

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

I. Антибактериальные средства

II. Противогрибковые средства

1. Антибактериальные средства

1.1. Бета-лактамы антибиотики

1.1.1. Пенициллины:

[Природный] пенициллин и производные:

- бензилпенициллин (пенициллин G);
- феноксиметилпенициллин (пенициллин V);

- бензатин феноксиметилпенициллин;
- прокаин бензилпенициллин;
- бензатин бензилпенициллин;
- Полусинтетические пенициллины :
- антистафилококковые – оксациллин;
- расширенного спектра – аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин);
- активные в отношении *P. aeruginosa* – карбоксипенициллины (карбенициллин), уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин);
- комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз (ингибиторозащищенные) – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам.

1.1.2. Цефалоспорины:

первого поколения — парентеральные (цефазолин) и пероральные (цефалексин, цефадроксил)

второго поколения — парентеральные (цефуроксим) и пероральные (цефуроксим аксетил)

третьего поколения — парентеральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим)

и пероральные (цефиксим, цефподоксим, цефтибутен)

четвёртого поколения — парентеральные (цефепим, цефпиром).

1.1.3. Карбапенемы: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем

1.2. Аминогликозиды:

первого поколения — канамицин, стрептомицин;

второго поколения — гентамицин, тобрамицин, нетилмицин;

третьего поколения — амикацин.

1.3. Тетрациклины:

природные — тетрациклин;

синтетические — доксициклин.

1.4. Макролиды:

природные — эритромицин, мидекамицин;

полусинтетические — азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин.

1.5. Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин.

1.6. Гликопептиды: ванкомицин.

1.7. Другие антибиотики:

- хлорамфеникол;
- фузидиевая кислота;
- фосфомицин.

1.8. Нитроимидазолы: метронидазол.

1.9. Сульфаниламиды и триметоприм

- короткого действия — сульфадимидин ;
- комбинированный препарат: ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм).

- 1.10. Хинолоны и фторхинолоны:
 - • первого поколения - оксолиниевая кислота, налидиксовая кислота, пипемидиновая кислота;
 - • второго поколения – ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлокса-цин;
 - • третьего поколения – левофлоксацин, спарфлоксацин;
 - • четвертого поколения – моксифлоксацин.

- 1.11. Нитрофураны: нитрофурантоин, фуразолидон.

- II. Противогрибковые средства:
 - 2.1. Полиеновые антибиотики: амфотерицин В, нистатин.
 - 2. 2. Имидазолы: кетоконазол, клотримазол.
 - 2.3. Триазолы: флуконазол, интраконазол.
 - 2.4. Препараты других групп: гризеофульвин, тербинафин, аморолфин, циклопирокс

Принципы антимикробной химиотерапии

- **Антибиотики - этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний.**
- **Препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной) и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию (СТК) в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии.**
- **Выбор антибиотика, его дозы и способа введения должны исключить или существенно уменьшить повреждающее действие препарата на макроорганизм.**

- **Бактериостатическое действие** — действие лекарственных средств, препятствующее размножению бактерий и вызывающее бактериостаз ([тетрациклины](#), [левомицетин](#), [эритромицин](#)).
- Бактериостатическое действие характеризуется способностью противомикробных средств вмешиваться в обменно-ферментативные процессы возбудителя (блокирование окислительных процессов, ростовых веществ и др.), нарушать его рост и размножение.
- Некоторые бактериостатические средства с увеличением концентрации оказывают бактерицидное действие.
- Бактериостатичность характеризуется избирательностью действия в отношении определенных видов бактерий.

- **Бактерицидное действие** лекарственных средств - способность некоторых антибиотиков, антисептических и других препаратов вызывать гибель микроорганизмов в организме. Механизм бактерицидного действия, как правило, связан с повреждающим воздействием этих веществ на клеточные стенки микроорганизмов, ведущим к их гибели.

