

# Клиническая фармакология антибактериальных препаратов

---

# ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

---

- **Streptococcus pneumoniae.** Резистентность пневмококков к бензилпенициллину - 3-4%, к макролидам - 2-4%, тетрациклину - 56-63%. Почти все пневмококки сохраняют чувствительность к цефалоспорином, защищенным аминопеницилинам.
  - **Streptococcus pyogenes.** Высокая чувствительность к В - лактамным антибиотикам, резистентность к макролидам 8-11%, к тетрациклину более 60%.
  - **Haemophilus influenzae.** Резистентность к ампициллину 11-14%, защищенным аминопеницилинам 0,5-0,7%, хлорамфениколу 3-9%, макролидам 14-28% (кроме азитромицина ).
  - **Moraxella catarrhalis** - большинство штаммов продуцирует В- лактамазы, резистентность к бензилпенициллину 77-89%, ампициллину 39-68%, эритромицину 19-27%.
-

# ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

---

- **Escherichia coli.** Резистентность к пиперациллину - 44%, ампициллину 40%, гентамицину 13%, амикацину 1%, имипенему 0%, цiproфлоксацину 1%, норфлоксацину 3%, ко-амоксиклаву 27%, пиперациллину+тазобактаму 11%, цефуроксиму 19%, цефотаксиму 6%, цефтриаксону 4%, цефтазидиму 3%, цефепиму 1%
  - **Spigella flexneri-** резистентность к ампициллину 95-98%, уназину 95%, хлорамфениколу 93%, цiproфлоксацину 1-4%, налидиксовой кислоте 1-2%, цефтриаксону 1-2%.
  - **Shigella zonne** - резистентность к ампициллину 8-34%, уназину 8-28%, цефтриаксону 0%, цiproфлоксацину 0%, хлорамфениколу 33-39%.
  - **Salmonella sp.p.**-резистентность к ампициллину 6%, уназину 3-4%, цефотаксиму 0%, тетрациклину 10%, хлорамфениколу 10%, налидиксовой кислоте 3%.
-

# ВОЗБУДИТЕЛИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

---

- **S.aureus и коагулазонегативные стафилококки.**  
Устойчивость к оксациллину встречается у коагулазонегативных стафилококков в 66%, у S. aureus в 40%. Все резистентные к оксациллину стафилококки чувствительны к ванкомицину и тейкопланину. Большая часть MRSA чувствительны к фузидиевой кислоте и рифампицину.
  - **Enterococcus spp . E. Faecalis** - резистентность к ампициллину 14%, гентамицину 25%, ванкомицину 3-8%, хлорамфениколу 39%, рифампицину 88%.
  - **E. faecium**- резистентность к ампициллину 77%, гентамицину 64%, ванкомицину 6-9%, хлорамфениколу 54%.
  - **Klebsiella pneumoniae** - резистентность к тазоцину 17%, ко-амоксиклаву 50%, цефуроксиму 52%, цефотаксиму 33%, цефтриаксону 32%, цефепиму 16%, имипинему 0%, гентамицину 58%, амикацину 0%, ципрофлоксацину 2%.
-

# ВОЗБУДИТЕЛИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

---

- **Proteus s.p.p.** - резистентность к тазоцину 1%, цефтриаксону 10%, цефтазидиму 3%, цефепиму 2%, имипинему 0%, ципрофлоксацину 15%, амикацину 1%, гентамицину 58%, ко-амоксиклаву 50%.
- **Enterobacter s.p.p.**- резистентность к тазоцину 63%, цефуроксиму 82%, цефотаксиму 60%, цефтриаксону 57%, цефтазидиму 55%, цефепиму 5-11%, имипинему 0%, гентамицину 42%, амикацину 4%, ципрофлоксацину 5%.
- **Acinetobacter s.p.p.**- резистентность к тазоцину 82%, ко-амоксиклаву 73-75%, цефотаксиму 85%, цефепиму 13-27%, имипинему 0%, гентамицину 91%, амикацину 7%, ципрофлоксацину 53%, меропенему 0 %.
- **Pseudomonas aeruginosa** - резистентность к тазоцину 40%, ко-амоксиклаву 100%, цефтриаксону 95-98%, цефтазидиму 11%, цефепиму 3-4%, имипинему 10-11%, меропенему 6-8%, гентамицину 75-77%, амикацину 7%, ципрофлоксацину 15%.

# ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПЕДИАТРИИ

---

- Синтез антибиотиков новых химических структур, не подверженных разрушению бета-лактамазами.
  - Поиск новых бета-лактамных антибиотиков, устойчивых к гидролитическому действию бета-лактамаз.
  - Синтез ингибиторов бета-лактамаз.
-

# АНТИБИОТИКИ

---

- вещества, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов.

Это действие определяется **специфичностью** по отношению к возбудителям инфекционного процесса.

---

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

---

- Нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды),
  - Нарушение структуры клеточных мембран (полимиксины),
  - Нарушение метаболизма фолиевой кислоты (рифампицин, сульфаниламиды, триметоприм),
  - Ингибирование синтеза белка в рибосомах (обратимо-макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, фузидин, линкосамиды), (необратимо-аминогликозиды),
  - Нарушение репликации ДНК - ингибиторы ДНК - гиразы (хинолоны и фторхинолоны),
  - Нарушение синтеза ДНК (нитрофураны, производные хиноксалина, нитроимидазола и 8-оксихинолина).
-



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

- Бета-лактамы
    - ПЕНИЦИЛЛИНЫ
    - ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
    - КАРБАПЕНЕМЫ
    - МОНОБАКТАМЫ
-

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

- КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ –
    - амоксициллин + клавулановая кислота
    - тикарциллин + клавулановая кислота
    - ампициллин + сульбактам
    - цефоперазон + сульбактам
    - пиперациллин + тазобактам
  - АМИНОГЛИКОЗИДЫ - амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, сизомицин
  - ТЕТРАЦИКЛИНЫ - доксициклин, тетрациклин
  - МАКРОЛИДЫ - азитромицин, кларитромицин, mideкамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин, джосамицин.
  - ЛИНКОСАМИДЫ - линкомицин, клиндамицин
  - ГЛИКОПЕПТИДЫ - ванкомицин. тейкопланин
  - РИФАМПИЦИНЫ - рифампицин
  - ПОЛИМИКСИНЫ - полимиксин В, полимиксин Е
-

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

- ИНГИБИТОРЫ ДНК –ГИРАЗЫ
    - Хинолоны - налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота
    - Фторхинолоны - норфлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, помефлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин
  - ОКСАЗОЛИДИНОНЫ - линезолид
  - НИТРОФУРАНЫ - фурагин, фуразолидон, нитрофурантоин
  - НИТРОМИДАЗОЛЫ - метронидазол, тинидазол, орнидазол
  - ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА - диоксидин, хиноксидин
  - СУЛЬФАНИЛАМИДЫ С ТРИМЕТОПРИМОМ - ко-тримоксазол
-

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

- **ДРУГИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** - хлорамфеникол, фузидиевая кислота, спектиномицин, фосфомицин
  - **ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ** - амфотерицин В, интраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, нистатин, флуконазол, флуцитозин
  - **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА** - изониазид, метазид. Парааминосалициловая кислота (ПАСК), пиперазинамид, рифабутин, рифампицин, стрептомицин, фтивазид, циклосерин, этамбутол, этионамид.
-

# Классификация пенициллинов

---

## □ **Природные:**

- Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли
  - Феноксиметилпенициллин
  - Бициллин
-

# Классификация пенициллинов

---

## Полусинтетические:

- *Изоксазолилпенициллины* Оксациллин
  - *Аминопенициллины* Ампициллин,  
Амоксициллин
  - *Карбоксипенициллины* Карбенициллин,  
Тикарциллин
  - *Уреидопенициллины* Азлоциллин,  
Пиперациллин
  - *ингибиторозащищенные пенициллины*  
Амоксициллин/клавуланат  
Ампициллин/сульбактам  
Тикарциллин/клавуланат  
Пиперациллин/тазобактам
-

# Механизм действия

---

- Пенициллины (и все другие  $\beta$ -лактамы) обладают бактерицидным эффектом.
  - Мишень действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.
-

# Спектр активности

---

## □ Грамположительные бактерии

- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus* spp.
- *Bacillus* spp.
- в меньшей степени - *Enterococcus* spp.
- листерии (*L.monocytogenes*),
- большинство коринебактерий (*C.diphtheriae*)

