

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Иркутский Государственный Медицинский Университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармакологии

Антибиотики

учебное пособие

Иркутск

ИГМУ

2013

УДК 615.33 (075.8)
ББК 52.815.211.1я73
К-48

Рекомендовано методическим советом медико-профилактического факультета в качестве учебного пособия для студентов всех факультетов ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России (протокол №1 от 6.09.2013)

Составители:

О.П. Клец – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

Л.Н. Минакина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

Рецензенты:

И.Ж. Семинский - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

Г.Г. Раднаев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

К – 48 Антибиотики: учебное пособие для студентов всех факультетов
/сост. : О.П. Клец, Л.Н. Минакина; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России –

Иркутск, 2013. – 72с.

В учебном пособии изложены основные вопросы темы «Антибиотики», приведены классификации, механизм и спектр действия препаратов, особенности фармакокинетики, побочные эффекты, применение. Для закрепления материала студентам предложены рецептурные задания и вопросы с ответами для самоконтроля.

Пособие предназначено для самостоятельной работы студентов всех специальностей ИГМУ.

УДК 615.33 (075.8)
ББК 52.815.211.1я73

© Клец О.П., Минакина Л.Н
© ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2013

Содержание

1.Введение.	4
2.Резистентность. Виды резистентности.	4
3.Принципы рациональной химиотерапии.	5
4.Причины развития устойчивости микроорганизмов.	6
5.Принципы профилактики резистентности.	7
6.Классификация антибиотиков по механизму действия:	8
7.Пенициллины: биосинтетические, полусинтетические.	9
8.Цефалоспорины.	16
9.Карбапенемы.	21
10.Монобактамы.	22
11.Макролиды: биосинтетические, полусинтетические, комбинированные.	23
12.Азалиды.	26
13.Тетрациклины: биосинтетические, полусинтетические, комбинированные.	28
14.Группа левомицетина.	32
15.Аминогликозиды.	35
16.Полимиксины.	38
17.Линкозамиды.	40
18.Гликопептиды.	42
19.Фузидин натрий.	43
20.Противогрибковые антибиотики.	44
21.Рецептурные задания.	48
22.Вопросы для самоконтроля.	49
23.Таблица препаратов.	58
24. Эталоны ответов на рецептурные задания.	59
25. Эталоны ответов на вопросы для самоконтроля.	63
26.Рекомендуемая литература.	69

Введение

Антибиотики — это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее (бактериостатическое) или губительное (бактерицидное) действие на микроорганизмы.

По происхождению выделяют:

- а) природные – продуцируются актиномицетами, плесневыми грибами, некоторыми бактериями;
- б) полусинтетические - полученные в результате модификации структуры природных антибиотиков;
- в) синтетические.

Резистентность. Виды резистентности

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

- **Истинная** (природная) устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости, или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.
- Под **приобретенной** устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Устойчивость возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов микроорганизмов, либо в результате внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

Выделяют два типа приобретенной резистентности:

- **первичная** резистентность бактерий имеет место до начала лечения антибиотиком; определяет выбор антибактериального препарата (устойчивость некото-

рых штаммов золотистого стафилококка или пневмококка к бензилпенициллину делает бессмысленным его назначение);

- **вторичная** резистентность бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами и требует пересмотра тактики лечения. Резистентность микроорганизмов имеет строго специфический характер в отношении отдельных антибактериальных препаратов или нескольких препаратов в пределах одной группы.

Для борьбы с лекарственной устойчивостью существует несколько путей:

- соблюдение принципов рациональной химиотерапии;
- создание новых химиотерапевтических средств, отличающихся механизмом антимикробного действия и мишенями;
- постоянная ротация (замена) используемых в данном лечебном учреждении или на определенной территории антибиотиков.

Принципы рациональной химиотерапии

- химиотерапия должна назначаться строго по показаниям (т. е. только в тех случаях, когда без нее нельзя обойтись) и с учетом противопоказаний (например повышенной чувствительности или аллергической реакции к препаратам той или иной группы).
- при этиологически расшифрованных заболеваниях выбор препарата должен определяться с учетом чувствительности возбудителя (антибиотикограмма), выделенного от данного конкретного больного в результате бактериологического исследования;
- при выделении возбудителя без определения его чувствительности к химиопрепаратам или при эмпирической химиотерапии заболевания с неидентифицированным, но предполагаемым возбудителем, выбор препарата для химиотерапии должен основываться на показателях антибиотикочувствительности соответствующих микроорганизмов — наиболее вероятных возбудителей данной нозологической формы заболевания по данным литературы или при ориентации на данные о региональной чувствительности тех или иных инфекционных агентов — возбудителей данного заболевания;
- своевременное лечение (лечение, начатое с опозданием или в конце болезни, менее эффективно);

- лечение должно проводиться строго по схеме, рекомендованной для выбранного химиопрепарата (способ и кратность введения препарата, длительность лечения), а также с учетом коэффициента увеличения концентрации препарата в целях создания эффективных концентраций препарата непосредственно в органах и тканях;
- длительность приема химиопрепаратов должна составлять, как минимум, 5—7 дней в целях профилактики формирования устойчивости возбудителя к данному препарату, а также формирования бактерионосительства;
- химиотерапию желательно дополнить применением средств, способствующих повышению активности защитных механизмов макроорганизма — принцип иммунохимиотерапии;
- учитывать побочные эффекты препаратов и принимать меры для их предупреждения соответствующей коррекцией;
- весьма эффективны при проведении химиотерапии комбинации препаратов с различными механизмами и спектром действия;
- при эмпирической терапии, т. е. при неизвестной чувствительности возбудителей, желательно комбинировать препараты с взаимодополняющим спектром действия (с учетом лекарственной совместимости).

Причины развития устойчивости микроорганизмов

- Необоснованное назначение антибактериальных препаратов.

Абсолютным показанием для назначения антибактериального препарата является документированная или предполагаемая инфекция. Наиболее часто распространенная ошибка в амбулаторной практике (30-70% случаев) – назначение антибиотиков при вирусных инфекциях.

- Ошибки в выборе антибактериальных препаратов. Антибиотик должен выбираться с учетом следующих основных критериев: спектр антимикробной активности препарата *in vitro* , региональный уровень резистентности возбудителей к антибиотику, доказанная эффективность в клинических исследованиях.
- Ошибки в выборе режима дозирования препарата. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях определенную концентрацию препарата, которая подавляет жизнедеятельность микроорганизмов, то это не только неэффективно, но и является реальной предпосылкой к развитию резистентности. Неправильный выбор интервалов между введениями антибактериальных

препаратов обусловлен неосведомленностью практических врачей о некоторых фармакодинамических и фармакокинетических особенностях препаратов, которые должны определять режим дозирования.

- Ошибки комбинированного назначения антибиотиков. В современной ситуации при наличии огромного арсенала высокоэффективных антибактериальных препаратов широкого спектра действия показания к комбинированной антибиотикотерапии значительно сужены и приоритет в лечении многих инфекций остается за монотерапией.
- Ошибки, связанные с длительностью антибиотикотерапии. В настоящее время в некоторых случаях проводится необоснованно длительная антибиотикотерапия у детей. Такая ошибочная тактика обусловлена прежде всего недостаточным пониманием цели самой антибиотикотерапии, которая сводится в первую очередь к эрадикации возбудителя или подавлению его дальнейшего роста.
- Социальная проблема неадекватного доступа к лекарствам. На рынке появляются некачественные, но дешевые препараты. В результате быстро развивается резистентность к ним, и как следствие, пролонгирование времени болезни.

Принципы профилактики резистентности

- Проводить терапию с применением антибиотиков в максимальных дозах до полного преодоления болезни;
- Периодически заменять широко применяемые препараты недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).
- Теоретически оправдано комбинированное использование ряда препаратов.
- Не заменять один препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.
- Проводить оценку вида антибактериального препарата (примерно раз в год), который чаще всего применялся для лечебных целей, и анализ результатов лечения. Следует различать антибактериальные препараты, применяемые наиболее часто и в тяжелых случаях, резервные и глубокого резерва.
- Оценивать периодически вид возбудителя и устойчивость штаммов микроорганизмов, циркулирующих в больничной среде, намечать меры борьбы для предупреждения внутрибольничной инфекции.

- При бесконтрольном применении антибактериальных средств усиливается вирулентность возбудителей инфекции и возникают формы, устойчивые к лекарственным средствам.
- Ограничить применение в пищевой промышленности и ветеринарии тех препаратов, которые используются для лечения людей.
- Предпочтительнее назначать препарат с узким спектром действия.

Классификация антибиотиков по механизму действия

А) Ингибиторы синтеза клеточной стенки: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, циклосерин, гликопептиды;

Б) Нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины, нистатин, леворин;

В) Ингибиторы синтеза РНК: рифампицин;

Г) Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом: тетрациклины, левомицетин, макролиды, аминогликозиды, линкозамиды, фузидин;

Характеристика отдельных групп антибиотиков

Пенициллины

Пенициллины - группа антибиотиков, продуцируемых разными видами грибов рода *Penicillium* (*P.chrysogenum*, *P.notatum* и др.). В результате жизнедеятельности этих грибов образуются различные виды пенициллинов. Основной молекулы всех пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота - сложное гетероциклическое соединение, состоящее из двух колец- β -лактамного и тиазолидинового. Это так называемые биосинтетические пенициллины.

Полусинтетические пенициллины получены путем химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты при присоединении к ней различных радикалов к аминогруппе. β -лактамное кольцо играет важную роль в проявлении биологической активности пенициллинов. Разрыв этого кольца сопровождается инактивацией антибиотика. Таким образом, пенициллины инактивируются специфическими ферментами – пенициллиназами (β -лактамазы).

Классификация:

1. Биосинтетические пенициллины

а) Для **парентерального** введения (разрушаются в кислой среде желудка)
-непродолжительного действия

Бензилпенициллина натриевая соль

Бензилпенициллина калиевая соль

-продолжительного действия

Бензилпенициллина новокаиновая соль

Бициллин-1

Бициллин-3

Бициллин-5

б) Для **энтерального** введения (кислотоустойчивые)

Феноксиметилпенициллин

2. Полусинтетические пенициллины

а) Устойчивые к действию пенициллиназы (антистафилококковые)

Оксациллина натриевая соль

б) Широкого спектра действия (разрушаются пенициллиназой)

Аминопенициллины

Ампициллин

Амоксициллин

Препараты, активные в отношении синегнойной палочки

Карбоксипенициллины

Карбенициллин

Карфециллин

Уреидопенициллины

Азлоциллин

Комбинированные препараты

Ампиокс (ампициллина тригидрат + оксациллина натриевая соль 1:1)

Амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота*)

Сультамициллин (ампициллин-натрий + сульбактам-натрий* 2:1)

Тазоцин (пиперациллин + тазобактам*)

Тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота)

* Ингибиторы β - лактамаз:

Клавулановая кислота

Тазобактам

Сульбактам

Механизм действия пенициллинов связан с нарушением поздних этапов синтеза клеточной стенки. Бактериальные клетки имеют мукопептид муреин, с которым пенициллин имеет структурное сходство (с ацетилмурамовой кислотой). Они способны накапливаться на поверхности микробной клетки и нарушать образование клеточной стенки во время митоза, так что они являются конкурентными ингибиторами ферментов (транспептидаз), катализирующих образование межпептидных связей. Антимикробное действие пенициллина проявляется в отношении молодых вегетативных форм бактерий. В результате такого действия образуются клетки либо лишенные клеточной стенки-протопласты, которые набухают и быстро гибнут, либо клетки, частично покрытые оболочкой - сферопласты. При снижении концентрации антибиотика в крови они быстро достраивают стенку и способны снова размножаться.

Характер действия бактерицидный.

Биосинтетические пенициллины

Спектр действия: антибактериальная активность высокая, но спектр действия ограничен. Преимущественно действуют на грамположительные бактерии.

-грамположительные кокки: пневмококки, стрептококки, стафилококки, (не продуцирующие пенициллиназу);

-грамположительные палочки: возбудители дифтерии (коринебактерии), сибирской язвы;

-грамотрицательные кокки: менингококки, гонококки (малоактивны, высокий уровень резистентности);

-патогенные анаэробы (кlostридии): возбудители столбняка и газовой гангрены;

-спирохеты: возбудитель сифилиса (бледная трепонема), возбудитель возвратного тифа (боррелии);

-актиномицеты.

Фармакокинетика: соли бензилпенициллина вводят:

- парентерально (в/в, в/м, п/к), т.к. они разрушаются в кислой среде желудка;

- в полости (брюшную, плевральную);

- местно (глазные и ушные капли, аэрозоли);

- эндолумбально (бензилпенициллина натриевая соль);

Феноксиметилпенициллин кислотоустойчив, назначают внутрь.

Пенициллины распределяются во многие органы, ткани и биологические жидкости, создают концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, половых органах, плевральной и перитонеальной жидкости. В небольших количествах пенициллины проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо

проходят через гематоэнцефалический барьер, а также в предстательную железу.

Большинство пенициллинов экскретируется почками.

Разрушаются пеницилиназой (β – лактамаза). Для поддержания концентраций в крови на высоком уровне, необходимо соблюдать продолжительность действия каждого из препаратов. Применение недостаточных доз бензилпенициллина часто приводит к появлению резистентных штаммов.

Применение:

- инфекции дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, плевриты, ангина и др.);
- инфекции мочевыводящих путей (циститы, уретриты);
- перитониты;
- ревматизм, эндокардиты;
- раневые и гнойные инфекции кожи, мягких тканей, слизистых оболочек;
- дифтерия;
- сибирская язва;
- газовая гангрена, столбняк;
- лептоспироз;
- гонорея, сифилис;
- актиномикозы;
- менингит;
- возвратный тиф;
- круглогодичная и сезонная профилактика ревматизма, профилактика сифилиса (для пролонгированных пенициллинов).

