опасность прямого токсического действия антибиотиков на ткани и органы, все препараты делят на три группы:

I — антибиотики широкого дозирования — пенициллины (кроме карбокси- и уреидопенициллинов).

II — антибиотики ограниченного дозирования — цефалоспорины, фосфомицин, макролиды, карбапенемы, монобактамы.

III — антибиотики строгого дозирования — аминогликозиды, полимиксины, левомецетин, тетрациклины, ристомицин, полиеновые антибиотики, гликопептиды, линкозамины, гризеофульвин.

При наличии клинических показаний средняя терапевтическая концентрация препаратов первой группы может быть увеличена в 5—10 (и даже 20) раз, второй — в 3—4 раза и третьей — максимально в 1,5 раза.

Возможные ошибки и причины неудач при проведении антибиотикотерапии

- 1) Необоснованное назначение антибиотика (вирусная инфекция; выделенный микроб не служит причиной болезни; лекарственная устойчивость (первичная или вторичная) микроорганизма; изменение микробного спектра заболевания в процессе лечения; боязнь врача инфекционной патологии и назначение антибиотика «на всякий случай»; стремление врача сделать для больного что-нибудь «позитивное», часто под влиянием самого больного или его родителей).
- 2) Применение бактериостатических антибиотиков при тяжелых инфекциях, у ослабленных больных.
- 3) Увлечение антибиотиками широкого спектра действия (чаще возникают нежелательные эффекты, выше опасность оппортунистических инфекций и возникновения вторичной резистентности, большая стоимость лечения).
- 4) Поздно начатое лечение, использование низких доз, несоблюдение кратности введения (интервалы между дозами слишком велики), преждевременное прерывание курса.
- 5) Неправильно выбранный путь введения, незнание других фармакокинетических параметров (опасность кумуляции и реализация нежелательных эффектов).
- 6) Неправильная комбинация нескольких антибиотиков.
- 7) Несовместимость (фармакодинамическая, фармакокинетическая и физико-химическая) антибиотика с другими лекарственными средствами, одновременно с ним назначаемыми.
- 8) Снижение защитных сил макроорганизма (применение иммунодепрессантов — глюкокортикоидов, цитостатиков; сопутствующие заболевания — лейкоз, диабет, муковисцидоз, гипогаммаглобулинемия).
- 9) Присутствие в организме больного субстанции, препятствующей действию антибиотика (гной, очаг некроза) или наличие анатомических нарушений (ателектаз, абсцесс, изгибы, аневризмы, опухоли, камни) и инородных тел (катетеры, клапаны, протезы).

Основные группы антимикробных препаратов



Классификация антибиотиков

Бактериостатические препараты

I. Антибиотики группы макролидов/азалидов, кетолидов

1) Макролиды

а) 14-членные макролиды:

- ☒ Эритромицин;
- ☒ Диритромицин;
- ☒ Олеандомицин;
- ☒ Рокситромицин (рулид);

б) 15-членные макролиды (азалиды):

- ☒ Азитромицин (сумамед, азивок, хемомицин);

с) 16-членные макролиды:

- ☒ Джосамицин;
- ☒ Мидекамицин (макропен);
- ☒ Спирамицин (ровамицин);

2) Кетолиды

- ☒ Телитромицин

II. Антибиотики группы тетрациклина

1) Естественные (природные):

- ☒ Окситетрациклин;
- ☒ Тетрациклин;

2) Полусинтетические тетрациклины:

- ☒ Доксидиклин;
- ☒ Метациклин;
- ☒ Миноциклин;

III. Антибиотики группы линкозамидов

- ☒ Клиндамицин;
- ☒ Линкомицин;

IV. Антибиотики группы хлорамфеникола

- ☒ Хлорамфеникол (левомицетин);
- ☒ Синтомицин;

V. Антибиотики группы фузидина

- ☒ Фузидат;
- ☒ Фузидин;
- ☒ Фузидин-натрий.

Бактерицидные антибиотики

β-лактамы антибиотики

I. Антибиотики группы пенициллина

1) Естественные (природные) пенициллины:

- ☒ Бензилпенициллина натриевая соль (пенициллин G);
- ☒ Феноксиметилпенициллин (пенициллин V);
- ☒ Бензатинпенициллин (ретарпен, экстенциллин);
- ☒ Прокаинпенициллин (новокаиновая соль пенициллина G);

2) Аминопенициллины (полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой):

- ☒ Амоксициллин (флемоксин солютаб, хиконцил);
- ☒ Ампициллин;
- ☒ Бакампициллин;

3) Полусинтетические пенициллины с антипсевдомонадной /антисинегнойной/ активностью:

а) Карбоксипенициллины:

- ☒ Карбенициллин;
- ☒ Карфециллин;

- ☒ Тикарциллин;
- б) Уреидопенициллины:
 - ☒ Азлоциллин;
 - ☒ Мезлоциллин;
 - ☒ Пиперациллин;
- 4) Полусинтетические пенициллины с антистафилококковой активностью (резистентные к пенициллиназе) – изоксазолпенициллины:
 - ☒ Клоксациллин;
 - ☒ Оксациллин;
 - ☒ Флуклоксациллин;
- 5) Комбинированные препараты, содержащие в своем составе ингибиторы β -лактамаз:
 - ☒ Амоксициллин + клавулановая кислота (аугментин, ко-амоксиклав, медоклав, панклав, амоклан);
 - ☒ Ампициллин + сульбактам (уназин, сультасин);
 - ☒ Тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин);
 - ☒ Пиперациллин + тазобактам (тазоцин);

II. Антибиотики группы цефалоспоринов

1) Цефалоспорины I поколения

а) Кислотоустойчивые цефалоспорины (применяются per os):

- ☒ Цефадроксил;
- ☒ Цефалексин;
- ☒ Цефрадин;

б) Кислотонеустойчивые цефалоспорины:

- ☒ Цефазолин (кефзол, рефлин);
- ☒ Цефалоридин;
- ☒ Цефалотин;

2) Цефалоспорины II поколения

а) Кислотоустойчивые цефалоспорины (применяются per os):

- ☒ Цефуроксим-аксетил (зиннат);
- ☒ Цефаклор (цефклор);

б) Кислотонеустойчивые цефалоспорины:

- ☒ Цефуроксим (зинацеф, кетоцеф, суперо);
- ☒ Цефмандол (мандол, цефат);
- ☒ Цефокситин;
- ☒ Цефотетан;

3) Цефалоспорины III поколения

а) Кислотоустойчивые цефалоспорины (применяются per os):

- ☒ Цефиксим (супракс);
- ☒ Цефтибутен;

б) Кислотонеустойчивые цефалоспорины:

- ☒ Цефодизим (фортум);
- ☒ Цефоперазон (цефобид, медоцеф);
- ☒ Цефотаксим (клафоран, цефосин);
- ☒ Цефтриаксон (роцефин, лонгоцеф, лендацин);

4) Цефалоспорины IV поколения (применяются только парентерально)

- ☒ Цефпиром (кейтен);
- ☒ Цефепим (максипим);

5) Комбинированные препараты, содержащие в своем составе ингибитор β -лактамаз

- ☒ Цефоперазон + сульбактам (сульперазон);

III. Антибиотики группы карбапенемов

1) Карбапенемы I поколения:

- ☒ Имипенем, тиенам (имипенем + циластин натрия);

2) Карбапенемы II поколения:

- ☒ Меронем;

IV. Антибиотики группы монобактамов

- ☒ Азтреонам;

Антибиотики, не содержащие β -лактамного кольца

V. Антибиотики группы гликопептидов

- ☒ Ванкомицин (эдицин);
- ☒ Тейкопланин;

VI. Оксазолидинолы

- ☒ Линезолид (зивокс)

VII. Другие антибиотики

- ☒ Ристомидин;
- ☒ Фосфомицин;

Антибиотики, нарушающие структуру цитоплазматической мембраны

VIII. Антибиотики группы полимиксина

- ☒ Полимиксин В;
- ☒ Полимиксин Е;
- ☒ Полимиксин М;

Антибиотики – ингибиторы синтеза РНК и белка в микробной клетке

IX. Антибиотики группы аминогликозидов

1) Аминогликозиды I поколения:

- ☒ Канамицин;
- ☒ Мономицин;
- ☒ Неомицин;
- ☒ Стрептомицин;

2) Аминогликозиды II поколения:

- ☒ Гентамицин;

3) Аминогликозиды III поколения:

- ☒ Амикацин (селемицин, амикозит);
- ☒ Сизомицин;
- ☒ Тобрамицин;
- ☒ Нетилмицин;

4) Аминогликозиды IV поколения:

- ☒ Изепамицин (исепацин);

X. Антибиотики группы ансамицина

- ☒ Рифампицин;
- ☒ Рифамицин;
- ☒ Рифаксимин;

Классификация синтетических противомикробных лекарственных средств

Сульфаниламиды

1) Сульфаниламиды короткого действия:

- ☒ Норсульфазол;
- ☒ Стрептоцид;
- ☒ Сульфадимезин;

2) Сульфаниламиды средней продолжительности действия:

- ☒ Сульфометоксазол;
- ☒ Сульфазин;

3) Сульфаниламиды длительного действия:

- ☒ Сульфадиметоксин;
- ☒ Сульфапиридазин;

4) Сульфаниламиды сверхдлительного действия:

- ☒ Сульфардоксин;
- ☒ Сульфален;

5) Сульфаниламиды для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта (сульфаниламиды местного действия):

- ☒ Сульгин;

☒ Фталазол;

6) Комбинированные препараты, содержащие в своём составе триметоприм:

☒ Сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол, бисептол);

☒ Сульфамонометоксин + триметоприм (сульфатон);

Хинолоны /ингибиторы ДНК-гиразы/

1) Хинолоны I поколения /оказывают преимущественно бактерицидное действие/

☒ Оксолиниевая кислота;

☒ Налидиксовая кислота;

☒ Пиромидиевая кислота;

2) Хинолоны II поколения или 8-окси-хинолоны /оказывают преимущественно бактериостатическое действие/

☒ Нитроксилин;

☒ Энтероседив;

3) Хинолоны III поколения или фторхинолоны /оказывают бактерицидное действие/

а) «Ранние» фторхинолоны (I поколение):

☒ Ломефлоксацин (максаквин, ксенаквин);

☒ Норфлоксацин (нолицин, норилет, нормакс, гираблок, негафлекс);

☒ Офлоксацин (офло, таривид, тарицин);

☒ Пефлоксацин (абактал, перти, пелокс-400);

☒ Ципрофлоксацин (ципробай, ципролет, ципрокс);

б) «Респираторные», «новые» фторхинолоны (II поколение):

☒ Гатифлоксацин;

☒ Левофлоксацин (таваник);

☒ Моксифлоксацин (авелокс);

☒ Спарфлоксацин (спарфло);

Синтетические противомикробные средства, нарушающие синтез ДНК микроорганизмов

1) Производные нитрофуранов /преимущественно бактериостатические/

☒ Фурацилин;

☒ Фуразолидон;

☒ Фурадонин;

2) Производные нитроимидазола /преимущественно бактерицидные/

☒ Метронидазол (трихопол, клион, флагил, метрогил);

☒ Орнидазол;

☒ Тинидазол (фазижин, тиниба);

Пенициллины

В настоящее время известно шесть групп пенициллинов:

- естественные пенициллины;
- изоксазолпенициллины;
- амидинопенициллины;
- аминопенициллины;
- карбоксипенициллины;
- уреидопенициллины.

У всех пенициллинов принципиально одинаковая **фармакодинамика**. Они нарушают образование микробной стенки во время митоза, так как являются конкурентными ингибиторами транспептидаз, ферментов, катализирующих образование межпептидных мостиков клеточной стенки. Кроме того, они могут нарушать синтез адгезинов — белков, покрывающих микроб как волоски и обеспечивающих его связывание с клетками макроорганизма. Только таким образом фиксированная микробная клетка способна к размножению. Фармакологический эффект — бактерицидный. Различия между названными группами пенициллинов главным образом связаны с особенностями их спектра действия и фармакокинетики.

Беталактамовый фрагмент антибиотиков служит структурным аналогом аланилаланила, компонента мурановой кислоты, образующей перекрёстные связи с пептидными цепями в пептидогликановом слое. Нарушение синтеза клеточных оболочек приводит к неспособности клетки противостоять осмотическому градиенту между клеткой и окружающей средой, поэтому микробная клетка набухает и разрывается.



Естественные пенициллины

Естественные пенициллины — это **узкоспектральные антибиотики**. Они влияют на грамположительные бактерии и кокки. Следует отметить очень высокую чувствительность микроорганизмов к естественным пенициллинам, которая значительно больше, чем к другим группам пенициллинов.

Бензилпенициллина натриевая соль выпускается во флаконах по 500 000 ЕД, 1 000 000 ЕД. Суточная доза 6 000 000 ЕД. Максимальная суточная доза 40 000 000 ЕД и более. Препарат вводится внутримышечно, внутривенно и эндOLUMBально.

Длительные формы (пенициллины с пролонгированным действием) — бензатинбензилпенициллин (ретарпен, экстенциллин) применяются по 2 400 000 ЕД 1 раз в 3-4 недели.

Кислотоустойчивые формы (феноксиметилпенициллин) в настоящее время практически не используются.

Изоксазолпенициллины

Изоксазолпенициллины (оксациллин, клоксациллин, метициллин). Получены путём добавления к 6-аминопенициллановой кислоте ацильной боковой цепи. Наличие боковой ацильной цепи защищает β-лактамное кольцо антибиотика от действия пенициллиназы бактерий. Их спектр действия похож на спектр естественных пенициллинов, но наибольшая активность этих препаратов проявляется во влиянии на стафилококки, вырабатывающие бета-лактамазу.

Это так называемые антистафилококковые пенициллины. Главные **фармакокинетические отличия** изоксазолпенициллинов от бензилпенициллина следующие:

- изоксазолпенициллины можно вводить как парентерально (в/м, в/в), так и внутрь за 1—1,5 ч до еды (соблюдение правила приема препарата по отношению к приему пищи обязательно, так как у этих антибиотиков низкая устойчивость к кислоте; по этой причине их биодоступность колеблется от 30 до 50%);
- у этих препаратов большая способность связываться с белками плазмы крови; она составляет более 90%; — экскреция осуществляется главным образом (особенно оксациллина) печенью; поэтому при почечной недостаточности их применение не требует коррекции режима дозирования.

Амидинопенициллины

Амидинопенициллины (амдиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин). Эти антибиотики тоже узкоспектральные, но их спектр действия направлен на грамотрицательные энтеробактерии. С целью увеличения спектра действия амидинопенициллины можно комбинировать с изоксазолпенициллинами, естественными пенициллинами и другими антибиотиками.

Аминопенициллины

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, талампициллин, бакампициллин /пенглаб, спектробид/, пивампициллин). Это — широкоспектральные антибиотики. Их спектр действия перекрывает спектр всех вышеперечисленных групп узкоспектральных пенициллинов, они дополнительно влияют на листерии, энтерококки, гемофильные палочки, бордетеллы, геликобактер пилори и актиномицеты. К аминопенициллинам более чувствительны грамположительные бактерии. Однако следует отметить, что аминопенициллины не влияют на стафилококки, вырабатывающие бета-лактамазу. Другими словами, они не решают проблему госпитальной инфекции, где стафилококк, продуцирующий бета-лактамазу, играет важную роль.

Поэтому были созданы комбинированные препараты содержащие аминопенициллины и ингибиторы β -лактамаз.

Наиболее существенные отличия фармакокинетических параметров аминопенициллинов от бензилпенициллина:

1. Внутрь можно назначать все препараты данной группы. Однако ампициллин необходимо принимать за 1—1,5 ч до еды, его биоусвояемость около 40%; амоксициллин принимают независимо от приема пищи; его биоусвояемость 70—80%. Лекарственная форма амоксициллина в виде флемоксина солютаба имеет биоусвояемость более 90%. Такая высокая биоусвояемость в несколько раз уменьшает нагрузку на флору желудочно-кишечного тракта, что уменьшает опасность возникновения дисбактериоза. Кроме того, до минимума сокращается время контакта препарата со слизистой оболочкой кишечника, следовательно реже появляются диспепсические расстройства. Наконец, доза препарата, принятая внутрь, равна дозе этого же препарата, введенного парентерально. Таблетку модифицированного амоксициллина — флемоксина солютаба можно ломать, разжевывать и растворять, что облегчает проглатывание препарата, а следовательно, соблюдение режима приема.
2. 80% аминопенициллинов в крови остаются в свободной форме, препараты лучше проникают во многие ткани и жидкости. При менингите концентрация препаратов в спинно-мозговой жидкости может составлять 70—95% от их концентрации в плазме крови.
3. Кратность назначения комбинированных препаратов — 2—3 раза в сутки.