*бета-лактамыные антибиотики:
пенициллины, цефалоспорины,
карбапенемы и монобактамы.*

ПЕНИЦИЛЛИНЫ:

Общие свойства:

- Бактерицидность.
- Узкий спектр действия (природные, противостафилококковые); широкий - аминопенициллины, уреидо- и карбоксипенициллины.
- Низкая токсичность.
- Хорошее распределение в организме (однако, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер /ГЭБ/).
- Выделение через почки.
- Широкий диапазон дозировок (кроме карбокси- и уреидопенициллинов).
- Перекрестная аллергия между пенициллинами и частично цефалоспорины, а также пеницилпаминот

В сравнении с природными, полусинтетические пенициллины оказываются:

- 1) Более кислотоустойчивы (те, которые имеют пероральные формы) и соответственно имеют более высокую биодоступность при приеме внутрь (среди природных - только феноксиметилпенициллин имеет таблетированную форму). В то же время прием пищи существенно ухудшает биодоступность пенициллинов (кроме амоксициллина) и они должны приниматься за 1-1.5 часа до еды.
- 2) Несколько меньшая аллергенность.
- 3) Расширение спектра активности в отношении пеницилинназообразующих стафилококков (оксациллин), грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, синегнойной палочки (ампициллин, азлоциллин, пиперациллин). Однако при этом ослабевает активность в отношении традиционных грамположительных микроорганизмов и у некоторых повышается токсичность (так что антисинегнойные пенициллины переходят в разряд средств ограниченного дозирования).

- ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

(4 поколения с общей фармакодинамикой и отличиями в фармакокинетике и спектре действия):

- I поколение - по спектру близки к ампициллину, более устойчивы к бета-лактамазам

парентеральные (цефазолин) и пероральные (цефалексин, цефадроксил);

- II поколение - более устойчивы к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий, воздействуют на широкий спектр грамположительных (включая метициллинрезистентный стафилококки и гемофильную палочку) и грамотрицательные микроорганизмы, отдельные энтеробактерии (возбудители мочевых инфекций) и серрации (возбудители раневой инфекции).

- парентеральные (цефуроксим, цефокситин) и пероральные (цефуроксим аксетил, цефаклор).

- III поколение - еще более активны против грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, а также, дополнительно ко II поколению эффективны в отношении синегнойной палочки, бактероидов. Уступают другим цефалоспорином по действию на стафилококки.
- парентеральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим) и пероральные (цефиксим, цефподоксим, цефтибутен).
- IV поколение - еще большая антисинегнойная активность, лучшая проницаемость в микробную клетку, еще большая устойчивость к бета-лактамазам, более высокая, чем у представителей третьего поколения активность в отношении грамположительных бактерий.
- парентеральные (цефепим, цефпиром).

- Общие свойства:
- Бактерицидность.
- Широкий спектр действия (кроме энтерококков, хламидий и микоплазм). Устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II и грамотрицательных бактерий у III и IV поколений.
- В I-III поколении имеются как оральные, так и парентеральные формы. Биодоступность оральных форм не зависит от приема пищи или повышается при приеме после еды.
- Хорошее распределение в организме и проникновение через гистогематические барьеры. Препараты II (цефуроксим) и особенно III поколения лучше проникают через ГЭБ и могут использоваться при лечении бактериального менингита, вызываемого грамотрицательной флорой. Препараты I и IV поколений плохо проникают через ГЭБ.

- Выделение: через почки - преимущественно у I и IV поколений, препараты II и особенно III поколений имеют также печеночный путь экскреции. Выделение препаратов I поколения путем канальцевой фильтрации повышает вероятность нефротоксических эффектов, особенно на фоне салуретиков, а выделение остальных представителей посредством клубочковой фильтрации снижает риск нефротоксичности.
- Препараты ограниченного дозирования.
- Хорошая переносимость и небольшая частота нежелательных лекарственных реакций.
- Аллергические реакции, в том числе в 10% - перекрестные с пенициллинами

- **КАРБАПЕНЕМЫ:**

Представлены 4 препаратами: имипенемом в виде тиенама (комбинации имипенема с циластином - ингибитор метаболизма имипенема в почках, снижающим его нефротоксичность),

Меропенемом - имеет иное химическое строение, характеризуется малой нефротоксичностью, меньшей связью с белками.

Эртапенем без синегнойной активности

Дорипенем.

- Основные свойства:
- Бактерицидность. Лучшее среди бета-лактамов проникновение в микробную клетку, высокое сродство с пенициллинсвязывающими белками.
- Сверхширокий спектр активности - несравнимый ни с какими антибактериальными средствами, аналогичный таковому при комбинации:
- цефалоспорины III поколения + метронидазол+аминогликозид+ампициллин.
- Высокоэффективны в отношении грамположительной флоры и бактериоидов,
- а применительно к грамотрицательной уступают только фторхинолонам.
- Являются препаратами резерва.