Бензилпенициллина натриевая соль (Benzylpenicillinum natrium)

Действует кратковременно(4 – 6ч.). При в/м введении быстро всасывается в кровь и хорошо проникает в ткани и жидкие среды организма; в спинномозговую жидкость поступает в незначительных количествах, однако при воспалении мозговых оболочек его концентрация повышается. Максимальная концентрация наблюдается через 30-60 мин., при п/к- через 60 мин. При в/в введении концентрация бензилпенициллина в крови быстро снижается. При заболеваниях легких он может быть использован в виде аэрозоля, при заболеваниях глаз в виде глазных капель, при гнойных заболеваниях головного и спинного мозга и мозговых оболочек – эндолюмбально (противопоказан при эпилепсии).

Бензилпенициллина калиевая соль (Benzylpenicillinum-kalium)

По длительности действия аналогичен натриевой соли бензилпенициллина, но назначается главным образом в/м, п/к, местно (в виде аэрозолей, глазных капель). Эндолюмбально не вводят.

Бензилпенициллина новокаиновая соль (Benzylpenicillinum novocainum)

Синоним: Бензилпенициллин прокаин.

Особенностями препарата являются медленное всасывание и пролонгированное действие (он создает терапевтическую концентрацию в крови на более продолжительный срок (12-24ч.), чем натриевая и калиевая соли), создает «депо». Вводят только в/м. Противопоказан при повышенной чувствительности к новокаину.

Бициллин-1 (*Bicillinum-1*)

Дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина

Синонимы: Ретарпен, Экстенциллин.

Применяют только в/м в виде суспензии. Бактерицидная концентрация в крови поддерживается в течение 1-2 недель. Возможна болезненность в месте введения.

Бициллин-3 (*Bicillinum-3*)

Смесь, содержащая равные части бензилпенициллина натриевой и новокаиновой солей и бициллина-1. Терапевтическая концентрация в крови в зависимости от введенных ЕД, может сохраняться до 2 недель.

Бициллин -5 (*Bicillinum-5*)

Смесь, содержащая 1 часть бензилпенициллина новокаиновой соли и 4 части бициллина-1. Бактерицидная концентрация в крови поддерживается до 3-4 недель.

Феноксиметилпенициллин (*Fenoxymethylpenicillinum*)

Синоним: Пенициллин-Фау.

Обладает кислотоустойчивостью, что делает его пригодным для применения внутрь (за 30-60 мин до еды). Быстро всасывается, терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 3-6ч. Назначают его главным образом при инфекциях средней тяжести.

Полусинтетические пенициллины

Создание полусинтетических пенициллинов было обусловлено стремлением получить препараты, обладающих следующими свойствами:

- устойчивых к действию пенициллиназы, продуцируемой рядом микроорганизмов;
- устойчивых к действию желудочного сока и эффективных при пероральном применении;
- расширенным спектром противомикробного действия, позволяющим успешно использовать их при большем количестве заболеваний.

Устойчивые к пенициллиназе (антистафилококковые)

Оксациллина натриевая соль (*Oxacillinum natrium*)

Спектр действия: основное клиническое значение препарата-устойчивость к действию пенициллиназы, которую продуцируют 80-90% штаммов *S. aureus*. В остальном, спектр такой же, как и у биосинтетических пенициллинов, но степень активности значительно меньше.

Фармакокинетика:

Сохраняет активность в кислой среде желудка, в связи, с чем может применяться не только в/м и в/в, но и внутрь - за 1 ч. до или через 2-3 ч. после еды (пища снижает биодоступность). Периодичность введения-каждые 4-6 ч. Через ГЭБ не проникает.

Применение: стафилококковая инфекция (пневмония, менингит, эндокардит, сепсис и др.), кроме инфекций, вызванных MRSA. В стационарах распростра-

нены штаммы *S. aureus*, устойчивые к оксациллину, которые известны под названием MRSA (methicilline – resistant *S. aureus*)

Широкого спектра действия (разрушаются пенициллиназой)

Аминопенициллины

Ампициллин (Ampicillinum)

Спектр действия:

-грамположительные микроорганизмы, чувствительные к бензилпенициллину (по влиянию на грамположительные микроорганизмы уступает бензилпенициллинам, но превосходит оксациллин);

В отличие от биосинтетических пенициллинов действует на:

-грамотрицательные палочки: эшерихии, шигеллы, сальмонеллы (последние часто резистентны), клебсиеллы, протей, гемофильная палочка (*H. influenzae*), хеликобактер;

-более активен в отношении энтерококков (*E. faecalis*) и листерий;

-менее активен против спирохет, анаэробов.

Ампициллин не активен против синегнойной палочки (*P.aeruginosa*). Разрушается стафилакокковой пенициллиназой.

Фармакокинетика:

Устойчив в кислой среде. Применяют в/в, в/м, внутрь; из ЖКТ всасывается не полностью (30-40%) и медленно. Практически не подвергается биотрансформации, выделяется в основном почками. Суточную дозу делят на 4-6 приемов. Через ГЭБ проникает незначительно.

Применение:

Показания такие, как у бензилпенициллинов, но дополняется инфекциями, вызванными грамотрицательными микроорганизмами (кишечная инфекция - сальмонеллез, шигеллез; острый отит и синусит; холангит, холецистит и др.).

Амоксициллин (Амохисиллин)

Синоним: Флемоксин

По спектру действия, активности, показаниям аналогичен ампициллину, но более активен в отношении *S.pneumoniae*, *H.Pylori*, что дает возможным использовать его в сочетании с противоульцерогенными препаратами при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Фармакокинетика:

Отличается высокой устойчивостью в кислой среде. Вводят только энтерально (3 раза в сутки). При этом быстро и практически полностью всасывается (70-90%). Биодоступность не зависит от приема пищи.

Препараты, активные в отношении синегнойной палочки

Препараты этой подгруппы обладают широким спектром антимикробной активности: в отношении грамположительных (менее активны в отличие от бензилпенициллинов) и грамотрицательных микроорганизмов, в т.ч. синегнойной палочки, некоторых анаэробов (бактероиды). Разрушаются пенициллиназой.

Применяют преимущественно при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, для профилактики инфекций при оперативных вмешательствах.

Карбоксипенициллины

Карбенициллин (*Carbenicillinum*)

Спектр действия: влияет на синегнойную палочку (*P.aeruginosa*), а также на большинство штаммов протей и энтеробактера; лучше, чем пенициллин, действует на неспорообразующие анаэробы, включая бактероиды (в т.ч. *B.fragilis*). На стрептококки, сальмонеллы, шигеллы действует слабее, чем ампициллин. Разрушается β -лактамазами.

В настоящее время практически утратил свое значение ввиду высокого уровня устойчивости *P.aeruginosa*, плохой переносимости и наличия более эффективных препаратов.

Фармакокинетика:

Применяется в/в, в/м. Около 50% препарата связывается с белками плазмы крови. Биотрансформации в печени подвергается незначительно, выделяется почками. Продолжительность действия 4-6 ч.

Карфенциллин (*Carphencillinum*)

По **спектру действия** в основном соответствует карбенициллину. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (не образующих пенициллиназу стафилококков, пневмококков, кишечной и синегнойной палочек).

Фармакокинетика:

Препарат кислотоустойчив, поэтому применяется внутрь, хорошо всасывается. Суточную дозу делят на 3 приема.

Уреидопенициллины

Азлоциллин (*Azlocillinum*)

Аналогичен по спектру действия карбенициллину, более активен в отношении синегнойной палочки, клебсиелл, облигатных анаэробов, клостридий. Разрушается β – лактамазами.

Уреидопенициллины и карбоксипенициллины - это препараты строгого режима дозирования, с малой терапевтической широтой. Антисинегнойные пенициллины нельзя смешивать с аминогликозидами в одном шприце, т.к. из-за физико-химической несовместимости происходит инактивация антибиотиков.

Комбинированные препараты

Важной проблемой является преодоление резистентности ряда микроорганизмов к β – лактамным антибиотикам, которая обусловлена способностью продуцировать β – лактамазы. В настоящее время созданы специфические ингибиторы β –лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), комбинированное применение которых с антибиотиками повышает устойчивость и активность последних. Данные соединения подобно β – лактамным антибиотикам, содержат лактамное кольцо. Они «захватываются» β -лактамазами и защищают пенициллины от гидролиза и инактивации, вследствие чего происходит необратимое ингибирование этих ферментов и при сочетании их с антибиотиками последние имеют возможность полностью проявлять свое антимикробное действие; их активность и спектр действия даже несколько увеличиваются. Сами ингибиторы лактамаз обладают слабой антимикробной активностью.

На основе использования ингибиторов β -лактамаз создан ряд высокоэффективных комбинированных препаратов: Амоксиклав (Аугментин), Сультамициллин (Уназин), Тазоцин, Тиментин и др.

Амоксиклав(Amoxyclav)

Высокоэффективный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту, и действующий на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, включая пенициллиноустойчивые штаммы. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма; выводится преимущественно почками. Применяют внутрь 3 раза в сутки и в/в каждые 6-8 ч. Применение такое же, как и у амоксициллина. В связи с широким спектром действия и высокой активностью амоксиклав рассматривается как препарат, который можно назначать амбулаторным больным для «эмпирической» химиотерапии (до уточнения природы возбудителя инфекционного заболевания) и без исследования фармакокинетики.

Сультамициллин (Sultamicillin)

Содержит ампициллин-натрий и сульбактам-натрий в соотношении 2:1. Применяют внутрь, в/в, в/м 2 раза в сутки. Высокоэффективен при бронхитах, пневмонии и др.

Тазоцин (Tazocin)

Содержит пиперациллин и тазобактам. По спектру антибактериального действия и показаниям к применению близок к пиперациллину, высокоэффективен при перитоните и др. Вводят в/в медленно каждые 6-8 ч.

Тиментин (Timentin)

Содержит тикарциллин и клавулановую кислоту. Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий. Назначают в/в капельно 4-6 раз в сутки.

Побочные эффекты:

-аллергические реакции, которые могут проявляться в виде крапивницы, сыпи на коже и слизистых, артритов, артралгии, поражений почек, эозинофилии, ангионевротического отека, иногда анафилактического шока вплоть до летального исхода;

-при применении препаратов внутрь могут быть диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея), при в/м введении-болезненность, инфильтраты, при в/в- флебиты. Введение больших доз натриевой соли бензилпенициллина, особенно при эндолумбальном, может вызвать нейротоксические явления (тошнота, рвота, повышение рефлекторной возбудимости, симптомы менингизма, судороги, кома);

-прием кислотоустойчивых пенициллинов, особенно широкого спектра действия, может привести к возникновению дисбактериоза с последующим развитием суперинфекции, вызываемой устойчивыми к нему микроорганизмами (чаще дрожжеподобными грибами);

-у больных с патологией печени применение препарата (н-р, карбенициллина) в высоких дозах может привести к развитию геморрагического синдрома (вследствие нарушения свертывания крови);

- при использовании высоких доз возможны электролитные нарушения (гипернатриемия, гиперкалиемия), которые у больных с хронической сердечной недостаточностью могут сопровождаться нарастанием отеков, а у больных с хронической почечной недостаточностью-нарушением сердечного ритма;
- перекрестная аллергия между всеми пенициллинами, частично с цефалоспори-нами;
- нефротоксичность.

Противопоказания: повышенная чувствительность к пенициллину, больные с бронхиальной астмой, крапивницей, сенной лихорадкой и иными аллергическими заболеваниями.

Цефалоспорины

Цефалоспорины – β - лактамные антибиотики. В отличие от пенициллинов в основе их химического строения лежит 7 -аминоцефалоспоровая кислота, которая состоит из 2 колец: β - лактамного и дигидротиазинового. Первый антибиотик из группы цефалоспоринов (цефалоспорин C) был выделен из гриба *Cephalosporium acremonium*.

Основными особенностями цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами являются их большая резистентность по отношению к β - лактамазам и расширенный спектр действия, включая влияние на грамотрицательные микроорганизмы. Но полной устойчивостью к β –лактамазам не обладают. Будучи резистентными в отношении плазмидных лактамаз, они разрушаются хромосомными β –лактамазами, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями(н-р, *P.aeruginosa*). Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные.

Исходя из структуры, спектра действия и устойчивости к β –лактамазам цефалоспорины делят в настоящее время на 4 поколения:

Путь введения	Поколения цефалоспоринов			
	I	II	III	IV
Парентеральный (в/в, в/м)	Цефазолин Цефалотин	Цефуроксим Цефокситин Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон Цефоперазон Цефтазидим	Цефепим Цефпиром
Энтеральный	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуроксим аксетил	Цефиксим	

Механизм действия цефалоспоринов связан с нарушением синтеза компонентов клеточной стенки за счет угнетения фермента транспептидазы.

Характер действия: бактерицидный.

Все парентеральные (вводят в/в, в/м) препараты кислотонеустойчивы, поэтому не применяются внутрь.

Цефалоспорины I поколения

Спектр действия:

- грамположительные кокки : -стафилококки (в т.ч. β – лактамообразующие);
 -стрептококки;
 -пневмококки
- грамотрицательные кокки: -гонококки и менингококки чувствительны *in vitro*, но клинического значения это не имеет;
- грамотрицательные палочки: -кишечная палочка, протей (индолнегативный), но уступают по активности цефалоспоринам II-IV поколений, сальмонеллы, клебсиеллы;
 -спирохеты.

Не действуют на синегнойную палочку, энтерококки, листерии, β -лактамазопродуцирующие штаммы *H.influenzae*, MRSA.

Цефазолин (Cephazolin)

Синонимы: Цефамезин, Кефзол.

При парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, проникает через плацентарный барьер. Плохо проникает через ГЭБ (для лечения менингита не используется), в предстательную железу. Дает стабильные концентрации в крови и моче при введении 2-3 раза в сутки.

Цефалотин (Cephalotin)

Синоним: Кефлин.

В отношении кишечной палочки и клебсиелл уступает по активности цефазолину. Вводят 4-6 раз в сутки. При почечной недостаточности дозу уменьшают. При одновременном применении с аминогликозидами и полимиксином В повышается нефротоксичность.

Цефалексин (Cephalexinum)

Синоним: Цепорекс.

По спектру действия и активности близок цефазолину. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4-6 ч. Выделяется преимущественно с мочой в неизменном виде. Моча у больных, принимающих цефалексин, может дать ложную положительную реакцию на глюкозу.

Цефадроксил (Cefadroxil)

Синонимы: Дроксил, Дурацеф.

Вводят 1-2 раза в сутки. Быстро всасывается; выделяется в основном почками в неизменном виде. Хорошо проникает в органы и ткани (за исключением головного мозга и спинномозговой жидкости).

Цефалоспорины II поколения

Препараты этой группы в отличие от препаратов I поколения обладают более широким **спектром действия**:

-грамположительные кокки: по активности уступает цефалоспорином I поколения;

-грамотрицательные кокки: менингококки, гонококки;

-грамотрицательные палочки: кишечная палочка, сальмонелла, шигелла, клебсиеллы, протей;

-ряд анаэробов: клостридии, бактероиды;

Синегнойная палочка не чувствительна к ним.

Хорошо проникают в органы и ткани, за исключением ГЭБ.

Цефуроксим (Cefuroxim)

Синонимы: Аксетин, Зинацеф.

Устойчив к действию большинства лактамаз. По эффективности в отношении стафилококков превосходит другие цефалоспорины. Проникает через ГЭБ (при воспалении оболочек мозга). Вводят 3-4 раза в сутки. Выводится преимущественно почками в неизменном виде.

За рубежом выпускается производное цефуроксима **Цефуроксим аксетил** (Cefuroxime axetil)-препарат (пролекарство), предназначенный для приема внутрь. Замена карбоксигруппы более сложным эфирным радикалом позволила получить кислотоустойчивое соединение и разлагающееся в кишечнике с высвобождением активного цефуроксима. Применяют 1-2 раза в сутки.

Цефаклор (Cefaclor)

Синоним: Цеклор.

Отличается тем, что не действует на анаэробы, большинство энтерококков, листерии. Устойчив в отношении β- лактамаз. Назначают 3 раза в сутки.

Цефалоспорины III поколения

Препараты этой группы характеризуются более **широким спектром действия**, чем препараты I и II поколений:

-грамположительные кокки (по активности уступают препаратам I и II поколений);

-грамотрицательные бактерии (активность высокая), а некоторые влияют и на синегнойную палочку;

-антианаэробная активность низкая;

-не действуют на энтерококки.

Хорошо проникают в органы и ткани, в т.ч. через ГЭБ.

Цефотаксим (Cefotaxim)

Синонимы: Клафоран.

Фармакокинетика:

Хорошо проникает в различные ткани, проходит через ГЭБ. Не вытесняет билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому предпочтителен у новорожденных.

Метаболизируется в печени, причем метаболит (дезацетилцефотаксим) обладает

антимикробной активностью. Выделяется почками. T_{1/2}- около 1ч., метаболита - около 1,5ч.

Цефтриаксон (Ceftriaxon)

Синонимы: Роцефин, Цефтриабол.

Отличительной особенностью препарата является:

- медленное выведение из организма, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки, в тяжелых случаях 2 раза (высокая степень связывания с белками плазмы);
- широкий спектр действия (назначают при устойчивости микроорганизмов к другим цефалоспорином, пенициллинам, аминогликозидам).

Не разрушается β -лактамазами (плазмидными и большинством хромосомных). Выводится преимущественно почками в неизменном виде. Нельзя смешивать с другими антибиотиками.

Цефоперазон (Cefoperazone)

Синоним: Цефобид.

Активен в отношении синегнойной палочки. Разрушается β -лактамазами. Практически не проникает через ГЭБ; выделяется преимущественно желчью в неизменном виде. Вводят 2-3 раза в сутки. При употреблении алкоголя в период лечения возможна тетурамподобная реакция. Растворы цефоперазона несовместимы с растворами аминогликозидов.

Цефтазидим (Ceftazidime)

Синонимы: Фортум, Цефтидин.

Высоко активен в отношении синегнойной палочки, часто превосходит аминогликозиды и ципрофлоксацин. Также действует на ряд анаэробов (пептококки, пептострептококки). Менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков). Вводят 2-3 раза в день. Не метаболизируется, выделяется в основном почками (80-90%).

Цефалоспорины IV поколения

Характеризуются:

- повышенной по сравнению с препаратами III (но не I) поколения активностью в отношении грамположительной флоры;
- высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку и анаэробов (в отличие от других цефалоспоринов);
- не действуют на бактероиды, MRSA, энтерококки.

Устойчивы не только к плазмидным, но и к хромосомным β -лактамазам. Хорошо проникают в органы и ткани, но плохо через ГЭБ.

Цефпиром (Cefpirom)

Синоним: Кейтен.

Назначают 2 раза в сутки. Выделяется в основном почками, в небольших количествах с желчью. В связи с широким спектром действия и высокой эффективностью рекомендуется для использования в больничных и внебольничных условиях, в т.ч. для «эмпирической» терапии. Может применяться в сочетании с другими антибиотиками. Вводят в/в.

Цефепим (Cefepim)

Синоним: Максипим.

Назначают 2-3 раза в сутки. Подвергается биотрансформации, выводится преимущественно почками. Вводят в/в, в/м.

Созданы комбинированные препараты, содержащие цефалоспорины в сочетании с ингибиторами разрушающих их ферментов (н-р, сульбактам):

Сульперазон (Sulperazonum)

Препарат, содержащий цефоперазон в сочетании с сульбактамом. За счет сульбактама повышаются стабильность, антибактериальная активность и лечебная эффективность. Вводят в/в 2 раза в день.

Фармакокинетика:

Большинство цефалоспоринов плохо всасывается из пищеварительного тракта (вводят в/в, в/м). Часть препаратов всасывается достаточно хорошо. Цефалоспорины хорошо проникают в различные органы и ткани (в т.ч. в костную). Хорошо проникают через ГЭБ (III поколение). Цефалоспорины проникают через плацентарный барьер. Выводятся почками (большинство препаратов), некоторые с желчью в кишечник.

Применение:

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, плеврит);
- инфекции желчевыводящих путей;
- инфекции мочеполовой системы;
- инфекции ЛОР-органов;
- гнойные и раневые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- перитониты, эндокардиты; инфицированные ожоги;
- менингит;
- сепсис;
- гонорея и т.д.

Пероральные цефалоспорины назначают при среднетяжелом течении инфекции, в связи с меньшей антибактериальной активностью.

Побочные эффекты:

- раздражающее действие - при в/м введении могут быть болезненность, инфильтраты, при в/в- флебиты, при приеме внутрь - диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея);
- нефротоксичность, гепатотоксичность;
- угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения);
- псевдомембранозный колит (иногда);
- дисбактериоз, с последующим развитием суперинфекции (чаще кандидоз);
- аллергические реакции (крапивница, дерматит, зуд, сыпь, отек Квинке);
- псевдолиитаз;
- иногда перекрестная сенсibilизация с пенициллинами.
- нейротоксическое действие (нистагм, галлюцинации, судороги). Противопоказания: беременность, лактация, возраст до 2,5 л., почечная и печеночная недостаточность.

Больным с нарушением функции почек дозу уменьшают во избежание кумуляции.

Карбапенемы

Карбапенемы – β - лактамные антибиотики, имеющие в своей структуре β -лактамное кольцо. Они характеризуются наиболее **широким спектром** антибактериального действия в отношении многих микроорганизмов: грамположительные, грамотрицательные, включая синегнойную палочку, анаэробные бактерии; не инактивируются большинством β - лактамаз, в т.ч. инактивирующими пенициллины и цефалоспорины. К карбапенемам не чувствительны хламидии, микоплазмы, коринебактерии, микобактерии туберкулеза и лепры, простейшие.

I поколение: Имипенем, Тиенам

II поколение: Меропенем.

Механизм действия их связан с нарушением синтеза клеточной стенки, за счет которого оказывают **бактерицидное действие**.

Имипенем (Imipenem)

Полусинтетический антибиотик; является производным тиенамицина, продуцируемого

Streptomyces cattleya. Разрушается дигидропептидазой - I проксимальных почечных канальцев, тем самым снижается активность имипенема и усиливается его выведение почками, чем объясняется низкая концентрация препарата в моче. Вводят в/в по 2 г. в сутки.

Тиенам (Tienam)

Препарат, сочетающий **имипенем** и ингибитор фермента дигидропептидазы почек **циластатин**. В результате повышается концентрация имипенема в моче и крови. β - лактамазы циластатин не ингибирует и собственной антибактериальной активностью не обладает. Вводят в/в, в/м 2-4 раза в сутки.

Меропенем (Meropenem)

По структуре и действию близок к имипенему, но более устойчив к действию почечной дигидропептидазы. В связи с этим может применяться без добавления циластатина. Назначают в/в и в/м 3 раза в сутки. Хорошо проникает через тканевые барьеры. Метаболизируется в печени.

Применение:

- инфекции нижних дыхательных путей (включая внутрибольничную пневмонию);
- инфекции мочеполовой системы;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- перитонит, эндокардит;
- сепсис;
- гонорея;
- менингит (меропенем).

Побочные эффекты:

- раздражающее действие (болезненность, инфильтраты, тромбофлебиты в месте инъекции);
- диспепсические расстройства;
- нарушение функций печени и почек;
- аллергические реакции;
- судорожные реакции, парестезии, головная боль;
- суперинфекция (кандидоз);
- нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения).

Монобактамы

Монобактамы - β -лактамы антибиотики. В отличие от пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, их структурной основой является не бициклическая, а моноциклическая лактамная система. Получают синтетическим путем.

Азтреонам (Aztreonam)

Механизм действия связан с нарушением синтеза клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы.

Характер действия: бактерицидный.

Спектр действия: аэробные грамотрицательные микроорганизмы (эшерихии, клебсиеллы, протей, морганеллы, синегнойная палочка, серрации, нейсерии, гемофильная палочка).

Вводят в/в, в/м 3-4 раза в сутки. Биодоступность при в/м введении 100%, связывание с белками плазмы крови до 60%. Хорошо проникает в ткани, создает высокие концентрации в желчи, в плевральной, синовиальной жидкости. Выводится почками (секрецией).

Применение:

- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- гонорея;
- перитонит, сепсис и др.

Побочные эффекты:

- раздражающее действие в месте инъекции;
- диспепсические расстройства;
- аллергические реакции;
- тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени;
- возможны суперинфекция и гепатотоксическое действие (редко);
- псевдомембранозный колит (как правило, при комбинированном применении с другими антибиотиками).

Макролиды

Основой химической структуры всех макролидов является лактонное кольцо. Эритромицин, рокситромицин, кларитромицин и некоторые другие препараты содержат 14-членное кольцо; азитромицин – 15-членное кольцо; спирамицин и джозамицин – 16-членное. К лактонным кольцам присоединены различные заместители, существенно влияющие на свойства отдельных препаратов.

1. Биосинтетические макролиды:

Эритромицин

Олеандомицин

Спирамицин

Джозамицин

2. Полусинтетические макролиды:

Кларитромицин

Рокситромицин

3. Комбинированные препараты:

Олететрин (олеандомицин + тетрациклин)

Механизм действия:

Подавление синтеза белка микробной клетки на уровне рибосом, что связано с угнетением фермента пептидтранслоказы. Персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом, снижение вирулентности микроорганизмов.

Характер действия: бактериостатический.

Эритромицин – первый природный макролид.

Спектр действия эритромицина:

- грамположительные кокки: стафилококки, включая PRSA (пенициллинрезистентные); стрептококки и пневмококки. Энтерококки устойчивы;
- грамположительные палочки: палочка дифтерии, листерии;
- грамотрицательные кокки: *M. catarrhalis*;
- грамотрицательные палочки: *B. pertussis*, легионеллы. *H. influenzae* – низкая активность;
- хламидии, микоплазмы;
- спирохеты.

Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами.

Фармакокинетика:

Биосинтетические препараты из ЖКТ всасываются неполно, но в достаточной степени, чтобы в крови и тканях создались бактериостатические концентрации. В кислой среде желудка частично разрушаются, поэтому эти препараты необ-

ходимо вводить в капсулах или таблетках (драже) со специальным покрытием, обеспечивающим высвобождение препарата только в тонком кишечнике.

Препараты, полученные полусинтетическим путем, обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами при высокой антибактериальной активности. Они хорошо всасываются, проникают в различные ткани (дыхательных путей, урогенитального тракта, мягкие ткани), хорошо проникают внутрь клеток, что важно для элиминации внутриклеточных возбудителей. Проникают через плаценту. Через неповрежденный ГЭБ не проходят. Выделяются макролиды с желчью и частично почками.

Длительность действия эритромицина, олеандомицина примерно 4-6 часов.

Полусинтетические макролиды активнее биосинтетических в 2-4 раза, длительность их действия составляет 10-14 часов.