Карбоксипенициллины

Карбоксипенициллины (карбенициллин, карфециллин, кариндациллин, тикарциллин). Это так называемые антисинегнойные антибиотики, так как эти микробы наиболее к ним чувствительны. Кроме того, влияют на индолположительный протей. Хотя их спектр действия больше, чем у предыдущих групп, в спектр влияния карбоксипенициллинов стафилококки не попадают. Поэтому в некоторых случаях их необходимо сочетать с изоксазолпенициллинами; создан и специальный комбинированный препарат — тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота).

Уреидопенициллины

Уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин) — антисинегнойные антибиотики. Их спектр действия совпадает с карбоксипенициллинами. Самый активный препарат из данной группы — пиперациллин. Комбинированный препарат — тазоцин (пиперациллин + тазабактам, последний является ингибитором бета-лактамаз).

Фармакокинетические особенности:

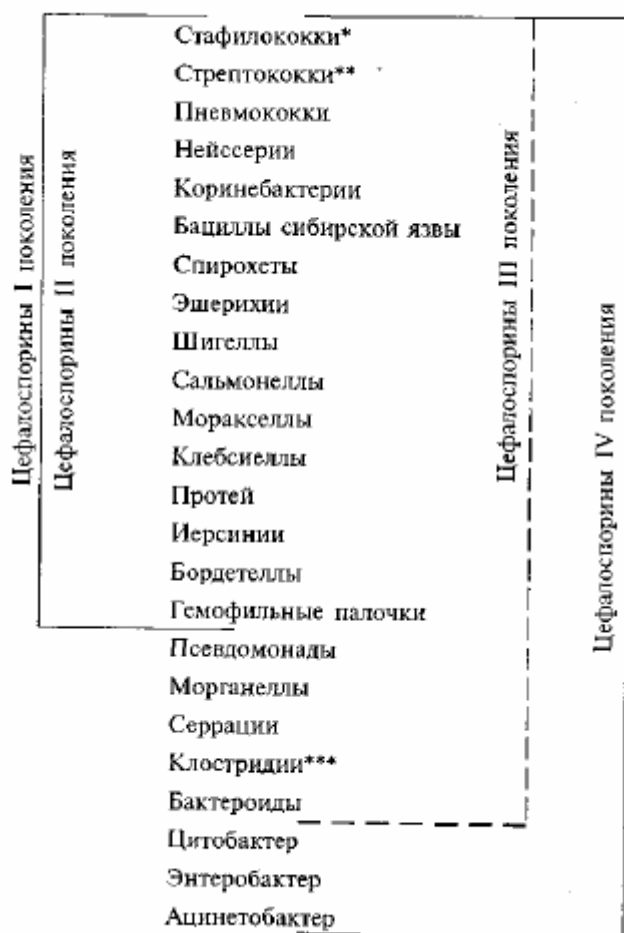
- все препараты можно вводить только парентерально (внутримышечно и внутривенно);
- пиперациллин связан с белками плазмы крови лишь на 16%;
- в экскреции препаратов принимают участие не только почки, но и печень;
- кратность назначения — 3 раза в сутки;
- быстро развивается вторичная резистентность микробов.

Цефалоспорины

Препараты группы пенициллинов имеют в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту.

Различают четыре поколения (генерации) цефалоспоринов. В основу их деления положен не хронологический критерий, а главным образом особенности спектра действия и фармакокинетики.

В то же время все цефалоспорины характеризуются устойчивостью в разной степени к бета-лактамазам стафилококков, поэтому они подавляют большинство резистентных к пеницилинам штаммов этих микроорганизмов. Для всех цефалоспоринов существует опасность возникновения перекрестной аллергии с другими бета-лактамными антибиотиками (пеницилинами, карбапенемами, монобактамами). Наконец, у всех цефалоспоринов *одна и та же фармакодинамика*. Они, подобно пеницилинам, нарушают синтез микробной стенки в момент митоза. Фармакологический эффект — бактерицидный. Цефалоспорины — широкоспектральные антибиотики. Вторичная резистентность микроорганизмов ко всем цефалоспорином развивается медленно. Разные поколения цефалоспоринов существенно отличаются друг от друга.



Цефалоспорины I поколения

1. Для парентерального введения — цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол), цефепирин, цефацирил (цефалоспор).

2. Для приема внутрь — цефалексин (кефлекс, оспексин, цепорекс), цефадроксил (ультрацеф, дурацеф), цефрадин (велоцеф). Последний препарат можно вводить и парентерально.

Наибольшая чувствительность к цефалоспорином I поколения у грамположительных бактерий и кокков (кроме энтерококков и метициллинрезистентных стафилококков), значительно меньше — у грамотрицательных бактерий. Для повышения эффективности и расширения спектра эти антибиотики можно комбинировать с амидинопеницилинами, монобактамами, аминогликозидами и другими.

Цефалоспорины II поколения

1. Для парентерального введения — цефуроксим (кетоцеф), цефамандол (мандол, лекацеф), цефокситин, цефотетан (цетофан), цефотиам (галоспор), цефоницид (моноцид), цефоранид (прецеф), цефметазол, цефатидин, цефалоглицин, цефатризин.
2. Для приема внутрь — цефуроксим (зиннат), цефаклор (цефлор, верцеф, альфацет), цефпрозил.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения совпадает со спектром действия цефалоспоринов I поколения, но противомикробная активность к грамотрицательной флоре наиболее выражена у цефалоспоринов II поколения, при этом они устойчивы к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Кроме того, у цефокситина и цефотетана обнаружена активность к бактероидам; у цефамандола — к метициллинрезистентным стафилококкам. Для расширения спектра действия и повышения эффективности применения эти антибиотики можно комбинировать с изоксазолпеницилинами, аминогликозидами и другими.

Цефалоспорины III поколения

- 1) Для парентерального введения — цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум, кефадим, тазидим, тизацеф), цефтриаксон (роцефин, лонгацеф), цефоперазон (цефобид), цефтизоксим (эпоцелин, цефизокс), моксалактам (моксам, ламоксеф), цефменоксим (цефмакс), цефсулодин (цефомонид), цефодизим, латамоксеф.
- 2) Для приема внутрь — цефиксим (цефспан), цефетамет пивоксил, цефподоксим проксетил, цефтибутен (цедекс).

Спектр действия цефалоспоринов III поколения шире, чем у I и II поколений. Он еще более выражен, по сравнению с цефалоспориновыми II поколения, смещен в сторону грамотрицательной флоры. Цефалоспорины III поколения тоже устойчивы к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Следует отметить умеренную активность большинства антибиотиков этой группы к псевдомонадам, серрациям и анаэробам. Исключение составляют следующие препараты: у псевдомонад высокая чувствительность к цефтазидиму и цефоперазону; у анаэробов — к латамоксефу, цефотаксиму и цефтриаксону.

Для расширения спектра действия и повышения эффективности применения цефалоспоринов III поколения их можно комбинировать с естественными пенициллинами, изоксазолпенициллинами (для увеличения влияния на грамположительные бактерии, кокки и клостридии), аминопенициллинами (для расширения спектра за счет влияния на энтерококки, листерии), карбокси- и уреидопенициллинами, аминогликозидами (для увеличения влияния на псевдомонады, серрации, анаэробы), синтетическим противоинфекционным препаратом — метронидазолом (для увеличения влияния на анаэробов) и др.

Цефалоспорины IV поколения

Цефалоспорины IV поколения: цефпиром (кейтен), цефепим, цефклидин, цефквином, цефзопран, цефозелиз.