- Неэффективны в отношении грибов, микоплазм и хламидий, микобактерий, некоторых энтерококков, псевдомонад и метициллинрезистентных стафилококков.
- Наличие постантибиотического эффекта, продолжающегося 7-10 часов.
- Способны подавлять выработку эндотоксинов грамотрицательной флорой и предупреждать тем самым серьезные гемодинамические расстройства.
- Медленное развитие вторичной резистентности к препарату (кроме псевдомонад и стафилококков)
- Необходимо строго соблюдать предписание пути введения препаратов - в/в или в/м.
- Являются препаратами ограниченного дозирования.
- Нежелательные лекарственные реакции - раздражение в месте инъекции, аллергии, кандидоз, нефро-токсичность, окрашивание мочи в красный цвет (у 1%), неврологические нарушения.

МОНОБАКТАМЫ (Азтреонам):

Основные свойства:

- Бактерицидность
- Узкий спектр действия - аэробные грамотрицательные палочки (в частности псевдомонады и серрации) .
- Препарат выбора при лечении инфекций, вызванных вышеуказанными возбудителями, у больных с аллергией на пенициллины (редкость перекрестных аллергий).
- Не следует использовать в комбинированной терапии вместо аминогликозидов.
- Иногда неэффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к цефалоспорином. III поколения.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ:

По времени внедрения и особенностям спектра действия подразделяются на 3 (иногда - 4) поколения:

I поколение - стрептомицин, канамицин;

II поколение - более активны в отношении синегнойной палочки и микроорганизмам, которые устойчивы к препаратам I поколения. Действуют как на делящиеся, так и покоящиеся микроорганизмы

- гентамицин
- тобрамицин
- Нетилмицин

III поколение - усиление противосинегнойной активности

- амикацин

Общие свойства:

- Бактерицидность (нарушение структуры и функции клеточной мембраны и подавление белкового синтеза на уровне 30S-рибосом).
- Широкий спектр действия, особенно в отношении грамотрицательных организмов, в том числе синегнойной палочки, а также микобактерий, некоторых простейших.
- Уступают по эффективности пенициллинам и цефалоспорином в отношении грамположительных бактерий.
- Быстрое возникновение устойчивой

- До появления цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов аминогликозиды были препаратами первого выбора в терапии гнойно-септических заболеваний.
- Неэффективны в отношении анаэробов.
- Неэффективны в кислой среде .
- Наличие выраженного постантибиотического эффекта (в течение 1.5-5.5 часов), что позволяет без ущерба для эффективности (кроме случаев инфекционного эндокардита) использовать одномоментное введение 75-100% сут. дозы препарата и сократить продолжительность лечения до 7-8 дней.
- Эффективны при bacteriemia у больных с нарушением иммунитета (в частности у пациентов с нейтропенией)

- Кислотолабильность и плохая всасываемость в ЖКТ (биодоступность 1-5%): для получения системного эффекта должны приниматься парентерально.
- Плохо проникают через ГЭБ, в гнойный очаг, снижают свою активность в присутствии гнойной мокроты. Не проникают внутрь клеток. Хорошо проникают в очаги воспаления в острую фазу и в серозные полости.
- Препараты узкого (строгого) дозирования (ото-, нефротоксичность/ концентрации аминогликозидов в тканях внутреннего уха и коркового вещества почек может многократно превышать таковую в крови/, нарушение нейромышечного проведения).

Взаимодействие с другими лекарствами:

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

Основные свойства фторированных хинолонов (фторхинолоны, II-IV поколения):

- Эффект - бактерицидный, как в отношении делящихся, так и покоящихся клеток.
- Механизм - ингибирование ДНК-гиразы, обеспечивающий высокую избирательность действия и специфичность.
- Ультраширокий спектр действия с акцентом на грамотрицательную флору.
- Первичная устойчивость имеется у бледной трепонемы, грибов, вирусов, простейших, отдельных псевдомонад, энтерококков, метициллинрезистентных стафилококков.
- Выраженный постантибиотический эффект (5-11 часов).
- Подавление продукции экзотоксинов.