Применение:

- при инфекциях дыхательных путей (пневмонии, пневмоплевритах, хроническом бронхите в стадии обострения, тонзиллите и фарингите, скарлатине);
- хламидиозе, легионеллезе, коклюше, дифтерии;
- инфекциях кожи и мягких тканей (включая угревую сыпь);
- при септических состояниях, рожистом воспалении;
- мастите;
- остеомиелите;
- перитоните;
- инфекциях органов малого таза;
- гнойном отите;
- инфекциях глаз и других гнойно-воспалительных процессах;
- назначают также больным гонореей и сифилисом, для профилактики и лечения ревматизма, при непереносимости антибиотиков группы пенициллинов;
- в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяют мидекамицин и кларитромицин;
- микоплазменные инфекции (рокситромицин, кларитромицин, эритромицин);
- токсоплазмоз (спирамицин, кларитромицин);
- атипичные микобактериозы при СПИДе (кларитромицин, сумамед).

При тяжелых формах инфекционных заболеваний, когда прием макролидов внутрь малоэффективен или невозможен, прибегают к внутривенному введению (эритромицин фосфат).

Побочные эффекты: макролиды являются малотоксичными антибиотиками и относительно редко вызывают побочные эффекты. При длительном применении возможны реакции со стороны печени (желтуха). Могут быть диспепсические расстройства. В отдельных случаях может наблюдаться повышенная чув-

ствительность к препаратам с появлением аллергических реакций, суперинфекции.

Противопоказаны макролиды при индивидуальной повышенной чувствительности к ним и при тяжелых нарушениях функции печени.

Биосинтетические макролиды

Эритромицин (Erythromycinum)

Синоним: эумицин.

Продуцируется *Streptomyces erythreus*. Переносится лучше чем пенициллины и может применяться при аллергии к пенициллину.

Фармакокинетика:

Всасывается в ЖКТ неполностью. Биодоступность варьирует от 30 до 65 %, причем значительно снижается в присутствии пищи. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ – 1,5-2,5 часа.

Олеандомицин (Oleandomycini phosphas)

Синоним: цикламицин.

Устаревший препарат. По антимикробному спектру близок к эритромицину, но менее активен.

Хуже переносится.

Спирамицин (Spiramycin)

Синоним: ровамицин.

Спирамицин эффективен при токсоплазмозе, хламидиозе.

Отличия от эритромицина:

- активен против некоторых пневмококков, резистентных к 14 и 15- членным макролидам;
- действует на токсоплазмы;
- биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- лучше переносится.

Как и эритромицин, может применяться у беременных.

Джозамицин (Josamycin)

Синоним: вильпрафен

Отличия от эритромицина:

- менее активен против большинства эритромициночувствительных микроорганизмов;
- действует на ряд стафилококков, пневмококков, резистентных к 14 и 15-членным макролидам;
- более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;

–реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию.

Полусинтетические макролиды

Основной особенностью полусинтетических макролидов является преимущественное действие (высокая активность) в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (хламидий, легионелл). Слабо или совсем не влияют на микобактерии, мелкие и средние вирусы, грибы.

Кларитромицин (Clarithromycin)

Синоним: клацид.

Отличия от эритромицина:

- имеет активный метаболит – 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышена активность против *H. Influenzae*;
- самый активный из всех макролидов в отношении *H.pylori*;
- действует на атипичные микобактерии (*M.avium* и др.), вызывающие инфекции при СПИДе;
- большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;
- более высокие концентрации в тканях;
- более длительный $T_{1/2}$ (3-7 часов);
- лучшая переносимость;
- не назначается детям до 6 месяцев, беременным и кормящим грудью.

Рокситромицин (Roxithromycin)

Синоним: рулид.

Отличия от эритромицина:

- более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- более высокие концентрации в крови и тканях;
- более продолжительный $T_{1/2}$ - 10-12 часов;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

1. Комбинированные препараты:

Олететрин (Oletetrinum)

Устойчивость к препарату развивается медленнее, чем к отдельным его компонентам. Назначают внутрь. Может применяться для профилактики инфекционных послеоперационных осложнений.

Азалиды

Азитромицин (Azythromycinum)

Синоним: сумамед, хемомицин.

Полусинтетический 15-членный макролид с гетероатомами азота и кислорода, входящий в подкласс азалидов, являющийся полусинтетическим производным эритромицина.

Характер действия: бактериостатический, в больших концентрациях бактерицидный.

Спектр действия:

- грамположительная флора (стафилококки, стрептококки, пневмококки), в том числе продуцирующие β -лактамазу;
- грамотрицательная флора (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, гонококки, легионеллы, шигеллы, сальмонеллы);
- анаэробы (бактероиды, клостридии, пептококки); хламидии, микоплазмы, спирохеты.

По сравнению с эритромицином активнее в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Фармакокинетика:

Быстро всасывается в ЖКТ (устойчив в кислой среде), биодоступность составляет около 37%, $T_{1/2}$ 14-68 часов, хорошо проникает в органы и ткани (концентрации в тканях в 10-50 раз выше, чем в плазме). Являясь слабым основанием, легко проникает через мембрану клетки, накапливаясь внутриклеточно, преимущественно в лизосомах. Бактерицидная концентрация в очаге инфекционного воспаления поддерживается в течение 5-7 дней после последней дозы. Через гематоэнцефалический барьер не проходит.

Подвергается биотрансформации в печени, выводится преимущественно с желчью.

Обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Отличия от эритромицина:

- более активен в отношении *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* и *H.pylori*;
- биодоступность (около 40%) меньше зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- имеет значительно более длительный $T_{1/2}$ (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1-3-5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5-7 дней после отмены;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Применение:

- инфекции дыхательных путей (ангина, пневмонии, бронхиты, фарингиты, ларингиты, синуситы);
- скарлатина;
- рожа, угревая сыпь;

-инфекции мочевыводящих путей (хламидийные уретриты и цервициты);
-гонорейный и негонорейный боррелиоз(болезнь Лайма);
-атипичные бактериозы, СПИД и др.инфекционные заболевания.Используют также в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактер.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, редко может возникнуть холестаз, желтуха, нарушение слуха.

Противопоказан при выраженном нарушении функции печени и почек.

Тетрациклины

В основе их химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система, имеющая общее название «тетрациклин».

1.Биосинтетические тетрациклины:

Тетрациклин

Окситетрациклина гидрохлорид

2.Полусинтетические тетрациклины:

Доксициклина гидрохлорид

3.Комбинированные препараты:

А) для наружного применения:

Гиоксизон (окситетрациклин + гидрокортизон)

Полькортолон (тетрациклин + триамцинолон)

Б) для внутреннего применения:

Олететрин (тетрациклин + олеандомицин)

Механизм действия: подавление синтеза белка микробной клетки на уровне рибосом. Также тетрациклины необратимо связывают металлы (Ca, Fe, Mg, Mn), образуя с ними хелатные соединения, и ингибируют ферментные системы.

Характер действия: бактериостатический.

Спектр действия:

-грамположительные кокки: стафилококки, стрептококки, однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков и большинства стафилококков. Энтерококки устойчивы;

-грамположительные палочки: листерии, возбудители сибирской язвы;

-грамотрицательные кокки: *M.catarrhalis*. Гонококки чаще устойчивы;

-грамотрицательные палочки: иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, *H.influenzae*, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии. Многие штаммы *E.coli*, сальмонелл и шигелл устойчивы. -анаэробы: клостридии (кроме *C.difficile*), фузобактерии. Большинство штаммов *B.fragilis* устойчивы;

-спирохеты,риккетсии, хламидии;

-микоплазмы;

-актиномицеты;

-простейшие: *P.falciparum*, возбудитель амебной дизентерии.

-эффективны при болезни Лайма (клещевой боррелиоз). Малоактивны или неактивны в отношении протей, синегнойной палочки, большинства грибов и мелких вирусов (гриппа, полиомиелита, кори и др.). Не достаточно эффективны в отношении кислотоустойчивых бактерий. По влиянию на грамположительную флору уступают по активности пенициллинам.

Фармакокинетика:

При энтеральном введении тетрациклины хорошо всасываются, быстро проникают во многие органы и ткани, через неповрежденный гематоэнцефалический барьер проникают плохо, но при заболеваниях мозга и его оболочек, их поступление увеличивается. Хорошо проникают через плацентарный барьер.

Максимальная концентрация в плазме крови при введении тетрациклинов внутрь накапливается через 2-4 часа. В циркулирующей крови значительная часть тетрациклинов связывается с белками плазмы (20-80%).

Наиболее продолжительно действует доксициклин (24 часа). Их концентрация в плазме крови снижается на 50% через 8-15 часов. По длительности действия тетрациклины располагаются следующим образом: доксициклин > окситетрациклин > тетрациклин.

Выводятся из организма в основном с мочой и калом, частично с желчью (часть, выделяющаяся с желчью, подвергается повторному всасыванию из тонкого кишечника).

При нарушении выделительной функции почек выведение тетрациклинов с мочой уменьшается и повышается их концентрация в крови, что может привести к явлениям кумуляции.

Рекомендуется применять тетрациклины после еды (во избежание раздражения слизистой оболочки желудка), запивая большим количеством воды. Не следует запивать молоком или одновременно применять препараты, содержащие ионы Ca, Mg, Al (кальция хлорид, антациды).

Устойчивость развивается постепенно. Препараты тетрациклиновой группы вызывают перекрестную устойчивость.

Применение:

-инфекции дыхательных путей (пневмонии, бронхиты, плевриты, ангина);

-подострый септический эндокардит;

-бактериальная и амёбная дизентерия;

-коклюш, скарлатина;

-гонорея;

-бруцеллез, туляремия;

-сыпной и возвратный тифы;

- инфекционные заболевания мочевыводящих путей;
- менингит и др.

К парентеральному применению (доксциклин) прибегают обычно при тяжелых инфекционных заболеваниях, когда требуется быстрое создание в крови высоких концентраций препарата (при сепсисе, перитонитах, инфекционных осложнениях у хирургических больных и др.), а также в случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или невозможен (при рвоте, операциях в полости рта и на ЖКТ, при бессознательном состоянии больного и др.).

Под мозговые оболочки не вводятся, так как у тетрациклинов выражено раздражающее действие. Тетрациклины используются при развитии устойчивости микроорганизмов к пенициллинам и стрептомицину, или при сенсibilизации больного к этим антибиотикам.

Также тетрациклины применяют наружно, в виде мазей. Тетрациклиновая глазная мазь используется для лечения трахомы и конъюнктивитов, блефаритов и других инфекционных заболеваний глаз.

Побочные эффекты:

- аллергические реакции (при этом поражаются кожные покровы, возникает легкая лихорадка). Аллергические реакции на тетрациклины наблюдаются значительно реже, чем на пенициллины и цефалоспорины;
- раздражающее действие (окситетрациклин) в виде диспепсических явлений, глоссита, стоматита и других нарушений со стороны слизистой оболочки пищеварительного тракта;
- внутривенное введение может приводить к тромбофлебитам;
- тетрациклины обладают определенной гепатотоксичностью (главным образом окситетрациклин);
- снижают синтез протромбина, что приводит к нарушению свертывания крови;
- тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе и в тканях зубов и образуют хелатные соединения с солями кальция, что приводит к нарушению формирования скелета и закладки зубов, остеопорозу и остеомаляции, окрашиванию и повреждению зубов;
- синдром псевдоопухоли мозга: повышение внутричерепного давления при длительном применении;
- одним из нежелательных эффектов тетрациклинов является их способность вызывать фотосенсибилизацию (повышение чувствительности кожи к действию солнечных лучей) и связанные с ней дерматиты (чаще доксициклин);
- типично для тетрациклинов их влияние на обмен веществ. Они угнетают синтез белка (антианаболическое действие), увеличивают выведение из организма ионов натрия, воды, аминокислот, отдельных витаминов и ряда других соединений;

–характерным осложнением при лечении тетрациклинами является суперинфекция. Являясь антибиотиками широкого спектра действия, тетрациклины подавляют сапрофитную микрофлору пищеварительного тракта и способствуют развитию кандидомикоза, суперинфекции стафилококками, протеем, синегнойной палочкой. Наиболее опасным является вызываемый стафилококками энтероколит, который может протекать очень тяжело, иногда псевдомембранный колит. Угнетение сапрофитной флоры является одной из причин развития у больных недостаточности витаминов группы В (сапрофиты участвуют в их синтезе), которая отягощает поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта, вызываемая раздражающим действием тетрациклинов и суперинфекцией.

Для предупреждения и лечения кандидомикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком нистатином. Кроме того, целесообразно одновременно с тетрациклинами назначать витамины группы В, эубиотики, пребиотики. Для подавления суперинфекции стафилококками, протеем или синегнойной палочкой используют противомикробные средства с соответствующим спектром действия;

Противопоказания:

Тетрациклины противопоказаны при повышенной чувствительности к ним. С осторожностью следует применять их при заболеваниях печени, почек и лейкопении. Не следует назначать при беременности и детям до 8 лет.

Биосинтетические тетрациклины.

Тетрациклин (Tetracyclinum)

Продуцируется *Streptomyces aureofaciens*. Является классическим представителем данной группы. По продолжительности действия уступает другим тетрациклинам. Биодоступность при приеме внутрь натощак – 75%, в присутствии пищи значительно снижается. Т ½ - 8 часов. Часто вызывает нежелательные реакции.

Окситетрациклина гидрохлорид (Oxytetracyclini hydrochloridum)

Мазь «Гиоксизон», содержащая окситетрациклина гидрохлорид и гидрокортизона ацетат используется для лечения инфицированных экзем, инфицированных ран, гнойничковых заболеваний кожи, эрозий, дерматитов аллергической природы.

Полусинтетические тетрациклины.

Доксициклина гидрохлорид (Doxycyclini hydrochloridum)

Имеет более высокую биодоступность, действует дольше и лучше переносится. При повторном применении возможна кумуляция. Высоко эффективен при бруцеллезе.