Все препараты вводят только (!) парентерально (в/м и в/в). Спектр действия цефалоспоринов IV поколения очень широкий. Он шире, чем у препаратов I, II, III поколений. Причем они одинаково высоко активны относительно и грамотрицательной и грамположительной флоры. Цефалоспорины IV поколения влияют на мультирезистентные микроорганизмы, устойчивые к действию бета-лактамаз расширенного спектра. Это связано со способностью препаратов легко проникать через клеточную мембрану, за счет высокого сродства к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) и создавать высокие концентрации в периплазматическом пространстве. Однако из зоны влияния этих препаратов выпадают бактериоиды, поэтому для расширения спектра действия их можно комбинировать с карбокси- и уреидопенициллинами, метронидазолом и др. Для усиления влияния на псевдомонады их комбинируют с аминогликозидами, карбокси- и уреидопенициллинами.

Карбапенемы

Известно два поколения карбапенемов.

К I поколению относят: имипенем, тиамам, примаксин; ко II поколению — меропенем (меронем).

Тиамам и примаксин представляют комбинацию имипенема и циластатина в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, фермента, разрушающего имипенем в почках. Меропенем названным энзимом не разрушается.

Фармакодинамика. Карбапенемы являются бета-лактамными антибиотиками, нарушающими синтез микробной стенки в момент митоза. При этом их механизм действия имеет целый ряд важных особенностей. Они значительно лучше и быстрее, чем другие бета-лактамные препараты, проникают в микробную клетку. Карбапенемы используют для этого не только F-пориновые трансмембранные белки (как и многие другие антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, тетрациклины, левомицетин), но и специальные D₂-белки, так как их молекулы значительно меньше. Кроме того, у них очень высокое сродство к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ), которых обнаружено уже 8 типов. Они могут связываться и с таким труднодоступным белком, как ПСБ-2, синтезируемый определенными штаммами микроорганизмов (например, энтерококков, пневмококков и др.), устойчивыми ко многим антибиотикам. Названные особенности в механизме действия карбапенемов во многом объясняют их широкий спектр действия (см. дальше).

Фармакологический эффект — бактерицидный. Необходимо отметить, что у карбапенемов есть выраженный постантибиотический эффект, длящийся 7–10 ч. В это время микроорганизмы, оставшиеся в живых, не способны к делению, а макроорганизм мобилизует свои защитные силы, завершающие борьбу с инфекцией. В отличие от других бета-лактамов антибиотиков, только у карбапенемов постантибиотический эффект направлен как против грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Еще одна особенность действия карбапенемов — способность подавлять выработку и освобождение эндотоксинов грамотрицательной флорой, что предотвращает возникновение серьезных гемодинамических нарушений.

Спектр действия — ультраширокий, самый большой среди всех противoinфекционных препаратов. Карбапенемы влияют на грамположительные микроорганизмы (аэробы и анаэробы), включая энтерококки, листерии и *Cl. Difficile*, хотя чувствительность последних к этим антибиотикам низкая (МПК > 8 мкг/мл). В спектре действия оказываются грамотрицательные микроорганизмы (аэробы и анаэробы), включая серрации, псевдомонады, цитобактер, ацинетобактер и энтеробактер. Другими словами, спектр антибактериального действия карбапенемов способен охватить такой перечень микроорганизмов, для элиминации которых обычно применяют четыре антибактериальных препарата, например — цефалоспорины III поколения, аминогликозид, метронидазол и ампициллин. Меропенем менее активен (в 2–4 раза), чем тиенам и примаксин в отношении стафилококков (золотистого, эпидермального, сапрофитного, коагулазонегативных), но более активен (в 2–8 раз) относительно грамотрицательных энтеробактерий и псевдомонад. Однако следует назвать микроорганизмы, у которых есть *первичная (природная, конститутивная) резистентность к карбапенемам*: хламидии, микоплазмы, коринебактерии, микобактерии туберкулеза и лепры, флавобактерии, особый штамм энтерококка (*Enterococcus faecium*), разновидности псевдомонад (*Ps. ceracia* и *Xanthomonas maltophilia*), метициллинрезистентные стафилококки и грибки.

Нежелательные эффекты. У карбапенемов большая широта терапевтического действия, это малотоксичные препараты.

- 1) При внутримышечном введении — боль в месте инъекции; при внутривенном — уплотнение вен, тромбофлебит.
- 2) *Аллергические реакции*: сыпь, эозинофилия. Следует отметить, что перекрестная аллергическая реакция с другими бета-лактамами антибиотиками возникает крайне редко.
- 3) *Суперинфекция* (кандидоз).
- 4) У 1% больных моча окрашивается в красный цвет.
- 5) *Нефротоксичность* (чаще при использовании имипенема).
- 6) При внутривенном введении тиенама или примаксина, но не меропенема, у больных с нарушенной функцией почек и заболеванием ЦНС (менингитом, черепно-мозговой травмой, инсультом, эпилепсией) могут появиться слабость, гипертенус мышц, парестезии, энцефалопатия, судороги.

Другие осложнения описаны как единичные случаи: гипотония; повышение активности печеночных энзимов и уровня билирубина в сыворотке крови; псевдомембранозный (или геморрагический) колит; агранулоцитоз, генерализованная панцитопения.

Показания к применению. Карбапенемы — это резервные антибиотики, препараты для эмпирической терапии тяжелых инфекционных заболеваний у больных, получавших другие противoinфекционные средства.

Монобактамы

В настоящее время вся группа представлена одним синтетическим бета-лактамом антибиотиком — азтреонамом (азактамом).

Фармакодинамика. Азтреонам нарушает синтез микробной стенки во время митоза. Фармакологический эффект бактерицидный. Препарат активен в широком интервале значений pH.

Спектр действия — узкий, препарат влияет на грамотрицательные бактерии: гемофильные палочки, нейссерии, моракселлы, морганеллы, протей, провиденции, клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, серрации, иерсинии, псевдомонады.

Вторичная резистентность микроорганизмов развивается медленно, возникает редко. Описаны случаи перекрестной резистентности с цефалоспоринами.

Фармакокинетика. Азтреонам вводят внутримышечно и внутривенно. Биосвояемость из мышцы — почти 100%. Связывание препарата с белками плазмы крови 60%. Азтреонам хорошо проникает в ткани и органы.

Показания к применению. Азтреонам может быть альтернативой аминогликозидным антибиотикам, так как его токсичность значительно меньше. Его применяют чаще в комбинации с другими антибиотиками при сепсисе, перитоните, тяжелой инфекции мочевыводящей системы, инфекции мягких тканей и кожи, бронхолегочной инфекции, иногда при менингите.

Макролиды

Макролидные антибиотики, относятся к ингибиторам белкового синтеза в клетках микроорганизма. Механизм действия макролидов связан со взаимодействием с 23S РНК компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S (или 30S для некоторых микроорганизмов) субъединицы мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Данное связывание является необратимым ковалентным и, по всей видимости, комплиментарным, что обеспечивает видовую и штаммовую специфичность действия макролидов. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслокации и траспептидации, вследствие этого нарушается нормальный процесс синтеза белка. Механизм действия макролидов обуславливает их активность в отношении большинства клинических штаммов “атипичных” возбудителей и избирательную токсичность для микроорганизмов (поскольку в макроорганизме 50S рибосомные субъединицы отсутствуют). Аналогичный механизм действия характерен для хлорамфеникола, линкозамидов, стрептограминов, поэтому при их совместном назначении суммарный эффект ослабляется.

Можно предположить, что рибосомы, с которыми взаимодействуют макролиды отвечают за синтез белка, необходимого для деления клеток, т.к. остановки пластических процессов или их заметного нарушения в бактериальных клетках под действием макролидов не происходит. Однако при действии макролидов на растущую популяцию микроорганизмов происходит прекращение процесса деления бактериальных клеток. Именно поэтому необходима относительно длительная терапия макролидами: при этом бактериальные клетки вначале теряют способность к делению, а потом погибают “от старости”. При этом преждевременное прекращение терапии макролидами может привести к рецидивам заболевания и развитию бактериальной резистентности к макролидам.