- Медленное развитие вторичной резистентности, которая носит широкий перекрестный характер
- Хорошо всасываются из ЖКТ (биодоступность 60-100%) и проникают во все ткани и органы, внутрь клеток.
- Экскреция почками и печенью, кроме офлоксацина и ломефлоксацина, экскретирующихся преимущественно почками.
- Малая токсичность.
- Противопоказаны детям, беременным и кормящим матерям из-за торможения роста хрящевой ткани в эксперименте

В соответствии с спектром действия фторхинолоны

также подразделяются на 4 группы:

- I группа - фторхинолоны с ограниченными показаниями клинического применения, например при инфекциях мочевыводящих путей (норфлоксацин, пефлоксацин)
- II группа – «классические фторхинолоны» с широкими показаниями клинического применения, но недостаточной антипневмококковой активностью (ципрофлоксацин, офлоксацин)
- III группа - фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных и атипичных возбудителей (левофлоксацин, спарфлоксацин)
- IV группа – фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных, атипичных и анаэробных возбудителей

МАКРОЛИДЫ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Вслед за эритромицином и олеандомицином (последний практически сейчас не используется) появились препараты с расширенным спектром, получившие название «новые макролиды».

В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на

14-членные 15-членные и 16-членные:

- 14-членные – природные (Эритромицин) и полусинтетические (Кларитромицин, Рокситромицин);
- 15-членные – полусинтетические (Азитромицин);
- 16-членные – природные (Мидекамицин, Спирамицин) и полусинтетические (Мидекамицина ацетат).

Основные свойства:

- Эффект - бактериостатический (ингибирование синтеза РНК на 50S-субъединице рибосом). Но есть ряд микроорганизмов, на которые макролиды действуют бактерицидно.

Спектр – широкий (включая хламидии и микоплазмы, исключая энтеробактерии, псевдомонады и ацинетобактерии), расширяется у «новых макролидов», в том числе ниже перечисленные препараты эффективны в отношении:

- кларитромицин - *Helicobacter pylori*;
- спирамицин – токсоплазмы;
- азитромицин, рокситромицин - кампилобактерии, листерии, гарднереллы, некоторые микобактерии.

В клиническом плане весьма важно наличие у макролидов активности в отношении бета-лактомазопродуцирующих стрептококков, включая пневмококк.

- Активны в отношении внутриклеточных возбудителей.
- Хорошее проникновение в органы и ткани, в фагоцитирующие клетки, способствуют завершению фагоцитоза. У большинства «новых макролидов» это сочетается с низкими дозировками и малой кратностью введения (1-2 раза в день).
- У «новых макролидов» имеется самостоятельная противовоспалительная и иммуномодулирующая активность.
- Быстрое развитие перекрестной вторичной устойчивости - необходимость короткого курса или комбинированной терапии .
- Плохо проникают в ликвор через ГЭБ.
- Более активны в щелочной среде.

- Элиминация в активной форме и высокой концентрации с желчью, энтерогепатическая циркуляция, увеличивающая период полувыведения современных макролидов.
- Ингибирование микросомального окисления в печени эритромицином и кларитромицином, что следует учитывать при комбинированной терапии (сочетания с теофиллином, бромкриптином, варфарином, циметидином, противосудорожными средствами, дигидроэрготамином, метипредом и др.). Это свойство отсутствует у других современных макролидов.

- Взаимодействие с другими препаратами: антагонизм с хлорамфениколом, эритромицин может демонстрировать ототоксичность и способен вызвать нейромышечный блок. Благоприятными являются комбинации с антибактериальными препаратами с другим механизмом действия (тетрациклины, сульфаниламиды)
- Малая токсичность (нежелательные лекарственные реакции у 0.7-4.1% больных.).
- Макролиды не оказывают заметного влияния на микрофлору кишечника и практически не способны вызвать дисбактериоз

ТЕТРАЦИКЛИНЫ:

В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено. Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах и некоторых особо опасных инфекциях, тяжелой угревой сыпи.

Основные свойства:

- Эффект – бактериостатический, связан с нарушением синтеза РНК на уровне 30S-субъединицы рибосом.
- Спектр действия - очень широкий (многие штаммы стрептококков, листерии, возбудители сибирской язвы, гонококки, моракселлы, спирохеты, хламидии, микоплазмы, некоторые бактероиды, доксициклин активен в отношении *Helicobacter pylori*).
- Перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем тетрациклинам.
- Медленное развитие вторичной устойчивости.
- Биодоступность пероральных форм тетрациклина около 50%, доксициклина -100%,связь с белком соответственно 20-40% и 75-100%
- Хорошо проникают в различные ткани и жидкости (особенно в желчь, грудное молоко, амниотическую жидкость), внутрь клеток; плохо - в ликвор.
- Элиминация природных тетрациклинов и метациклина осуществляется почками (более активны в кислой моче), доксициклина- печению.