## □ Грамотрицательные бактерии

- *Neisseria* spp., *P.multocida* и *H.ducreyi*.
  - Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.)
  - спирохеты (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)
-



# Фармакокинетика

---

- Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины - внутрь.
  - Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более), еще лучше (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%).
  - Всасывание ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата -75% и под влиянием пищи несколько увеличивается. Большинство пенициллинов экскретируется почками.
  - Их период полувыведения -около 1 ч и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и печенью.
-

# Нежелательные реакции

---

- *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, отек Квинке, анафилактический шок
  - *ЦНС:* головная боль, тремор, судороги, психические расстройства.
  - *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
  - *Нарушения электролитного баланса:* гиперкалиемия, гипернатриемия
  - *Местные реакции:* инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в.
  - *Печень:* повышение активности трансаминаз.
  - *Гематологические реакции:* анемия, нейтропения, тромбоцитопатия.
  - *Почки:* транзиторная гематурия у детей.
  - *Сосудистые осложнения:* синдром Онэ - ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию, синдром Николау - эмболия сосудов - при введении в вену.
  - *Другие:* неаллергическая сыпь, которая может исчезнуть без отмены препарата, кандидоз.
-

# Классификация хинолонов

---

- **I поколение:**
    - Налидиксовая кислота
    - Оксолиновая кислота
    - Пипемидовая (пипемидиевая) кислота
  - **II поколение:**
    - Ломефлоксацин
    - Норфлоксацин
    - Офлоксацин
    - Пефлоксацин
    - Ципрофлоксацин
  - **III поколение:**
    - Левофлоксацин
    - Спарфлоксацин
  - **IV поколение:**
    - Моксифлоксацин
-

# Механизм действия хинолонов

---

- Оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.
-

# Спектр активности

---

- Фторхинолоны активны в отношении грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.
-

# Фармакокинетика хинолонов

---

- Хорошо всасываются в ЖКТ. Пища не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови - через 1-3 ч.
  - Проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко.
  - Выводятся преимущественно почками. Частично выводятся с желчью.
  - Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).
-

# Нежелательные реакции

---

## □ **Общие для всех хинолонов**

- *ЖКТ:* изжога, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС:* ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, парестезии, тремор, судороги.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, отек Квинке.

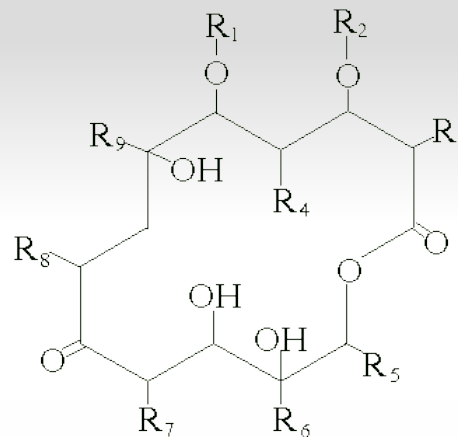
## □ **Характерные для хинолонов I поколения**

- *Гематологические реакции:* тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците Г-6-ФДГ - гемолиз.
- *Печень:* холестатическая желтуха, гепатит.

## □ **Характерные для фторхинолонов**

- *Опорно-двигательный аппарат:* артропатия, артралгия, миалгия.
  - *Почки:* кристаллурия, транзиторный нефрит.
  - *Сердце:* удлинение интервала QT на ЭКГ.
  - *Другие:* кандидоз слизистых, псевдомембранозный колит.
-

# Макролиды



- - класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо.
- В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин).
- Относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.



# Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

# Механизм действия

---

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

# Спектр активности макролидов

---

- Активны в отношении грамположительных кокков: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме MRSA). Отмечено нарастание резистентности, но 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам.
  - Действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B. fragilis*).
-

# Фармакокинетика

---

- Наибольшее связывание с белками плазмы - у рокситромицина (более 90%), наименьшее - у спирамицина (менее 20%). Хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах, проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации.
  - Плохо проходят через ГЭБ.
  - Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.
  - Метаболизируются в печени, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Период полувыведения колеблется от 1 ч (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется.
-