Макролиды относятся к бактериостатическим препаратам, т.е. ингибируют процесс деления бактериальных клеток, поэтому препараты данной группы эффективны только против быстрорастущих микроорганизмов. Следовательно, использование макролидов может быть эффективным только при лечении острых, а не хронических, затяжных или вялотекущих бактериальных инфекций. Однако, в последнее время появились новые данные, свидетельствующие о том, что если плотность обсеменения бактериальными агентами относительно невелика, то макролиды второй генерации могут проявлять бактерицидные свойства и быть эффективными даже против нерастущих штаммов микроорганизмов.

Таким образом, макролиды:

- · относятся к ингибиторам белкового синтеза;
- · взаимодействуют с 23S РНК компонентом рибосом бактериальной клетки;
- · являются бактериостатическими препаратами;
- · при увеличении концентрации могут оказывать бактерицидное действие.

Наиболее часто используемые макролидные антибиотики

14 - членное кольцо		15-членное кольцо	16-членное кольцо	
Природные соединения	Полусинтетич. соединения	Азалиды	Природные соединения	Полусинтетич. соединения
Эритромицин	Диритромицин	Азитромицин	Спирамицин	Рокитамицин
Олеандомицин	Рокситромицин		Джозамицин	Мидекамицин
	Кларитромицин			

Различают три поколения макролидов.

I поколение: эритромицин, олеандомицин.

II поколение: спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), джозамицин (вильпрафен), кларитромицин (клацид), mideкамицин (макропен), диритромицин (динабак).

III поколение: Азитромицин (сумамед).

В основу их деления положены спектр действия, фармакокинетические характеристики и нежелательные эффекты.

Фармакодинамика. Макролиды ингибируют синтез РНК на уровне 50-s-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект — бактериостатический.

Спектр действия — широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к макролидам, антибиотики оказывают бактерицидный эффект: на грамположительные кокки (метициллинчувствительные стафилококки, стрептококки, пневмококки), грамположительные палочки (коринебактерии), грамотрицательные коккобактерии (бордетеллы), грамотрицательные палочки (моракселлы), хламидии и микоплазмы.

На другие микроорганизмы (нейссерии, легионеллы, гемофильные палочки, бруцеллы, трепонемы, клостридии и риккетсии) макролиды влияют бактериостатически. У макролидов II и III поколений более широкий спектр действия. Так, к препаратам джозамицину и кларитромицину II поколения выявлена высокая чувствительность геликобактера пилори; к спирамицину — токсоплазм. Препараты II и III поколений оказались эффективны в отношении грамотрицательных бактерий: кампилобактера, листерий, гарднерелл и некоторых микобактерий.

Линкозамиды

В данную группу антибиотиков входят два препарата: линкомицин и клиндамицин (далацин С).

Фармакодинамика. Линкозамиды ингибируют синтез РНК на уровне 50-s-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект — бактериостатический.

Спектр действия — широкий. Линкозамиды оказывают действие на грамположительные кокки (метициллинчувствительные стафилококки, стрептококки, пневмококки), грамотрицательные анаэробы (бактероиды), грамотрицательные палочки (некоторые штаммы гемофильных палочек). Препараты слабо влияют на грамотрицательные кокки (менингококки, гонококки) и микоплазмы. В спектр действия клиндамицина дополнительно попадают токсоплазмы и плазмодии малярии. Кроме того, у клиндамицина в 5—8 раз больше активность в отношении бактероидов.

Аминогликозиды

Выделяют четыре поколения (или генерации) аминогликозидных антибиотиков:

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.

II поколение: гентамицин (гарамицин).

III поколение: тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амикацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нетромицин).

IV поколение: изепамицин (исепацин).

В основу их классификации положены спектр действия и возникновение вторичной резистентности микроорганизмов к ним.

Фармакодинамика. Аминогликозидные антибиотики обладают способностью нарушать: — структуру и функцию цитоплазматической мембраны; — синтез РНК на уровне 30-s-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект данной группы антибиотиков оценивается как бактерицидный.

Спектр действия — широкий. Они влияют на грамотрицательные палочки (эшерихии, клебсиеллы, сальмонеллы, шигеллы, протей, серрации, иерсинии, моракселлы, энтеробактер, гемофильные палочки) и грамположительные кокки (золотистые и эпидермальные чувствительные к метициллину стафилококки). Кроме того, к гентамицину чувствительны мелкие грамотрицательные коккобактерии франциселлы (возбудители туляремии); к стрептомицину и канамицину — микобактерии туберкулеза; к мономицину — дизентерийные амебы, лейшмании и трихомонады. Все аминогликозиды II и III поколений, в отличие от препаратов I поколения, влияют на *Pseudomonas aeruginosa*. Особое место среди аминогликозидных антибиотиков занимает недавно появившийся в медицинской практике препарат под названием изепамицин (исепацин). Его можно отнести к аминогликозидам IV поколения. Он оказывает

действие, дополнительно к ранее перечисленным микроорганизмам, на ацинетобактер, цитробактер, аеромонас, морганеллы, листерии и нокардии.

Второй критерий деления аминогликозидов на поколения — возникновение **вторичной резистентности микроорганизмов** к ним. Один из важнейших механизмов резистентности — выработка бактериями ферментов, разрушающих антибиотики. К числу ферментов, разрушающих аминогликозидные антибиотики, относят аминогликозидтрансферазу, ацетилтрансферазу, фосфотрансферазу, нуклеотидилтрансферазу и многие другие. Причем, препараты I генерации подвергаются воздействию более 15 энзимов, II генерации — 10 энзимов, а III и IV генерации лишь 3. Поэтому, если аминогликозиды III поколения оказались неэффективны, нет смысла назначать препараты II, а тем более I поколения. Вторичная резистентность у микроорганизмов к аминогликозидам развивается быстро — «стрептомициновый» тип резистентности. В ходе лечения количество ферментов, разрушающих антибиотики, быстро увеличивается. Поэтому курс их назначения должен быть коротким (5–7 дней).

Фармакокинетика у всех аминогликозидов примерно одинаковая. Главные пути введения: внутримышечно, если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений; внутривенно — медленно болюсно (в течение 5–7 мин) или капельно (в течение 30–60 мин), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический диапазон; эндолимфатически; местно (в виде мазей и линиментов); эндотрахеальные инсталляции и внутрь. Молекулы аминогликозидных антибиотиков высокополярны, а значит, плохо растворяются в липидах, что во многом и определяет их фармакокинетику. Биоусвоение антибиотиков из желудочно-кишечного тракта и бронхов составляет 1–5%, т.е. они практически не всасываются и можно рассчитывать только на их местное действие. Однако при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта биоусвоение препаратов увеличивается во много раз, достигая 10–20%.

Нежелательные эффекты.

1. **Ототоксичность** (10–25%). Аминогликозиды накапливаются в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям. Одновременно возникают дегенеративные изменения и афферентных нервных окончаний во внутреннем ухе. Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка и т.п.). Другие антибиотики — кохлеарные расстройства. Глухота носит необратимый характер. Наибольшая опасность возникновения данного осложнения существует при парентеральном использовании неомицина, мономицина, канамицина и амикацина.
2. **Нефротоксичность** (8–26%). Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции многих ферментов (Na⁺, K⁺-АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов и др.). Возникает клиника интерстициального нефрита: нарушается концентрационная функция почек, в моче появляются белок и лейкоциты. Осложнение носит обратимый характер, если не произошло наслоение на уже имеющуюся патологию почек. Наиболее опасны: гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин.
3. **Нервно-мышечный блок** приводит к слабости диафрагмальной и других дыхательных мышц, что может привести к параличу дыхания. Аминогликозиды, вмешиваясь в синтез белков, понижают синтез и чувствительность Н-холинорецепторов к ацетилхолину на пре- и постсинаптической мембране.
4. **Нарушение всасывания из кишечника.** Аминогликозиды угнетают транспортные механизмы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Это препятствует нормальному усвоению аминокислот, сахаров, жирных кислот и прочих ингредиентов пищи, что может привести к мальабсорбции. При этом нарушается всасывание и некоторых лекарств, например дигоксина, феноксиметилпенициллина и некоторых других.
5. **Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд, отек.
6. **Полиневриты.**
7. **Флебиты** — при внутривенном введении антибиотиков.

Полимиксины

К данной группе антибиотиков относят: полимиксин М, полимиксин В (аэроспорин, полимикс, бациллоспорин) и полимиксин Е (колистин).