Лучший на сегодняшний день антибиотик тетрациклиновой группы. Превосходит тетрациклин по активности против пневмококков. Всасывается лучше, чем тетрациклин, биодоступность (90-100%) практически не зависит от пищи. Высокие уровни достигаются в бронхиальном секрете, синусах, желчи, предстательной железе. Как и другие тетрациклины, плохо проходит через ГЭБ. Практически полностью выводится через ЖКТ, поэтому, в отличие от тетрациклина, может применяться при почечной недостаточности. Имеет самый длительный среди тетрациклинов $T_{1/2}$ 15-24 часа.

Группа левомецетина

Синтетический препарат, идентичный природному антибиотику хлорамфениколу, являющемуся продуктом жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*.

Левомецетин

Левомецетина стеарат

Левомецетина сукцинат

Синтомицин

Комбинированные препараты: левовинизоль и левомеколь

Механизм действия: оказывает бактериостатическое действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H.influenzae*.

Характер действия: бактериостатический.

Спектр действия:

Хлорамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности, но в процессе многолетнего использования ряд бактерий приобрел устойчивость.

-грамположительные: стрептококки, стафилококки (многие штаммы устойчивы), пенициллинорезистентные пневмококки, энтерококки (малочувствительны);

-грамотрицательные кокки: менингококки и гонококки;

-грамположительные палочки: возбудители сибирской язвы;

-грамотрицательные палочки: *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы;

-возбудители бруцеллеза, туляремии и некоторые крупные вирусы (возбудители трахомы, пситтакоза, пахового лимфогрануломатоза и др.).

Слабо активны в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших.

Фармакокинетика:

При приеме внутрь левомецетин быстро всасывается, биодоступность 75-90%. Терапевтическая концентрация поддерживается в течении 4-5 часов. Хорошо

проникает в органы и жидкости организма, а также через гематоэнцефалический барьер и плаценту, обнаруживается в материнском молоке.

Подвергается биотрансформации в печени и кишечнике, выводится в основном с мочой (главным образом в виде неактивных метаболитов), частично – желчью. Период полувыведения у взрослых составляет 1,5-3,5 ч, у детей может увеличиваться до 6,5 ч, а у новорожденных - до 24 ч и более. При использовании глазных лекарственных форм (капли, линимент) происходит внутриглазное и частичное системное всасывание хлорамфеникола. Создаются высокие концентрации во внутриглазной жидкости. Устойчивость микроорганизмов к левомицетину развивается относительно редко.

Левомицетин (Laevomycetinum)

Синоним: хлорамфеникол, хлороцид.

Природный аналог левомицетина хлорамфеникол является продуктом жизнедеятельности микроорганизмов *Streptomyces Venezuelae*. Левомицетин получают в основном синтетическим путем. Мало растворим в воде, легко – в спирте.

Левомицетина стеарат (Laevomycetini stearas)

Синоним: эулевомицетин

Левомицетина стеарат используется для лечения кишечных инфекций. В ЖКТ омыляется с образованием левомицетина, который и является действующим веществом; концентрация левомицетина в крови при приеме левомицетина стеарата нарастает медленнее, чем при приеме левомицетина. Назначают 3-4 раза в сутки.

Левомицетина сукцинат (Laevomycetini succinas)

Синоним: хлорицид С

Левомицетина сукцинат применяется парентерально (внутривенно, подкожно, внутримышечно).

Синтомицин (Synthomycin)

Синтетический рацемат левомицетина. Синтомицин применяется наружно при трофических язвах, инфицированных ранах.

Левовинизоль (Laeovinisolum)

Левовинизоль применяют для лечения ожогов, трофических язв, пролежней и инфицированных ран.

Левомеколь (Laevomecolum)

Оказывает антимикробное и противовоспалительное действие. Применяют для лечения гнойных ран. Мазью пропитывают стерильные марлевые салфетки, рыхло заполняют ими раны. Перевязки производят ежедневно, до полного очищения раны от гнойно-некротических масс.

Применение:

-бактериальный менингит;

- абсцесс мозга;
- генерализованные формы сальмонеллезов;
- брюшной тиф;
- риккетсиозы: сыпной тиф;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- газовая гангрена;
- чума.

Побочные эффекты:

- диспепсические явления, раздражение слизистых оболочек рта, зева;
 - кожная сыпь, дерматиты и др.;
 - токсическое влияние на кроветворную систему (ретикулоцитопения, гранулоцитопения, иногда уменьшение числа эритроцитов). В отдельных случаях вероятна апластическая анемия. Тяжелые осложнения со стороны кроветворной системы, чаще связаны с применением левомицетина в больших дозах;
 - наиболее чувствительны к препарату дети раннего возраста;
 - в больших дозах левомицетин может также вызывать психомоторные расстройства (спутанность сознания, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение остроты слуха и зрения);
 - применение препаратов иногда сопровождается подавлением микрофлоры кишечника, развитием дисбактериоза, вторичные грибковые инфекции;
 - при использовании левомицетина в виде глазных капель и мази возможны местные аллергические реакции;
 - у новорожденных кардиотоксическое действие (сердечная недостаточность, коллапс, кожные покровы приобретают серый оттенок), что связано с медленным выведением препарата почками и недостаточностью ферментов печени.
- Лечение препаратами следует проводить под контролем картины крови и функционального состояния печени и почек больного.

Не следует назначать препарат при острых респираторных заболеваниях, ангинах и с профилактической целью. Не допускается необоснованное назначение левомицетина и применение его при легких формах инфекционных процессов, особенно в детской практике. Учитывая высокую токсичность левомицетины рассматриваются как резервные антибиотики.

В настоящее время резорбтивно используется, как антибиотик резерва, и применяется только при тяжелых формах инфекций, чувствительных к нему(ввиду высокой токсичности).

Аминогликозиды

Характерной химической особенностью антибиотиков данной группы является наличие в их молекулах общих структурных элементов – аминосахаров, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом.

I поколение – стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин;

II поколение – гентамицин, тобрамицин;

III поколение – сизомицин, амикацин;

Механизм действия аминогликозидов обусловлен их необратимым связыванием со специфическими рецепторами бактериальных рибосом и угнетением синтеза белка.

Характер действия: бактерицидный.

Спектр действия:

-грамположительные кокки: стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений); стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину, но при применении совместно с пенициллином отмечается выраженный синергизм; -пневмококки устойчивы к аминогликозидам;

-грамотрицательные кокки: гонококки, менингококки – умеренно чувствительны;

-грамотрицательные палочки: *E.coli*, протеи, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений); *P.aeruginosa* (аминогликозиды II-III поколений), сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, но для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики нельзя применять в связи с низкой эффективностью, что обусловлено плохим проникновением аминогликозидов внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы;

-микобактерии: *M.tuberculosis* (стрептомицин, канамицин и амикацин). При этом каждый из препаратов имеет отличия по активности и спектру.

На патогенные грибы, риккетсии, вирусы и анаэробную флору не влияют.

Фармакокинетика:

Практически не всасываются в ЖКТ (перорально назначаются перед операциями на толстом кишечнике). Хорошо всасываются при введении в/м, интраперитонеально и интраплеврально. Для некоторых характерно в/в капельное введение. По сравнению с β -лактамами и фторхинолонами хуже проходят через различные тканевые барьеры (ГЭБ – при менингите проницаемость повышается); создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете, желчи. Здоровая кожа для аминогликозидов непроницаема, но отмечается хорошее всасывание препаратов с ожоговой поверхностью. В высоких концентрациях накапливаются

в ткани почек. В печени не метаболизируются, выводятся с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ всех препаратов – 2-3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек $T_{1/2}$ возрастает до 5-8 ч.

Аминогликозиды I поколения

Стрептомицина сульфат (Streptomycini sulfas)

Первый аминогликозидный антибиотик, продуцируемый грибом *Actinomyces globisporus streptomycini*.

Наибольший интерес придает его антибактериальному действию на микобактерии туберкулеза, возбудителей особо опасных инфекций (туляремии, чумы и бруцеллеза), зеленыя стрептококк и энтерококки, вызывающие бактериальный эндокардит (в сочетании с пенициллинами).

Резистентность развивается относительно быстро.

Вводят препарат чаще всего внутримышечно, а также в полости.

В основном применяется для лечения туберкулеза в качестве основного препарата.

Является наименее нефротоксичным из аминогликозидов.

Обладает высокой кохлеатоксичностью и особенно вестибулотоксичностью.

Неомицина сульфат (Neomycini sulfas)

В отношении стрептококков малоактивен.

В настоящее время используется ограниченно (выраженная нефро- и ототоксичность). Парентеральное введение запрещено.

Назначается местно при гнойных заболеваниях кожи (пиодермия, инфицированные экземы т.д.) и внутрь перед операциями на толстом кишечнике.

Неомицин входит в состав мазей Пимафукорт (неомицин, гидрокортизон, натамицин), Полижинакс (неомицин, полимиксин, нистатин), Синалар Н (синафлан, неомицин) и в состав глазных (ушных) капель – Софрадекс (неомицин, грамицидин, дексаметазон).

Местное применение протекает без побочных эффектов.

У детей не применяют.

Мономицин (Monomycinum)

Антибиотик, являющийся смесью сульфатов органического основания, продуцируемого *Actinomyces circulatus* var. *Monomycini*.

Слабо действует на стрептококки. В отличие от других аминогликозидов обладает способностью подавлять развитие ряда простейших: возбудителя кожного лейшманиоза (основное показание), токсоплазмы, дизентерийной амебы и др.

Назначается только внутрь.

Особенности применения: против кожного лейшманиоза, бактериальной и амебной дизентерии.

Канамицин (Kanamycin)

Устаревший препарат.

Спектр действия: кислотоустойчивые бактерии (включая, микобактерии туберкулеза). Уступает по активности в отношении грамотрицательной флоры аминогликозидам II поколения.

При в/м введении канамицин проникает в плевральную, синовиальную жидкости, в бронхиальный секрет, желчь. При вдыхании в виде аэрозоля из-за плохой всасываемости создается высокая концентрация в легких и верхних дыхательных путях.

Используют при туберкулезе (препарат II ряда).

Обладает высокой ото- и нефротоксичностью.

Аминогликозиды II и III поколения

Также имеют широкий спектр действия (на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы). Наибольший интерес представляет их активность в отношении синегнойной палочки, протей, кишечной палочки. Амикацин еще действует на микобактерии туберкулеза.

Гентамицина сульфат (Gentamycin sulfas)

Синоним: Гарамицин.

Оказывает бактериостатическое действие.

Применяют внутримышечно, внутривенно (капельно) и местно.

Гентамицин назначают при смешанной инфекции, а также, если возбудитель не установлен (обычно в сочетании с полусинтетическими пенициллинами).

В настоящее время в связи с широким использованием гентамицина многие нозокомиальные микроорганизмы, прежде всего синегнойная палочка и клебсиелла, приобрели резистентность к препарату.

По сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ототоксичен.

Тобрамицин (Tobramycin)

Антибиотик, продуцируемый *Str. Tenebrarius*.

Более эффективен, чем гентамицин в отношении синегнойной палочки (в большинстве случаев отмечается ко-резистентность к обоим препаратам), но менее – в отношении других грамотрицательных бактерий.

Помимо парентерального введения применяется также в виде глазных капель.

Тобрамицин обладает меньшей нефро- и ототоксичностью, чем гентамицин и другие аминогликозиды.

Сизомицина сульфат (Sisomycin sulfas)

Антибиотик, продуцируемый *Micromonospora inyoensis* или родственными микроорганизмами.

По спектру действия близок к гентамицину, но более активен.

Вводят парентерально.

Амикацина сульфат (Amikacini sulfas)

Получают полусинтетическим путем из канамицина А.

Один из наиболее активных антибиотиков-аминогликозидов: действует на многие штаммы грамотрицательных бактерий (в том числе *P.aeruginosa*), резистентных к гентамицину и другим аминогликозидам II поколения. Активен против *M.tuberculosis*.

Является резервным противотуберкулезным препаратом.

По сравнению с гентамицином несколько менее нефротоксичен.

Применение:

- заболевания ЖКТ, перед операцией на пищеварительном тракте для санации кишечника (неомицин, канамицин);
- лечение тяжелых гнойно-септических заболеваний (сепсис, менингит, перитонит, септический эндокардит);
- инфекции дыхательных (пневмония, бронхопневмония, плеврит, эмпиема и абсцесс легкого) и мочевыводящих (хронический пиелонефрит, цистит, уретрит) путей;
- инфекционные заболевания глаз (неомицин, гентамицин, тобрамицин), мягких тканей, кожи (неомицин, тобрамицин, амикацин,);
- при особо опасных инфекциях (туляремии, бруцеллезе и чуме – стрептомицин, гентамицин), туберкулезе (стрептомицин, канамицин, амикацин).

Побочные эффекты:

- нефротоксичность – накапливаются в корковом слое почек, способствуют появлению белка в моче.
- ототоксичность – поражение вестибулярной ветви VIII пары черепных нервов (нарушение равновесия, ориентации), реже – слуховой ветви (шум в ушах, необратимое понижение слуха вплоть до полной глухоты).
- курареподобный эффект – блок нервно-мышечной проводимости, что может быть причиной угнетения дыхания.
- лейкопения, тромбоцитопения (гентамицин, тобрамицин, амикацин).
- аллергические реакции (редко).
- диспепсические нарушения.
- перекрестная устойчивость среди аминогликозидов.

Полимиксины

Полимиксинами называют группу родственных антибиотиков, продуцируемых спорообразующими почвенными бактериями *Bacillus polymyxa* или близкими микроорганизмами.

По химическому строению полимиксины являются сложными соединениями, включающими остатки полипептидов. Разные полимиксины имеют добавочное буквенное обозначение.