# Нежелательные реакции

---

- *ЖКТ:* боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще их вызывает эритромицин, реже всего - спирамицин и джозамицин).
  - *Печень:* транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит.
  - *ЦНС:* головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина).
  - *Сердце:* удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).
  - *Местные реакции:* флебит и тромбофлебит при в/в введении (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).
  - *Аллергические реакции* (сыпь, крапивница и др.) .
-

# Ингибиторозащищенные аминопенициллины

---

- Антимикробный спектр (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса А.
  - Активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией  $\beta$ -лактамаз: стафилококков, гонококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*.
-

# Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Парентеральные</i>			
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	
		Цефтазидим	
		Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
<i>Пероральные</i>			
Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

# Цефалоспорины I поколения

---

- Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству более поздних цефалоспоринов.
- Цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых  $\beta$ -лактамаз Цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых  $\beta$ -лактамаз, но отдельные штаммы могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную ПР к цефалоспорином I поколения и пенициллинам.



# Цефалоспорины II поколения

---

- Спектр действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Препараты активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим активнее в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., в то время как цефаклор частично разрушается ферментами.
  - Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. Цефуроксим и цефаклор разрушаются [БЛРС](#). Псевдомонады, анаэробы группы *B.fragilis* устойчивы к цефалоспорином II поколения.
-

## Цефалоспорины III поколения

---

- Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона следующим:
  - отсутствие активности в отношении *Staphylococcus* spp.;
  - цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленящих стрептококков;
  - оба препарата неактивны в отношении *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.rettgeri*.
-

# Группа линкозамидов

---

- В группу линкозамидов входят природный АМП **линкомицин** и его полусинтетический аналог **клиндамицин**, обладающие узким спектром активности. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и неспорообразующей анаэробной флорой.
  - У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкозамидам, перекрестная к обоим препаратам.
-

# Механизм действия

---

- Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях они могут проявлять бактерицидный эффект.
-

# Спектр активности

---

- К линкозамидам наиболее чувствительны стафилококки (кроме [MRSA](#)), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы - пептококк, пептострептококки, бактероиды (включая *B.fragilis*).
  - Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших - токсоплазм, пневмоцист, *P.falciparum*.
-

# Фармакокинетика

---

- После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, причем клиндамицин всасывается значительно лучше, чем линкомицин, его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.
  - Линкозамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ. Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.
  - Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 10-30%. Период полувыведения линкомицина - 4-6 ч, клиндамицина - несколько меньше.
-

# Нежелательные реакции

---

- *ЖКТ:* боль в животе, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.
  - *Аллергическая реакция:* сыпь, покраснение кожи, зуд.
  - *Гематологические реакции:* нейтропения, тромбоцитопения.
-

# Группа гликопептидов

---

- К гликопептидам относятся природные антибиотики - **ванкомицин** и **тейкопланин**. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами.
  - В настоящее время – это препараты выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками.
-



# Механизм действия

---

- Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий.
  - Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действуют бактериостатически.
-

# Спектр активности

---

- Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая [MRSA](#), MRSE), стрептококков, пневмококков, энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C.difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.
-

# Фармакокинетика

---

- Гликопептиды не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении - около 90%.
  - Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде. Препараты не удаляются при гемодиализе.
  - Период полувыведения ванкомицина - 6-8 ч, тейкопланина - от 40 ч до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки
-

# Нежелательные реакции

---

- *Почки:* обратимое нарушение функции почек при использовании ванкомицина отмечается в 5-40%. Риск увеличивается при сочетанном применении с аминогликозидами, фуросемидом или этакриновой кислотой.
  - *ЦНС:* головокружение, головная боль.
  - *Ототоксичность:* понижение слуха, вестибулярные нарушения.
  - *Местные реакции:* боль, жжение в месте введения, флебит.
  - *Аллергические реакции:* сыпь, крапивница, анафилактический шок (редко).
  - *Гематологические реакции:* лейкопения, тромбоцитопения.
  - *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея.
  - *Печень:* транзиторное повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы.
-

## Карбоксипенициллины

---

- Карбоксипенициллины действуют на представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *S. diversus*), а также на *P. aeruginosa*. Следует учитывать - многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.
  - Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных [β-лактамаз](#).
-

# Уреидопенициллины

---

- Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они превосходят карбоксипенициллины.
  - Уреидопенициллины высокоактивны в отношении всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*).
  - Однако клиническое значение уреидопенициллинов ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства [β-лактамаз](#) стафилококков и грамотрицательных бактерий.
-

## Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

---

- Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет грамотрицательных бактерий - *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*.
  - Ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с продукцией  $\beta$ -лактамаз: стафилококков, гонококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*.
-

## Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

---

- Эффективность ограничивается способностью бактерий к выработке  $\beta$ -лактамаз Эффективность ограничивается способностью бактерий к выработке  $\beta$ -лактамаз. Негативный эффект этих ферментов (класс А) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина - тикарциллин/клавуланата. Однако наличие ингибитора  $\beta$ -лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий.
- Тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P.aeruginosa*.