Фармакодинамика. Полимиксины нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны. Они действуют как на делящиеся, так и на находящиеся в стадии покоя микроорганизмы.

Фармакологический эффект — бактерицидный.

Спектр действия — узкий. Полимиксины влияют только на некоторые грамотрицательные палочки (псевдомонады, клебсиеллы, энтеробактер, гемофильные палочки, иерсинии, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы).

Фармакокинетика. Полимиксины — высокополярные вещества. Полимиксин М — назначают внутрь или местно, его биоусвоение из желудочно-кишечного тракта составляет 1—2%. Однако при инфекционных заболеваниях кишечника, наличии эрозий или язв его биоусвоение может увеличиться до 10—15%, что необходимо учитывать, так как терапевтический диапазон этих препаратов крайне мал. Полимиксины В и Е вводят внутримышечно, внутривенно, эндолумбально, в полости, а также в форме аэрозоля в легкие. Связывание препаратов белками крови незначительно. При внутримышечном введении максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает через 2 ч. У полимиксинов мал объем распределения. Они плохо проникают в плевральную, перитонеальную и асцитическую жидкости. Даже при менингите практически не попадают в ликвор. Для создания необходимой концентрации требуется введение непосредственно в очаги инфекции (в полости плевры, брюшины, суставов) или эндолумбально.

Хлорамфениколы

Левомецетин (хлорамфеникол) — синтетический антибиотик, идентичный естественному антибиоту.

Наиболее часто используют следующие препараты левомецетина: левомецетин-основание, левомецетин-стеарат, левомецетин-пальминат, левомецетин-сукцинат.

Фармакодинамика. Левомецетин ингибирует синтез РНК на уровне 50-с-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект — бактериостатический.

Спектр действия — очень широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к левомецетину (гемофильная палочка типа «Б», пневмококки, некоторые штаммы менингококков) антибиотик оказывает бактерицидный эффект; на другие микроорганизмы он влияет бактериостатически (грамположительные и грамотрицательные микробы, грамположительные анаэробы, риккетсии, хламидии, микоплазмы и др.).

Среди резистентных к нему микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринебактерии, *Ps. aeruginosa*, цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, серрации, протей (индол-продуцирующий), микобактерии туберкулеза и лепры, простейшие и грибки.

Вторичная резистентность микроорганизмов к левомецетину развивается медленно и не имеет перекрестного характера с другими группами антибиотиков. Однако вторичная устойчивость к левомецетину возникает быстро у некоторых штаммов шигелл (Зонне, Флекснера 2а).

Фармакокинетика. Левомецетин - основание, а также его эфиры со стеариновой и пальмитиновой кислотами назначают внутрь. Левомецетин сукцинат вводят внутривенно (реже внутримышечно или в форме аэрозоля в легкие). Левомецетин-основание можно назначать через прямую кишку. Из желудочно-кишечного тракта левомецетин-основание очень хорошо всасывается, причем этому не мешают ни воспаление слизистой оболочки (диарея), ни наличие пищевых масс в кишечнике. Его биоусвоение — более 90%. Однако этот препарат очень горький и может вызвать рвоту. Левомецетин-стеарат и пальмитат не горькие по вкусу, но они всасываются только после гидролиза эфиров под влиянием липаз (эстераз) поджелудочной железы или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Левомецетин-сукцинат, введенный парентерально, первоначально не активен и плохо проникает в ткани, так как это водорастворимый препарат. Поэтому в крови необходимо его превращение в левомецетин-основание. Происходит это под влиянием гидролаз, вырабатываемых печенью, почками и легкими. Следует отметить, что активность липаз в кишечнике, как правило, выше активности гидролаз в крови. Кроме этого, их активность зависит от индивидуальных особенностей пациентов (сопутствующая патология и т.п.), поэтому скорость и полнота гидролиза в кишечнике и крови имеют большие индивидуальные различия. Следовательно, строго рассчитанная вводимая доза левомецетина не гарантирует получение четкой концентрации препарата в плазме крови, а широта терапевтического действия у препарата мала, поэтому при его назначении необходимо проводить терапевтический мониторинг. Интересно, что время возникновения максимальной концентрации в крови (в среднем через 1 час) и ее величина при энтеральном и парентеральном пути введения могут быть равны, а в некоторых случаях даже

больше при приеме внутрь. Поэтому назначение левомицетина через рот предпочтительнее, чем внутривенное введение. Однако при менингите, когда из-за рвоты, судорог или бессознательного состояния прием антибиотика внутрь невозможен, начинают с парентерального введения, но как можно скорее переходят на назначение внутрь.

Нежелательные эффекты. Левомицетин — токсичный препарат с малой широтой терапевтического действия. При этом следует отметить большие индивидуальные особенности его переносимости.

1. **Миелотоксическое действие.** Через 3—5 дней после приема левомицетина может произойти угнетение эритроцитарного ростка кроветворения, что приведет к анемии. Через 10—14 дней можно получить угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, что сопровождается лейкопенией (меньше 4 тыс/мл), нейтропенией (меньше 500/мкл) и тромбоцитопенией (меньше 25 тыс/мл). После отмены препарата костно-мозговые депрессии исчезают через 2—3 нед это преходящие реакции, они дозо- и времязависимые. Но с частотой 1:24 000 встречаются люди с особой генетической предрасположенностью к образованию опасных токсических метаболитов из левомицетина. У этих пациентов левомицетин в любой дозе, введенный даже однократно, может вызвать тяжелые необратимые реакции: тотальная гипопластическая анемия, агранулоцитоз. При этом эти реакции могут развиваться сразу, чаще развиваются через 2—5 нед, а иногда через 2—6 мес. *Нельзя применять левомицетин необоснованно длительно и повторно! Нельзя назначать левомицетин детям, имеющим исходную костно-мозговую депрессию!*
2. **Острый лекарственный гемолиз** — генетически детерминированная реакция, возникает у людей с дефицитом глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы. После приема левомицетина больной желтеет, так как непрямой билирубин не успевает конъюгироваться, одновременно снижается число эритроцитов, уровень гемоглобина, но активность трансаминаз в крови остается в пределах нормы.
3. **Негемолитическая анемия** — генетически детерминированная реакция — возникает у людей с дефицитом уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы. После приема левомицетина больной желтеет, так как нарушается конъюгирование непрямого билирубина, но признаков гемолиза нет, активность трансаминазы в крови в пределах нормы.
4. **Железодефицитная анемия, гипотрофия, миодистрофия** — результат ингибирования левомицетином фермента митохондрий — феррохелатазы. Этот фермент способствует включению железа в структуру гема. Поэтому снижается активность гемовых ферментов тканей, возникает анемия. Необходимо подчеркнуть, что железа в крови достаточно, общая железосвязывающая способность плазмы крови равна 0, поэтому введение препаратов железа крайне опасно!
5. **«Серый» коллапс** возникает чаще у недоношенных, новорожденных и детей первых 2—3 мес жизни при создании концентрации левомицетина в крови более 50 мкг/мл. Начинается оно на 1—4-й день после начала применения данного препарата. Температура у ребенка падает ниже нормы, отмечают вздутие живота, рвоту, дыхательные расстройства (дистресс), сопровождаемые тяжелым, с трудом устранимым метаболическим ацидозом. В течение 12 ч появляются серая окраска кожи, сердечно-сосудистый коллапс. При отсутствии помощи летальный исход развивается в течение 2—3 сут у 40-60% детей.

Препарат токсичен, поэтому обязательными условиями его назначения являются следующие: — строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования; продолжительность курса лечения — до 10—14 дней; — проведение терапевтического мониторинга; — оценка функционального состояния печени (определение уровня непрямого билирубина и т.п.); — осуществление гематологического контроля до, в процессе и после лечения; необходимо 1 раз в 3—4 дня определять число ретикулоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и количество гемоглобина; — необходимо исключить левомицетин из терапии больных с наличием грибковых заболеваний, так как, уменьшая утилизацию железа и угнетая иммунитет, он будет способствовать размножению микроорганизмов.

Тетрациклины

Тетрациклины делят на **естественные**: окситетрациклин, тетрациклин; **полусинтетические**: рондомицин, доксициклин (вибрамицин, юнидокс), миноциклин (миноцин).