Полимиксин М

Полимиксин В

Механизм действия связан с повреждающим влиянием на цитоплазматическую мембрану. Нарушая ее проницаемость, полимиксины способствуют выведению многих компонентов цитоплазмы в окружающую среду. Происходит лизис микроорганизмов. **Бактерицидный эффект** наблюдается как в состоянии покоя, так и в процессе роста, и размножения бактерий. Действуют полимиксины только на внеклеточно расположенные микроорганизмы.

Спектр действия:

Влияют преимущественно на :

-грамотрицательные микроорганизмы: сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы; эффективны в отношении синегнойной палочки.

Не действуют на кокковые аэробные (стафило-, стрепто-, пневмо-, гоно-, и менингококки) и анаэробные микроорганизмы, а также на большинство штаммов протей, на возбудителей туберкулеза, дифтерии и грибы.

Развитие устойчивости к полимиксинам во время лечения наблюдается редко.

Фармакокинетика:

При введении внутрь и местном применении практически не всасываются; через ГЭБ не проникают; медленно выводятся почками.

Полимиксина М сульфат (Polymyxini M sulfas)

Назначают только наружно и внутрь; парентеральное введение не допускается (проявляет нефро- и нейротоксическое действие).

Находит применение также при подготовке больных к операциям на ЖКТ.

При назначении внутрь токсического действия на организм не оказывает. При местном применении побочные явления обычно отсутствуют.

Полимиксина В сульфат (Polymyxini B sulfas)

Применяется в отличие от полимиксина М не только внутрь и местно, но и в/м и в/в (капельно). Причем парентерально вводят только в условиях стационара.

При в/м введении быстро всасывается, максимальная концентрация в крови через 1-2 часа.

Возможно применение препарата также при инфекциях мочевыводящих путей (цистит, уретрит).

Полимиксин В обладает большей токсичностью, чем полимиксин М: при в/м введении вероятна местная болезненность, при в/в – развитие флебитов. В редких случаях отмечается блокада нервно-мышечной проводимости. А при прие-

ме внутрь возможны боли в эпигастральной области, тошнота, снижение аппетита (обычно проходящие после отмены препарата).

Препарат противопоказан при миастении, беременным назначают только по жизненным показаниям.

Недопустимо совместное применение полимиксина В сульфата с курареподобными средствами, а также с антибиотиками группы аминогликозидов, обладающими нефротоксическими свойствами.

Применение:

-при желудочно-кишечных заболеваниях (колиты, энтероколиты, гастроэнтероколиты), вызванных грамотрицательными бактериями и синегнойной палочкой; рекомендуется применять при острой и хронической дизентерии в случаях, когда другие антибиотики неэффективны;

-при вялोजаживающих ранах, инфицированных ожогах, некротических язвах, пролежнях, воспалительных болезнях глаз и уха, абсцессах и иных гнойных заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой и другими грамотрицательными микроорганизмами.

Полимиксины можно сочетать с другими антибиотиками, действующими на грамположительные микроорганизмы.

Побочные эффекты:

-при длительном использовании в больших дозах возможны изменения в почках (лечение под постоянным контролем за функцией почек, анализы мочи надо производить не реже одного раза в 2 дня);

-иногда наблюдаются аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, эозинофилия и др.);

-местно-раздражающие действия (покраснение кожи, сыпь).

Противопоказания: нарушения функции почек, аллергические реакции.

Линкозамиды (линкомицины)

Линкомицин – природный антибиотик

Клиндамицин - полусинтетический

По антибактериальному действию сходны с антибиотиками группы макролидов, хотя отличаются от них по химической структуре.

Механизм действия связан с подавлением синтеза белка микроорганизмов.

Характер действия: В терапевтических дозах бактериостатический.

Спектр действия:

-грамположительные микроорганизмы (стафилококки, устойчивые к другим антибиотикам, стрептококки, пневмококки, палочка дифтерии);

-некоторые анаэробы (возбудителей газовой гангрены, столбняка, *Bacteroides fragilis*);

На грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы не действуют.

Устойчивость микроорганизмов вырабатывается медленно.

Фармакокинетика:

Всасываемость в ЖКТ для каждого препарата различна. Хорошо проникают в жидкости и ткани организма, в том числе в костную ткань; через гистогематические барьеры проходят плохо, но при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости значительно возрастает; подвергаются биотрансформации в печени, выводятся с мочой и желчью. При нарушении функций почек и печени выведение препаратов замедляется. Линкозамиды применяются внутримышечно, внутривенно, внутрь, а также местно.

Линкомицина гидрохлорид (Lincomycini hydrochloridum)

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis* или родственными актиномицетами.

Для линкомицина характерна частичная всасываемость в ЖКТ (20-30% дозы), биодоступность при приеме натощак составляет 30%, после еды – 5%; максимальная концентрация в крови через 2-4 ч, $T_{1/2}$ – 4-6 ч.

Клиндамицин (Clindamycinum)

7-хлордезоксипроизводное линкомицина.

Выпускается в виде гидрохлорида – для приема внутрь и фосфата – для инъекций (в/м и в/в).

Активность клиндамицина против бактероидов и неспорообразующих анаэробов больше в 2-10 раз, чем у линкомицина.

При приеме внутрь хорошо всасывается (лучше чем линкомицин), биодоступность составляет около 90%, $T_{1/2}$ – 2,5 часа; после в/м введения максимальная концентрация в крови через 2-2,5 часа.

Применение:

При тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях:

- органов дыхания (аспирационная пневмония, абсцесс и гангрена легких, эмпиема плевры);
- органов малого таза, брюшной полости (перитонит, абсцессы);
- костей (остеомиелиты и другие инфекционные поражения костей и суставов);
- кожи и мягких тканей (включая рожистое воспаление);
- отитах, токсоплазмозе и др. инфекциях, обусловленных чувствительными к ним микроорганизмами.

При инфекциях, вызванных устойчивыми к пенициллинам и иным антибиотикам возбудителям и при аллергии к пенициллинам.

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота, диарея и боли в животе;

- снижение артериального давления, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры(при быстром в/в введении, редко);
- аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение функции печени, желтуха.
- псевдомембранозный колит (диарея со слизистыми и кровянистыми выделениями, боли в области живота, лихорадка);
- при продолжительном применении могут возникать кандидозы.

Гликопептиды

Ванкомицин

Тейкопланин.

Механизм действия: нарушают синтез клеточной стенки.

Характер действия: бактерицидный.

Спектр действия:

Активны в отношении ряда грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, коринебактерий, листерий, актиномицетов и клостридий).

Фармакокинетика:

Из пищеварительного тракта всасываются плохо. Проникают в полость плевры и миокард, синовиальную и асцитическую жидкости; проходят через гематоэнцефалический барьер, особенно при менингите. Выводятся преимущественно почками в неизмененном виде.

Ванкомицин (*Vancomycinum*)

Трициклический гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*.

Применяют в/в (капельно) и внутрь. При в/в введении терапевтические концентрации в крови поддерживаются 8-10 ч, $T_{1/2}$ – 1-8 ч, характеризуется способностью быстро проникать в органы и ткани.

Так как ванкомицин помимо парентерального введения назначается и внутрь, он находит применение также при псевдомембранозном колите, острых и хронических заболеваниях печени (в том числе печеночной энцефалопатии).

Тейкопланин (*teicoplaninum*).

Антибиотик, выделенный из культуры *Actinoplanes teichomyceticus*.

Эффективнее по сравнению с ванкомицином в отношении золотистого стафилококка, стрептококков и энтерококков, но уступает в отношении коагулазоотрицательных стафилококков.

Назначают в/в (капельно) или в/м. После в/м введения хорошо всасывается, очень медленно проникает в органы и ткани. Имеет более длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови (40-150 ч.).

Реже вызывает побочные эффекты.

Применение:

-особо тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные в основном золотистым (MRSA) и коагулазоотрицательными стафилококками, энтерококками и пневмококками, нечувствительными к пенициллинам, цефалос-

порирам и другим антибиотикам: сепсис, эндокардит, пневмония, абсцесс легкого, остеомиелит, менингит, перитонит, инфекции кожи;

-лечение псевдомембранозного колита (внутри, при неэффективности метронидазола);

-профилактика послеоперационных инфекций (преимущественно в сердечно-сосудистой хирургии и ортопедии).

Побочные эффекты:

-диспепсические явления;

-аллергические реакции;

-в редких случаях ото- и нефротоксическое действие;

-после в/в введения – тромбофлебит, васкулит, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения;

-при быстром (в/в) введении – артериальная гипотензия, чувство жжения, покраснение верхней части тела, боль и мышечные спазмы в области спины и груди.

Противопоказания:

-неврит слухового нерва;

-почечная недостаточность;

-I триместр беременности.

Фузидин-натрий

По химическому строению имеет сходство с сердечными гликозидами (содержит циклопентанпергидрофенантеновое ядро), но обладает только антимикробным действием.

Механизм действия связан с быстрым подавлением синтеза белка микроорганизмов.

Характер действия: бактериостатический.

Спектр действия:

-действует преимущественно на стафилококки (устойчивые к пенициллинам, стрептомицину, левомицетину, эритромицину и другим антибиотикам), а также на анаэробные кокки.

Препарат не активен в отношении стрептококков, пневмококков, кишечной палочки, сальмонелл, протей и иных грамотрицательных бактерий, а также грибов и простейших.

Фармакокинетика:

Быстро всасывается (в желудке не разрушается), максимальная концентрация наблюдается через 2-3 ч и сохраняется на терапевтическом уровне в течение 24 ч; проникает в легкие, печень, почки, плевральный экссудат, кости, хрящевую и соединительную ткани, кожу, подкожную клетчатку; в меньших, но достаточных для терапевтического эффекта количествах попадает в спинномозговую жидкость (при воспалительных процессах в тканях и оболочках мозга); выводится из организма в основном с желчью, частично с мочой. При повторных приемах возможно накопление препарата, а при длительном использовании – кумуляция.

Устойчивость развивается быстро в связи с чем является препаратом резерва.

Применение:

Лечение тяжелых заболеваний, вызванных устойчивыми к другим антибиотикам стафилококками (сепсис, абсцессы, флегмоны, пневмонии, фурункулез, отиты, инфицированные ожоги, раны и т.д.).

В связи со способностью препарата проникать в костную ткань его с успехом используют при остеомиелитах.

Побочные эффекты:

-при приеме внутрь вероятны отрыжка, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, что связано преимущественно с его местным раздражающим действием. (Для уменьшения побочных явлений препарат применяют с жидкой пищей или с молоком);

-в редких случаях возможны аллергические реакции (покраснение слизистой оболочки рта и глотки, кожная сыпь, эозинофилия). При использовании геля отмечается местно-раздражающее действие (покраснение, зуд).

Противогрибковые антибиотики

Патогенные и условно-патогенные грибы вызывают заболевания (микозы), имеющие широкое распространение. Различают поверхностные и системные микозы. В зависимости от возбудителя назначают препараты с соответствующим противогрибковым спектром действия.

Классификация:**1. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами.**

а) При системных или глубоких микозах(кокцидиоидомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз)

Амфотерицин В

Микогептин

б) При эпидермомикозах(дерматомикозах)

Гризеофульвин

2. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами(например, при кандидамикозе)

Нистатин

Леворин

Амфотерицин В

По химической структуре Нистатин, Леворин, Амфотерицин В, Микогептин-полиеновые химические соединения, для которых характерно наличие сопряженных двойных связей.

Механизм действия: связан с нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны. Цитоплазматическая мембрана дрожжеподобных грибов содержит большое количество стерина (эргостерина). В клетках человека и бактерий основным липидом является холестерин (с чем связана избиратель-

ность действия препаратов). Антибиотики фиксируются в стеринном слое, меняя исходную ориентацию эргостерина, что приводит к подавлению жизнедеятельности грибов.

Характер действия: фунгистатический и фунгицидный.

Спектр действия:

- дрожжеподобные грибы рода *Candida*, плесневые грибы (аспергиллы);
- некоторые простейшие (амебы, лейшмании, трихомонады) – Леворин, (лейшмании)- Амфотерицин В;
- патогенные грибы – Амфотерицин В, Микогептин;

Фармакокинетика:

Все полиены практически не всасываются из ЖКТ. Не всасываются через кожу, слизистые оболочки. Амфотерицин В при в/в введении проникает в ткани, $T_{1/2}$ составляет 15 дней (после отмены обнаруживается в организме в течение нескольких недель). Амфотерицин В проникает через плаценту. Через ГЭБ не проникают.

Применение:

- кандидоз слизистой оболочки рта, гениталий, кожи и внутренних органов (ЖКТ, легких, почек);
- профилактика развития кандидоза при использовании антибиотиков;
- глубокие и системные микозы (Амфотерицин В, микогептин).

Чувствительность: резистентность к Нистатину не развивается, однако некоторые виды *Candida* обладают естественной резистентностью. Может возникнуть резистентность к Амфотерицину В.

Побочные эффекты:

Нистатин и Леворин малотоксичны. Иногда отмечаются диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), аллергические реакции.

Амфотерицин В:

- аллергические реакции (бронхоспазм, отек Квинке);
- диспептические и диспепсические расстройства (сильные диареи, гастроэнтерит);
- лихорадка, озноб;
- гипотония или повышение АД, аритмия;
- нейротоксичность (парезы, тремор, судороги);
- нефротоксичность;
- электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомагниемия);
- гематотоксичность (анемия, лейкопения);
- местнораздражающее действие (флебиты).

Амфотерицин В - высокотоксичен, он является препаратом выбора.

Микогептин – нефротоксичен, диспепсические нарушения, аллергические ре-

акции.

В связи с тем, что основной проблемой при использовании амфотерицина В является его высокая токсичность, разработаны новые лекарственные формы препарата на основе липидных носителей. Наиболее удачной из таких форм является амфотерицин В, инкапсулированный в липосомы, Амфотерицин В липосомальный.