- Взаимодействие: образование нерастворимых хелатов при контакте с кальцием молока, ионами алюминия и магния в антацидах. Оптимальны комбинации с линкозамидами, макролидами. Нерациональны комбинации с хлорамфениколом, аминогликозидами. Небезопасен одновременный прием с препаратами магния, миорелаксантами; непрямыми антикоагулянтами, пероральными противодиабетическими средствами.
- Для тетрациклинов практически нет прямых показаний, высокотоксичные препараты.
- Высокая частота нежелательных реакций (катаболическая направленность обмена веществ, диспепсия, дисбактериоз и суперинфекции, нарушение роста костей и зубов, гепатотоксичность, нефротоксичность (при приеме просроченных препаратов)).

Характеристика антибактериальных препаратов других групп:

- Среди остальных антимикробных химиопрепаратов хотелось бы кратко остановиться на важнейших особенностях их отдельных представителей (учитывая, что показания, противопоказания, нежелательные лекарственные реакции отражены в соответствующих таблицах).
- **ЛИНКОЗАМИДЫ** (линкомицин, клиндамицин) – обладают в том числе антианаэробной активностью и способны хорошо накапливаться в костной ткани.
- **ГЛИКОПЕПТИДЫ** (ванкомицин) – имеют важнейшее значение при лечении тяжелых инфекций, вызванных метициллинрезистентным стафилококком, энтерококками и пенициллинорезистентными пневмококками.

- Хлорамфеникол – антибиотик широкого спектра действия, который является высокотоксичным. Однако он хорошо проникает через ГЭБ, поэтому может использоваться в качестве препарата резерва для лечения гемофильного, менингококкового и пневмококкового менингита, если иные подходы оказались неудачными. В глазных каплях применяется при бактериальном конъюнктивите.
- Фузидиевая кислота – антибиотик узкого спектра действия, воздействующий бактериостатически на стафилококки, включая метициллинорезистентные. Не действует на пневмококки. Для предотвращения формирования резистентности должен использоваться с другим антистафилококковым антибиотиком.

- Рифампицин – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия (важнейшие компоненты спектра – микобактерии туберкулеза полирезистентные грамположительные кокки, легионеллы). Является активатором печеночного метаболизма (особое значение при комбинациях с витаминами Д, К, В, с непрямыми антикоагулянтами, пероральными гипогликемизирующими средствами, оральными контрацептивами и др.); замедляет метаболизм теофиллина.
- Фосфомицин – бактерицидный антибиотик, более активный в отношении грамотрицательных макроорганизмов и меньше – в отношении стафилококков. В России в настоящее время зарегистрирован фосфомицина трометамол, применяющийся при неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей.
- Метронидазол – используется в комплексной терапии инфекций с участием анаэробов (интраабдоминальных, тазовых, полости рта и др.) и простейших, лечении геликобактериоза, профилактически при операциях на толстой и прямой кишке.

- Сульфаниламиды и триметоприм. В связи с появлением более эффективных и менее токсичных препаратов значение сульфаниламидов существенно снизилось. Практическую ценность имеет комбинированный препарат ко—тримоксазол (комбинация сульфаниламидов средней продолжительности действия сульфаметоксазол/ триметоприм - 5:1). Он обладает, в отличие от традиционных сульфаниламидов бактерицидным действием в связи с многоуровневым нарушением синтеза микроорганизмами фолиевой кислоты. К комбинированным препаратам медленно развивается устойчивость микроорганизмов (например, при грамотрицательной мочевой инфекции). Ко-тримоксазол является препаратом выбора при пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных.

- Нитрофураны (нитрофурантоин и фуразолидон) – имеют ограниченно применение (мочевая инфекция и лямблиоз) из-за особенностей фармакокинетики, недостаточной эффективности и обилия нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, имеющийся в распоряжении врача арсенал антимикробных химиопрепаратов исключительно широк. Необходимо только воспользоваться им в строгом соответствии с положениями «доказательной медицины».