Полусинтетические тетрациклины отличаются от естественных особенностями их фармакокинетических характеристик. Применявшиеся ранее препараты тетрациклиновой группы

хлортетрациклин, морфоциклин и некоторые другие исключены из номенклатуры лекарственных средств.

Фармакодинамика. Тетрациклины нарушают синтез РНК на уровне 30-*s*-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект — бактериостатический.

Спектр действия — очень широкий и для всех тетрациклинов одинаков. Среди резистентных к ним микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринебактерии, *Ps. aeruginosa*, *Ps. ceracia* и *Xanthomonas maltophilia*, цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, протей (индол-продуцирующий), сerratии, микобактерии туберкулеза и лепры, *Cl. difficile*, бактероиды, гемофильная палочка типа «В», простейшие и грибки. Другими словами, спектр действия тетрациклинов близок к спектру действия левомицетина. Главное же отличие спектра действия — тетрациклины не влияют на бактероиды, гемофильную палочку типа «b», *Ps. ceracia* и *Xanthomonas maltophilia*. Доксициклин влияет на геликобактер пилори.

Гликопептидные антибиотики

К гликопептидам относят два препарата: ванкомицин и тейкопланин.

Фармакодинамика. Гликопептиды обладают способностью нарушать: 1) синтез микробной стенки за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида; 2) структуру и функцию цитоплазматической мембраны; 3) синтез РНК на уровне рибосом. Фармакологический эффект — бактерицидный.

Спектр действия. Препараты влияют на стафилококки (включая золотистый, эпидермальный, метициллинрезистентный), стрептококки (включая *Str. pyogenes*, *agalactiae*, *bovis*, *viridans*), энтерококки (включая *E. faecalis* и *faecium*), пневмококки (в частности, пенициллинрезистентные), а также на коринебактерии и клостридии (в том числе *Cl. difficile*). Ванкомицин дополнительно влияет на актиномицеты.

Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам развивается сверхмедленно (более 30 дней!). Перекрестная резистентность между этими препаратами и другими антибиотиками отсутствует.

Фармакокинетика. Гликопептиды вводят внутривенно капельно, очень медленно (60 мин и более), так как велика опасность массивного освобождения гистамина из тучных клеток. Внутримышечные инъекции болезненны. При приеме внутрь препараты не всасываются, биодоступность 0%.

Нежелательные эффекты. Гликопептидные антибиотики — токсичные препараты, с узким диапазоном терапевтического действия.

1. **Синдром «красной шеи» или «красного человека»:** возникает прилив крови к шее, лицу; боль и мышечный спазм в груди и спине; появляется зуд, крапивница, резко снижается артериальное давление. Это псевдоаллергическая реакция, она чаще возникает при быстром введении препаратов и/или при их совместном применении с местными анестетиками. Описанные выше явления обычно исчезают через 20 мин, но могут сохраняться часами. С целью профилактики предварительно вводят гистаминолитики.
2. **Нефротоксичность** (чаще при введении ванкомицина). В крови повышается уровень креатинина, азота, мочевины. Есть сообщения о возникновении интерстициального нефрита.
3. **Ототоксичность.** Как правило, нарушается восприятие только высокочастотных колебаний. У детей младшего возраста это осложнение развивается реже, чем у детей старшего возраста и взрослых.
4. **Гематотоксичность.** Обратимая нейтропения обычно появляется через 1 нед и более после начала лечения. Описаны случаи тромбоцитопении и агранулоцитоза (количество гранулоцитов меньше 500/мкл).
5. **Тромбофлебит.**
6. При интратекальном введении гликопептидов могут возникнуть судороги.
7. Редко — анафилаксия, синдром Стивенса—Джонсона.

Показания к применению. Гликопептиды назначают только при тяжелых заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.

Сульфаниламидные препараты

Фармакодинамика. Сульфаниламиды по своей химической структуре похожи на парааминобензойную кислоту (ПАБК), которая вместе с глутаминовой кислотой и птеридином входит

в состав фолиевой кислоты (витамина В₉), роль которой заключается в переносе одноуглеродных остатков, идущих на образование нуклеиновых кислот и белков. Некоторые микроорганизмы для своей жизнедеятельности могут использовать только собственную, самостоятельно синтезированную (эндогенную) фолиевую кислоту. Такие микроорганизмы ошибаются, включая в структуру фолиевой кислоты вместо ПАБК сульфаниламидный препарат, поэтому ими синтезируется неполноценный витамин В₉. Таким образом, у сульфаниламидов конкурентный с ПАБК механизм действия. Необходимо подчеркнуть, что работает не сама фолиевая кислота, а ее восстановленная форма — тетрагидрофолиевая (фолеиновая, фолиниевая) кислота. Превращение в активную форму происходит под влиянием фермента — дигидрофолат-редуктазы. Триметоприм, входящий в состав некоторых комбинированных препаратов, ингибирует названный энзим. Поэтому спектр действия таких препаратов шире, так как они могут влиять и на микроорганизмы, умеющие использовать экзогенную фолиевую кислоту для своей жизнедеятельности.

Фармакологический эффект — бактериостатический. У препаратов, комбинированных с триметопримом, фармакологический эффект — бактерицидный.

Спектр действия — широкий. Большинство сульфаниламидов влияет на грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, клебсиеллы), грамположительные кокки (кроме энтерококков и зеленеющего стрептококка) и нейссерии. Сульфапиридазин и сульфамонометоксин дополнительно оказывает действие на хламидии, токсоплазмы, протеи, нокардии и плазмодии малярии. Препараты, комбинированные с триметопримом, влияют, кроме названных микроорганизмов, на пневмоцисты, аэромонады, легионеллы, гемофильные палочки и актиномицеты.

Вторичная резистентность микроорганизмов к сульфаниламидам развивается достаточно быстро.

Хинолоны

Различают три поколения хинолонов. В основу их деления положены спектр действия, скорость развития вторичной резистентности, активность, фармакокинетические характеристики, нежелательные эффекты и показания.

Хинолоны I поколения

К этой группе относят: хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиниофон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5-НОК).

Комбинированные препараты:

1. мексаформ (содержит энтеросептол, фанхинон — противомикробное и противоамебное средство и оксифеноний бромид М-холинолитик);
2. мексаза (содержит энтеросептол, фанхинон, желчные кислоты, панкреатин и бромелаин — протеолитический фермент из ананаса).

Фармакодинамика. Хинолоны I поколения нарушают активность ферментных систем микроорганизмов, активируемых ионами разных металлов (в частности, железом), так как они образуют с ними неактивные комплексы. Кроме того, большинство препаратов содержит галогены (энтеросептол — йод; энтеросептол и хлорхинальдол — хлор; интестопан — бром), которые вызывают денатурацию белка.

Фармакологический эффект — бактерицидный.

Спектр действия: грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, клебсиеллы, протей индол-непродуцирующий); простейшие (амебы и лямблии); грибки рода кандиды.

Вторичная резистентность микроорганизмов к хинолонам I поколения развивается быстро, в течение 1—2 дней. Поэтому курс лечения должен быть коротким (7—10 дней), в противном случае их надо комбинировать с другими противомикробными средствами; повторное назначение препаратов данной группы перспективно только после длительного перерыва (месяцы или годы).

Фармакокинетика. Хинозол применяют только местно для промывания ран и спринцеваний. Все остальные хинолоны I поколения (кроме нитроксолина) практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому при приеме внутрь можно рассчитывать только на их местное действие. Нитроксолин хорошо (около 50%) и быстро всасывается; попав в кровь, он в очень небольшом проценте связывается с белками плазмы, плохо проникает в ткани и жидкости организма и, не подвергаясь биотрансформации, в неизменном виде выводится почками, окрашивая при этом мочу в шафраново-

желтый цвет. Кратность назначения данных препаратов — 4 раза в сутки. При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования нитроксолина.

Хиолонь II поколения

К этой группе препаратов относят: кислоту налидиксовую (невиграмон, неграм), кислоту оксолиниевую, кислоту пипемидиевую (папин, пипрам), кислоту пиромидиевую, цинкоксацин (цинобак).