Будучи встроенным в мембраны липосом (жировые пузырьки, получаемые при диспергировании в воде фосфолипидов), амфотерицин В интактен по отношению к нормальным тканям и высвобождается в активной форме только при контакте липосомы с грибковой клеткой. Поэтому главным преимуществом липосомального амфотерицина В является улучшенная переносимость.

Отличия от «стандартного» амфотерицина В:

- практически не проникает в ткань почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек);
- реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию;
- не требуется введения тест-дозы.

Гризеофульвин (Грицин, Грифульвин)

В медицинскую практику внедрен в 1958 году, явился первым противогрибковым препаратом для лечения дерматомикозов у человека и продолжает оставаться одним из основных средств лечения дерматомикозов. Продуцируется *Penicillium griseofulvum*. По химическому строению отличается от других противогрибковых антибиотиков.

Механизм действия: связан с нарушением синтеза нуклеиновых кислот, подавлением митоза в клетках грибов.

Характер действия: фунгистатический.

Спектр действия:

Действует только на различные виды дерматомицетов (трихофитоны, микоспории, эпидермофитоны)

Фармакокинетика:

Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно при приеме с жирной пищей. Избирательно накапливается в роговом слое кожи, матрице ногтей, прикорневых участках волос. В нижних участках рогового слоя а/б обнаруживается уже после трехдневного лечения, в верхних слоях через 4 – 8 недель, что определяет продолжительность лечения. Метаболизируется в печени, выделяется почками и кишечником. $T_{1/2}$ 10-20 ч.

Применение:

- при фавусе (грибковое поражение кожи, волос и ногтей);
- трихофитии и микроспории волосистой части головы и кожи, эпидермофитии гладкой кожи;

-при поражениях ногтей (онихомикоз).

Чувствительность: в ходе лечения может возникнуть резистентность.

Побочные эффекты:

-диспепсические расстройства;

-головная боль, головокружение, явление дезориентации, крапивница, кандидоз полости рта, иногда лейкопения;

-фотосенсибилизация;

-перекрестная аллергия с пенициллинами, так как гризеофульвин продуцируется лучистым грибом рода *Penicillium*;

-тератогенен.

Рецептурные задания.

1. Полусинтетический пенициллин при синегнойной инфекции.
2. Биосинтетический пенициллин длительного действия.
3. Биосинтетический пенициллин при пневмонии.
4. Полусинтетический пенициллин при протейной инфекции.
5. Комбинированный препарат из двух полусинтетических пенициллинов.
6. Комбинированный препарат (полусинтетический пенициллин+ингибитор β -лактамаз).
7. Полусинтетический кислотоустойчивый пенициллин при стафилококковой инфекции.
8. Антибиотик из цефалоспоринов внутрь.
9. Антибиотик из цефалоспоринов внутримышечно при стафилококковой пневмонии.
10. Препарат левомецетина при кишечной инфекции.
11. Антибиотик, токсичный для кроветворения.
12. Препарат левомецетина внутривенно.
13. Малотоксичный резервный антибиотик при грамположительной инфекции.
14. Полусинтетический макролид для эрадикации при язвенной болезни желудка.
15. Комплексный препарат из тетрациклина и макролида.
16. Азалид при внутриклеточной инфекции.
17. Антибиотик, связывающий кальций костной ткани.
18. Тетрациклиновый антибиотик длительного действия.
19. Ото- и нефротоксичный антибиотик.
20. Аминогликозид при синегнойной инфекции.
21. Антибиотик с курареподобным действием.
22. Антибиотик при гонорее.
23. Антибиотик при холере.
24. Антибиотик при сибирской язве.
25. Антибиотик полипептидного строения при кишечной инфекции.
26. Препарат при висцеральном кандидозе внутрь.

27. Мазь при кандидозе наружного слухового прохода.
28. Антибиотик при дерматомикозе внутрь.
29. Средство при кандидосепсисе.

Вопросы для самоконтроля.

Вариант 1

I. Перечислить препараты из группы биосинтетические пенициллины:

1. Ампициллин
2. Бензилпенициллина натриевая соль
3. Гентамицин
4. Бициллин-γ
5. Азитромицин
6. Феноксиметилпенициллин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Доксициклин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат – вероятный возбудитель

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1. Полимиксин М | а) палочка дифтерии |
| 2. Бензилпенициллина Na-соль | б) синегнойная палочка |
| 3. Стрептомицин | в) микобактерии туберкулез |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для аминогликозидов.

Вариант 2

I. Перечислить препараты из группы полусинтетические пенициллины:

1. Сизомицин
2. Линкомицин
3. Ампициллин
4. Карбенициллин

5. Бициллин I
6. Амоксициллин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Бензилпенициллина натриевая соль

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат – вероятный возбудитель

- | | |
|------------------|------------------------|
| 1. Ампициллин | а) протей |
| 2. Тетрациклин | б) синегнойная палочка |
| 3. Карбенициллин | в) амебная дизентерия |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для тетрациклинов.

Вариант 3

I. Перечислить препараты из группы макролиды

1. Цефалексин
2. Азитромицин
3. Феноксиметилпенициллин
4. Гентамицин
5. Эритромицин
6. Кларитромицин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Цефалексин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Бензилпенициллина Na-соль | а) чума |
| 2. Стрептомицин | б) дрожжеподобные грибы рода Candida |
| 3. Нистатин | в) бледная трепонема |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для пенициллинов.

Вариант 4

I. Перечислить препараты из группы тетрациклины:

1. Гентамицин
2. Цефаклор
3. Доксициклин
4. Амфотерицин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Нистатин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|----------------|-----------------------------|
| 1. Тобрамицин | а) риккетсии |
| 2. Левомецетин | б) микобактерии туберкулеза |
| 3. Рифампицин | в) синегнойная палочка |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для левомецетина.

Вариант 5

I. Перечислить препараты из группы аминогликозиды:

1. Стрептомицин
2. Синтомицин
3. Доксициклин
4. Амоксициллин
5. Неомидин
6. Сизомицин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Азитромицин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Бензилпенициллина Na-соль | а) палочка дифтерии |
| 2. Эритромицин | б) хламидии |
| 3. Нистатин | в) дрожжеподобные грибы рода Candida |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для полимиксинов.

Вариант 6

I. Перечислить цефалоспорины III поколения

1. Цефазолин
2. Цефтриаксон
3. Цефотаксим
4. Цефаклор
5. Цефалексин
6. Цефиксим

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Стрептомицин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|----------------|------------------------|
| 1. Левомецетин | а) риккетсии |
| 2. Тетрациклин | б) хламидии |
| 3. Гентамицин | в) синегнойная палочка |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для макролидов.

Вариант 7

I. Перечислить антибиотики из группы циклических полипептидов:

1. Оксациллин
2. Полимиксин М
3. Линкомицин
4. Гентамицин

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Сизомицин

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|----------------|--------------------------------|
| 1. Ампициллин | а) стафилококк |
| 2. Оксациллин | б) кишечная палочка |
| 3. Доксициклин | в) возбудители туляремии, чумы |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для цефалоспоринов.

Вариант 8

I. Перечислить антибиотики, имеющие в структуре β -лактамное кольцо:

1. Стрептомицин
2. Бензилпенициллина Na-соль
3. Феноксиметилпенициллин
4. Цефазолин
5. Левомецетин
6. Цефтриаксон

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Полимиксин М

III. Подобрать соответствующие пары по принципу: препарат - вероятный возбудитель

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1. Окситетрациклин | а) холерный вибрион |
| 2. Левомецетин | б) гонококки |
| 3. Амоксициллин | в) хламидии |

IV. Перечислить основные побочные эффекты, типичные для линкозамидов.

Вариант 9

I. Перечислить антибиотики из группы карбапенемы.

II. Указать механизм и характер антимикробное действия препарата:

1. Левомецетин

III. Выберите показания к применению стрептомицина:

1. Чума
2. Риккетсиозы
3. Туляремия
4. Сифилис
5. Туберкулез
6. Холера

IV. Укажите возможные побочные эффекты полимиксина М:

1. Нейротоксичность
2. Кандидоз
3. Нефротоксичность
4. Нарушение слуха
5. Кристаллурия
6. Диспепсические явления
7. Аллергические реакции

Вариант 10

I. Перечислить антибиотики, содержащие макроциклическое лактонное кольцо.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Имипенем

III. Выберите показания к применению тетрациклина:

1. Брюшной тиф

2. Бруцеллез

3. Синегнойная инфекция

4. Риккетсиозы

5. Туляремия

6. Холера

IV. Укажите возможные побочные эффекты тетрациклинов:

1. Дисбактериоз

2. Гепатотоксичность

3. Нефротоксичность

4. Бронхоспазм

5. Поражение слуховых нервов

6. Аллергические реакции

7. Диспепсические явления

8. Поражения тканей зубов и костей

9. Антианаболическое действие

Вариант 11

I. Перечислить антибиотики, структурную основу которых составляют 4 конденсированных шестичленных цикла.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Амоксициллин

III. Выберите показания к применению оксацилина:

1. Газовая гангрена

2. Стафилококковые инфекции

3. Чума

4. Протейные инфекции
5. Холера
6. Столбняк

IV. Укажите возможные побочные эффекты левомицетина:

1. Апластическая анемия
2. Нефротоксичность
3. Кожные высыпания
4. Гепатотоксичность
5. Диспепсические явления
6. Суперинфекция

Вариант 12

I. Перечислить антибиотики, содержащие в молекуле аминосахара.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Цефтриаксон

III. Выберите показания к применению полимиксина М:

1. Туберкулез
2. Инфекции, вызванные кишечной палочкой
3. Дифтерия
4. Протейная инфекция
5. Стрептококковая инфекция
6. Синегнойная инфекция

IV. Укажите возможные побочные эффекты линкомицина

1. Нейротоксичность
2. Лейкопения
3. Псевдомембранозный колит
4. Нефротоксичность
5. Ототоксичность
6. Анафилактический шок

Вариант 13

I. Перечислить антибиотики, производные диоксиаминофенилпропана.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Бензилпенициллина новокаиновая соль

III. Выберите показания к применению азитромицина:

1. Пневмония, вызванная гемофильной палочкой
2. Протейная инфекция
3. Хламидиоз
4. Синегнойная инфекция
5. Сифилис
6. Стрептококковая инфекция

IV. Укажите возможные побочные эффекты гентамицина:

1. Ототоксическое действие
2. Апластическая анемия
3. Миорелаксирующее действие
4. Нефротоксичность
5. Гепатотоксичность
6. Диспепсические явления
7. Анафилактический шок

Вариант 14

I. Перечислите кислотоустойчивые пенициллины.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Карбенициллин

III. Выберите показания к применению цефтриаксона:

1. Гонорея
2. Туберкулез
3. Протейная инфекция
4. Сифилис
5. Бруцеллез
6. Пневмония, вызванная гемофильной палочкой
7. Сальмонеллез

IV. Укажите возможные побочные эффекты эритромицина:

1. Нефротоксичность
2. Диспепсические нарушения
3. Гепатотоксичность
4. Суперинфекция
5. Бронхоспазм
6. Анафилактический шок

Вариант 15

I. Перечислить биосинтетические пенициллины продолжительного действия.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Амикацин

III. Выберите показания к применению гризеофульвина

1. Дерматомикозы
2. Протейная инфекция
3. Кандидоз ЖКТ
4. Лейшманиоз
5. Системные микозы

IV. Укажите возможные побочные эффекты пенициллинов

1. Нефротоксичность
2. Угнетение кроветворения
3. Суперинфекция
4. Анафилактический шок
5. Флебиты, тромбофлебиты
6. Диспепсические явления
7. Гепатотоксичность

Вариант 16

I. Перечислить антибиотики полиеновой структуры.

II. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:

1. Кларитромицин

III. Выберите показания к применению линкомицина:

1. Дифтерия
2. Столбняк
3. Стафилококковая инфекция
4. Пневмококковая инфекция
5. Туберкулез
6. Газовая гангрена
7. Чума

IV. Укажите возможные побочные эффекты цефалоспоринов:

1. Гепатотоксичность
2. Нефротоксичность
3. Снижение слуха и вестибулярные расстройства
4. Лейкопения

5. Перекрестные реакции аллергии с пенициллинами
6. Дисбактериоз
7. Флебиты, инфильтраты
8. Миорелаксирующее действие

Таблица препаратов.

Название препарата	Форма выпуска	Применение
Бензилпенициллина натриевая соль <i>Benzylpenicillium-natrium</i>	Фл. 500000 ЕД	В/м, в/в, капельно, эндолномбально
Бициллин-5 <i>Bicillinum-5</i>	Фл. 1500000 ЕД	В/м
Оксациллина натриевая соль <i>Oxacillinum-natrium</i>	Таб. по 0,25 и 0,5 г, капс. по 0,25 г, фл. по 0,25 и 0,5 г	В/м, в/в, внутрь
Ампициллин <i>Ampicillinum</i>	Таб. и капс. по 0,5 г	Внутрь
Карбенициллина динатриевая соль <i>Carbenicillinum-dinatricum</i>	Фл. по 1 г	В/м, в/в
Стрептомицина сульфат <i>Streptomycini sulfas</i>	Фл. по 0,25, 0,5 и 1 г	В/м
Ампиокс <i>Ampioxum</i>	Капс. 0,25 г, фл. 100, 200 и 500 мг	Внутрь, В/м
Амоксилав <i>Amoxyclav</i>	Таб. по 0,25 и 0,5 амоксициллина (Тригипората) и 0,125 г клавулановой к-ты	Внутрь
Цефалексин <i>Cefalexinum</i>	Капс. 0,25 г, таб. 0,5 г	Внутрь
Цефазолин <i>Cephazolinum</i>	Фл. 0,25, 0,5, 1,2 и 4 г	В/м, в/в
Левомецетина стеарат <i>Laevomycetini stearas</i>	Таб., 0,25 г	Внутрь
Левомецетин <i>Laevomycetinum</i>	Таб. 0,25 и 0,5 г	Внутрь
Левомецетина сукцинат <i>Laevomycetini succinas</i>	Фл. 0,5 и 1 г	В/м
Эритромицин <i>Erythromycinum</i>	Таб. по 0,1 и 0,25 г капс. 0,1 и 0,2 г	Внутрь
Кларитромицин <i>Clarithromycinum</i>	Таб. 0,5 г	Внутрь
Олететрин <i>Oletetrinum</i>	Таб. по 0,125 и 0,25 г, капс. 0,25 г	Внутрь
Азитромицин <i>Azithromycinum</i>	Таб. 0,5 г	Внутрь
Тетрациклин <i>Tetracyclinum</i>	Таб. 0,05 г	Внутрь
Доксициклина гидрохлорид <i>Doxycyclini hydrochloridum</i>	2% р-р по 5 мл, фл., таб. по 0,1 г	Внутрь, в/в
Канамидина сульфат <i>Kanamycini sulfas</i>	Фл. 0,5 и 1 г и 5% р-р по 5, 10 мл в амп.	В/м
Гентамицина сульфат <i>Gentamycini sulfas</i>	Фл. по 0,08 г, 4% р-р по 1,2 мл в амп.	В/м, местно
Цефтриаксон <i>Ceftriaxon</i>	Фл. по 0,25 г	В/м
Бензилпенициллина новокаиновая	Фл. по 300000, 600000 и 1 200 000 ЕД	В/м

соль <i>Benzylpenicillinum-novocainum</i>		
Полимиксина М сульфат <i>Polymyxini Mulfas</i>	Таб. 500 000 ЕД	Внутрь
Нистатин <i>Nystatinum</i>	Таб. по 250 000 и 500 000 ЕД, мазь по 30 г	Внутрь, местно
Гризефульвин <i>Griseofulvinum</i>	Таб. 0,125 г	Внутрь
Амфотерицин В <i>Amphotericinum B</i>	Фл. 50 000 ЕД	В/в

Эталоны ответов рецептурных заданий.

1. Полусинтетический пенициллин при синегнойной инфекции.

Rp: *Carbenicillini-dinatrii 1,0*

D.t.d. № 10

S. В/м, предварительно растворив в 2 мл стерильной воды для инъекций, 4 раза в день.

2. Биосинтетический пенициллин длительного действия.

Rp: *Bicillini-5 1500000 ED*

D.t.d. № 4

S. В/м, предварительно растворив содержимое флакона в 3 мл изотонического раствора, 1 раз в 4 недели.

3. Биосинтетический пенициллин при пневмонии.

Rp: *Benzylpenicillini-natrii 500000 ED*

D.t.d. № 10

S. В/м, предварительно растворив содержимое флакона в 3 мл изотонического раствора, 4 раза в сутки.

4. Полусинтетический пенициллин при протейной инфекции.

Rp: *Ampicillini 0,5*

D.t.d. № 20 in capsulis

S. По одной капсуле 4 раза в день за 1 час до еды.

5. Комбинированный препарат из двух полусинтетических пенициллинов.

Rp: *Ampiox 0,25*

D.t.d. № 20 in capsulis

S. По 2 капсуле 3 раза в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

6. Комбинированный препарат (полусинтетический пенициллин+ингибитор β-лактамаз).

Rp: *Tab. «Амохуслав-0.625» № 15*

D.S. По одной таб. 3 раза в день.

7. Полусинтетический кислотоустойчивый пенициллин при стафилококковой

инфекции.

Rp: *Tab. Oxacillini-natrii 0,5 № 20*

D.S. По одной таб. 4 раза в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

8. Антибиотик из цефалоспоринов внутрь.

Rp: *Cefalexini 0,5*

D.t.d. № 30 in capsulis

S. По одной капсуле 4 раза в день за 1 час до еды.

9. Антибиотик из цефалоспоринов внутримышечно при стафилококковой пневмонии.

Rp: *Cephazolini 1,0*

D.t.d. № 10

S. В/м 3 раза в сутки, предварительно растворив содержимое флакона в 2 мл изотонического раствора.

10. Препарат левомицетина при кишечной инфекции.

Rp: *Tab. Laevomycetini stearatis 0,25 № 30*

D.S. По 2 таб. 4 раза в день.

11. Антибиотик, токсичный для кроветворения.

Rp: *Tab. Laevomycetini 0,5 № 30*

D.S. По 1 таб. 3 раза в день за 30 мин. до еды.

12. Препарат левомицетина внутривенно.

Rp: *Laevomycetini succinatis 0,5*

D.t.d. № 10

S. В/м, предварительно растворив в 3 мл стерильной воды для инъекций 2 раза в сутки.

13. Малотоксичный резервный антибиотик при грамположительной инфекции.

Rp: *Tab. Erythromycini 0,25 № 10.*

D.S. По 1 таб. 4 раза в сутки за 1 час до еды.

14. Полусинтетический макролид для эрадикации при язвенной болезни желудка.

Rp: *Tab. Clarithromycini 0,5 № 14*

D.S. По 2 таб. в день.

15. Комплексный препарат из тетрациклина и макролида.

Rp: *Oletetrini 0,25*

D.t.d. № 10 in capsulis

S. По 1 капсуле 4 раза в сутки за 30 мин. до еды.

16. Азалид при внутриклеточной инфекции.

Rp: *Tab. Azithromycini 0,5 № 3*

D.S. По 1 таб. в день за 1 час до еды.

17. Антибиотик, связывающий кальций костной ткани.

Rp: *Tetracyclini 0,25*

D.t.d. № 20 in tab.

S. По 2 таб. 4 раза в сутки за 1 час до еды.

18. Тетрациклиновый антибиотик длительного действия.

Rp: *Sol. Doxycyclini hydrochloridi 2% - 5 ml*

D.t.d. № 5

S. В/в капельно, предварительно растворив в 20 мл изотонического раствора.

19. Ото- и нефротоксичный антибиотик.

Rp: *Kanamycini sulfatis 0,5*

D.t.d. № 5

S. В/м, предварительно растворив в 2 мл стерильной воды для инъекций.

20. Аминогликозид при синегнойной инфекции.

Rp: *Sol. Gentamycini sulfatis 4% - 1ml*

D.t.d. № 12 in amp.

S. В/м по 1 мл 2 раза в сутки.

21. Антибиотик с курареподобным действием.

Rp: *Streptomycini sulfatis 1,0*

D.t.d. № 10

S. В/м, предварительно растворив содержимое флакона в 2 мл изотонического раствора, 2 раза в неделю.

22. Антибиотик при гонорее.

Rp: *Ceftriaxon 0,25*

D.t.d. № 3

S. В/м, предварительно растворив в 3 мл стерильной воды для инъекций, однократно.

23. Антибиотик при холере.

Rp: *Tab. Doxycyclini hydrochloridi 0,1 № 10*

D.S. По 1 таб. 2 раза в день после еды.

24. Антибиотик при сибирской язве.

Rp: *Benzylpenicillini-novocaini 300000 ED*

D.t.d. № 10

S. В/м, предварительно растворив содержимое флакона в 3 мл воды для

инъекций, 2 раза в сутки.

25. Антибиотик полипептидного строения при кишечной инфекции.

Rp: Tab. Polymyxini M sulfatis 500000 ED № 20

D.S. По 1 таб. 4 раза в день.

26. Препарат при висцеральном кандидозе внутрь.

Rp: Tab. Nystatini obductas 500000 ED № 40

D.S. По 1-2 таб. 4 раза в день.

27. Мазь при кандидозе наружного слухового прохода.

Rp: Ung. Nystatini 30,0

D.S. Наносить на кожу.

28. Антибиотик при дерматомикозе внутрь.

Rp: Tab. Griseofulvini 0,125 № 50

D.S. По 2 таб. 3 раза в день во время еды с ложкой растительного масла.

29. Средство при кандидосепсисе.

Rp: Amphotericini B 0,1

D.t.d. № 5

S. В/в капельно в 5% растворе глюкозы.

Эталоны ответов на вопросы для самоконтроля.

1 вариант.

- I 2, 4, 6.
- II. 1. угнетение внутриклеточного синтеза белка рибосомами бактерий, образуют хелатные соединения с металлами (Mg , Ca). Характер действия – бактериостатический.
- III. 1-6
2-а
3-в
- IV. ототоксичность
нефротоксичность
курареподобная активность (угнетение и остановка дыхания)
суперинфекция
аллергические реакции

2 вариант.

- I. 3, 4, 6.
- II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия - бактерицидный.
- III. 1-а
2-в
3-б
- IV. гепатотоксичность
диспепсические явления
поражения тканей зубов и костей
суперинфекция
антианаболическое действие
местнораздражающее действие

аллергические реакции

3 вариант.

- I. 2, 5, 6.
- II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный
- III. 1-в
2-а
3-б
- IV.
- Аллергические реакции (кожные высыпания, дерматит, лихорадка, отек слизистых оболочек)
 - анафилактический шок
 - местно-раздражающее действие
 - дисбактериоз (ампициллин)
 - нейротоксичность (высокие дозы бензилпенициллина Na соли)

4 вариант.

- I. 3.
- II. 1. Нарушение целостности цитоплазматической мембраны за счет:
а) наличия в их структуре двойных связей
б) взаимодействия со стеринами (фосфолипидами) цитоплазматической мембраны. Характер действия – фунгистатический.
- III. 1-в
2-а
3-б
- IV.
- выраженное угнетение кроветворения (в тяжелых случаях апластическая анемия)
 - аллергические реакции (кожные высыпания, лихорадка)
 - местнораздражающее действие
 - суперинфекция
 - психомоторные нарушения, угнетающее влияние на миокард (редко)

5 вариант.

- I 1.5,6,
II. 1. Угнетение синтеза белка рибосомами бактерий, что связано с угнетением фермента пептидтранслоказы. Характер действия – бактериостатический.
III 1-а
2-а, б
3-в
IV. диспепсические явления
суперинфекция (редко)
нейро- и нефротоксичность (при парентеральном введении)

6 вариант.

- I. 2, 3, 6.
II. 1. Влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка. Характер действия - бактерицидный.
III. 1-а, б
2-а, б
3-в
IV. Малотоксичны, но могут быть:
• диспепсические явления
• аллергические реакции
• суперинфекция

7 вариант.

- I. 2.
II. 1. Влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка. Характер действия — бактерицидный.
III. 1-6
2-а
3-в
IV. перекрестные реакции аллергии с пенициллинами
нефротоксичность (цефрадин)
местнораздражающее действие
лейкопения
суперинфекция (иногда псевдомембранозный колит)
гипопротромбинемия (цефоперазон)

8 вариант.

- I. 2, 3, 4, 6.
- II. 1. Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны
характер действия — бактерицидный.
- III. 1-а, в
2-а, в
3-б
- IV. псевдомембранозный колит
редко аллергические реакции
поражение печени
лейкопения

9 вариант.

- I.
- Имипенем
 - Меропенем
 - Тиенам
- III. 1. Влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка, ингибирует
пептидил-трансферазу. Характер действия – бактериостатический.
- III. 1,3,5
- IV. 1,3,6

10 вариант.

- I. Эритромицин
Олеандомицин
Азитромицин
- II. 1. Угнетает синтез клеточной стенки. Характер действия -
бактерицидный.
- III. 1,2,4,5,6
- IV. 1,2,6,7,8,9

11 вариант.

- I.
- Доксициклин
 - Окситетрациклин
- II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет

ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный.

III. 1,2,6

IV. 1,3,5,6

12 вариант.

I.

- Стрептомицин
- Каиамицин
- Гентамицин
- Неомицин

II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный.

III. 2,6

IV. 2,3

13 вариант.

I.

- Синтомицин
- Левомецетин
- Левомецетина сукцинат

II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный.

III. 1,3,5,6

IV. 1,3,4

14 вариант.

I.

- Ампициллин
- Оксациллин
- Феноксиметилпенициллин
- Амоксициллин

II. 1. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия –

- бактерицидный.
- III. 1,3,4,6,7
- IV. 2,4

15 вариант.

- I. Бициллин I
Бициллин III
Бициллин V
Бензилпенициллина новокаиновая соль
- II. 1. Влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка. Характер действия – бактерицидный.
- III. 1
- IV. 4,5,6

16 вариант.

- I.
• Нистатин
• Амфотерицин В
• Леворин
- II. 1. Угнетение синтеза белка рибосомами бактерий, что связано с угнетением фермента пептидтранслоказы. Характер действия – бактериостатический.
- III. 1,2,3,4,6
- IV. 2, 4, 5, 6,

Рекомендуемая литература:

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И. «Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии». «Новости медицины и фармации» 2008.-13 марта.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www. drugreg.ru/ bases](http://www.drugreg.ru/bases) (17.06.2011).
3. Клайв Пейдж, Майкл Кертис, Майкл Уокер, Брайен Хоорфман Фармакология Клинический подход Москва ООО «Лоросфера», перевод, оформление русского издания, 2012.- 730с.
4. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия 2-е издание: Изд. Группа «ГЭОТАР Медиа», 2009.-631с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 2 т. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М. 2004.-540с.
7. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Изд. Группа «ГЭОТАР Медиа», 2010. – 736 с.

Учебное издание

Антибиотики

Учебное пособие

Составители:

Клёц Ольга Петровна
Минакина Лилия Николаевна

Тираж 50 экз. Гарнитура Times New Roman,

Бумага офсетная. Печать ризография,
Усл. печ. л.4,5.
Отпечатано в ООО Типография «Городская»
Иркутск, ул. Карла Либкнехта, 2.
Заказ №77.