Фармакодинамика. Хиолонь II поколения, как и препараты I поколения, ингибируют металлозависимые ферментные системы микроорганизмов. Фармакологический эффект бактериостатический или бактерицидный в зависимости от концентрации в среде.

Спектр действия: грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей индол-непродуцирующий). Препараты эффективны в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам, сульфаниламидам и нитроксолину.

Вторичная резистентность микроорганизмов к хиолонь II поколения, как и к препаратам I поколения, развивается достаточно быстро.

Хиолонь III поколения (синонимы: фторхиолонь, 4-оксихиолонь, «системные» хиолонь)

В отличие от предыдущих поколений хиолонь в химическую структуру данных препаратов введен фтор и пиперазиновый радикал, которые оказали очень существенное влияние на спектр действия и все клинико-фармакологические параметры. По количеству атомов фтора, включенных в структуру фторхиолонь, их делят на:

1. монофторхиолонь: норфлоксацин (флоксацин, баразан) эноксацин (гирамид), пефлоксацин (пеклацин, абактал), таривид, ципрофлоксацин (ципробай), руфлоксацин;
2. дифторхиолонь: ломефлоксацин (максаквин), спарфлоксацин (загам);
3. трифторхиолонь: тосуфлоксацин, флероксацин.

Фармакодинамика. У фторхиолонь уникальный механизм действия. Они ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу II типа), фермент, обеспечивающий:

- разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов;
- раскручивание нитей ДНК для считывания информации;
- сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную ее «укладку» (топологию) в хромосоме.

Крайне важно, что ДНК-гираза у бактерий (прокариотов) принципиально (и по структуре, и по количеству субъединиц, и по функции) отличается от ДНК-гиразы эукариотов (клетки человека и грибки). Именно это объясняет очень высокую избирательность в действии фторхиолонь против микроорганизмов и минимальную токсичность этих препаратов для человека. Кроме того, у некоторых фторхиолонь (офлоксацина, ципрофлоксацина, ломефлоксацина) обнаружена способность блокировать работу и топоизомеразы IV, фермента, обеспечивающего:

- синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды;
- образование филаментных форм палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.

Фармакологический эффект — бактерицидный. При этом в отношении быстро делящихся микробных клеток эффект возникает уже через несколько часов, а медленно делящихся — через 1—2 дня. Следует подчеркнуть, что у фторхиолонь очень высокая активность: их минимальные подавляющие концентрации в отношении большинства возбудителей инфекционных заболеваний близки к средним терапевтическим концентрациям. Наконец, они подавляют индукцию экзотоксинов микроорганизмами, и у данных препаратов выраженный постантибиотический эффект (5—11 ч) против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Спектр действия. Фторхиолонь — это препараты ультраширокого действия. В перечень микроорганизмов, чувствительных к хиолонь III поколения, попадают следующие: нейссерии, гемофильные палочки, моракселлы, аэромонады, эшерихии, протей, шигеллы, сальмонеллы, цитобактер, клебсиеллы, серрации, ацинетобактер, легионеллы, холерный вибрион, псевдомонады (*Ps. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, но не *Ps. cepacia*), бордетеллы, иерсинии, кампилобактер, бруцеллы, коринебактерии, стафилококки (кроме метициллинрезистент-

ных), стрептококки, энтерококки (кроме *Enterococcus faecium*), пневмококки, листерии, хламидии, микоплазмы. Необходимо отметить, что в отношении грамположительных кокков наиболее активен спарфлоксацин; в отношении хламидии и микоплазм — спарфлоксацин, тосуфлоксацин и флероксацин. На микобактерии туберкулеза и лепры наиболее эффективно влияет *спарфлоксацин*. По своей активности он соответствует противотуберкулезному препарату 2-й линии — этамбутолу. На анаэробы значимо влияют только флероксацин и тосуфлоксацин. Первичная (природная) устойчивость к фторхинолонам выявлена у бледной трепонемы, грибов, вирусов, простейших, а также, как отмечено выше, у метициллинрезистентных стафилококков, *Enterococcus faecium* и *Ps. serasia*.

Вторичная резистентность микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленно, что имеет очень важное практическое значение. Однако если она возникает, она распространяется и на хинолоны I и II поколения, и на многие антибиотики (тетрациклины, левомицетин, бета-лактамы и др.). Поэтому фторхинолоны должны быть препаратами глубокого резерва.

Нежелательные эффекты. Фторхинолоны — малотоксичные препараты, с хорошей переносимостью. Однако при их приеме могут появиться:

- диспепсические явления: тошнота, анорексия, рвота, диарея;
- аллергические реакции: сыпь, кожный зуд;
- фотосенсибилизация (реже — фотодерматоз);
- головокружение, головная боль, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко — галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, с черепно-мозговой травмой и т.п.);
- редко — анемия, тромбоцитопения;
- транзиторные артралгии (методом ядерно-магнитного резонанса доказано, что нарушение в хрящевой ткани не возникает после постоянного приема фторхинолонов на протяжении более чем 3 мес; это осложнение, к счастью, носит видоспецифичный характер и проявляется только на щенятах собак породы Бигль в возрасте от 2,5 до 8 мес);
- крайне редко могут быть: дисбактериоз (кандидоз); псевдомембранозный колит; нарушение функции печени (повышение активности трансаминаз в крови) или почек (интерстициальный нефрит, проходящая кристаллурия); эпифора (слезящиеся глаза).

Показания к применению. Фторхинолоны желателно использовать только при отсутствии эффекта от парентеральной терапии высокоактивными антибиотиками широкого спектра действия.

Нитроимидазолы

Основные представители данной группы лекарственных средств следующие:

- метронидазол (трихопол, флагил, метрогил, клион);
- тинидазол (фасижин);
- орнидазол.

Фармакодинамика. Нитроимидазолы, попав внутрь микроорганизма, под влиянием их редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.

Фармакологический эффект — бактерицидный.

Спектр действия:

- простейшие (трихомонады, лямблии, кишечные амебы, лейшмании);
- анаэробные микроорганизмы (из них 90% видов чувствительны к этим препаратам): разные штаммы бактероидов и клостридий, грамположительные анаэробные кокки (пептококки, пептострептококки), фузобактерии; природная резистентность к нитроимидазолам только у анаэробных актиномицетов;
- *Helicobacter pylori*;
- грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии и др.); Препараты данной группы влияют на них только в присутствии *Vac. fragilis*.

Вторичная резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам развивается медленно.

Фармакокинетика. Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно. Биосувоение препаратов при приеме внутрь составляет 60-90% и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1—2 ч. Биосувоение из прямой кишки колеблется от 60 до 70%. При этом максимальная концентрация препарата в крови ниже чем при приеме через рот, и возникает она лишь через 4 ч.

Поэтому при ректальном введении дозу надо увеличивать по крайней мере на 30%. Связывание препаратов с белками плазмы крови менее 20%. Нитроимидазолы очень хорошо проникают во все ткани и жидкости, включая такие труднодоступные как цереброспинальная жидкость, кости, желчь, очаги воспаления и некроза, абсцессы. Особенно легко преодолевает гематоэнцефалический барьер тинидазол. Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8-12 ч (для тинидазола 12—24 ч), поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вида возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2—4 раза в сутки.

Нежелательные эффекты. Нитроимидазолы — малотоксичные препараты. Все же их применение может сопровождаться следующими осложнениями:

- *диспепсическими расстройствами* (тошнотой, рвотой, анорексией, появлением металлического или горького вкуса во рту);
- *аллергическими реакциями* (кожными сыпями, зудом);
- *полиурией* (так как эти препараты могут частично блокировать ангиотензин-II - рецепторы);
- *тетурамоподобным эффектом*;
- *окрашиванием мочи* в красно-коричневый цвет.

Более серьезные осложнения возникают только при длительном (более 1 мес) приеме нитроимидазолов. Это:

- *поражение ЦНС* (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги) и *периферических нервов* (чувство жжения онемения конечностей, явления парестезии);
- *угнетение лейкопоэза*;
- *нарушение нормальной микрофлоры* в кишечнике с развитием кандидоза.

Нитроимидазолы нельзя (!) назначать беременным, особенно в I триместре, так как существует опасность тератогенного эффекта.