# *Цефалоспорины I поколения*

---

- Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.
-

# Цефалоспорины III поколения

---

- Базовые АМП - цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичны по своим антимикробным свойствам. Активны в отношении *Streptococcus* spp., пневмококков, менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, зеленящих стрептококков, *S.aureus*, кроме MRSA, кроме MRSA, в меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии, как правило, чувствительны.
  - Высоко активны в отношении всего семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы с  $\beta$ -лактамазами широкого спектра.
  - Цефтазидим и цефоперазон сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. Их отличает следующее:
    - выраженная активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
    - меньшая активность в отношении стрептококков;
    - высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.
-

# Ингибиторозащищенные цефалоспорины

---

- Единственным представителем этой группы - цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы широкого и расширенного спектров.
  - Данный АМП высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp.
-

# Цефалоспорины IV поколения

---

- Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения, но лучше проникает через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий.
  - Относительно устойчив к гидролизу  $\beta$ -лактамазами класса C, поэтому
    - высоко активен в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
    - активен в отношении гиперпродуцентов  $\beta$ -лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*;
    - более устойчив к гидролизу БЛРС.
-

# Показания

---

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

# Группа монобактамов

---

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

# Механизм действия

---

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

# Спектр активности

---

- Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, морганелла) и *P.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам и цефалоспорином.



# Фармакокинетика

---

- Азтреонам применяется только парентерально. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко.
  - Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизменном виде.
  - Период полувыведения составляет 1,5-2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5-3,5 ч, при почечной недостаточности - до 6-8 ч.
-

# Группа карбапенемов

---

## □ **Механизм действия**

- Мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий.
  - По сравнению с другими  $\beta$ -лактами быстрее проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и оказывают выраженный ПАЭ.
-

# Спектр активности карбапенемов

---

- Действуют на стафилококки (кроме [MRSA](#)), стрептококки, включая *S.pneumoniae*, гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E.faecalis*.
  - Высокоактивны в отношении *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер), в том числе в отношении штаммов, резистентных к [цефалоспоридам III-IV](#) поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Большинство штаммов *P.aeruginosa* изначально чувствительны, но затем отмечается нарастание резистентности.
  - Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих и неспорообразующих (включая *B.fragilis*) анаэробов.
-

# Фармакокинетика

---

- Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая высокие концентрации в СМЖ.
  - Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.
-

# Нежелательные реакции

---

- *Аллергические реакции:* сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.
  - *Местные реакции:* флебит, тромбофлебит.
  - *ЖКТ:* глоссит, тошнота, рвота, в редких случаях , псевдомембранозный колит.
  - *ЦНС:* головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги.
  - *Другие:* гипотензия (чаще при быстром внутривенном введении).
-

# Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин		Тобрамицин
Канамицин		Нетилмицин

# Механизм действия

---

- Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.
  - Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови.
-

# Спектр активности

---

- Аминогликозидов II и III поколения действуют на *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), а также на грамотрицательные палочки (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме [MRSA](#).
- Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки.
- Аминогликозиды неактивны в отношении *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, анаэробов. Более того, резистентность их к аминогликозидам используется при идентификации этих микробов.



# Фармакокинетика

---

- При приеме внутрь аминогликозиды не всасываются и применяются парентерально. Всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации - через 30 мин после окончания в/в инфузии и 0,5-1,5 ч после в/м введения.
  - Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в печени, легких, почках.
  - выводятся почками в неизменном виде.
  - Период полувыведения у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности - до 70 ч и более.
-

# Нежелательные реакции

---

- *Почки:* нефротоксический эффект. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, высокие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов.
  - *Ототоксичность:* понижение слуха, шум, звон в ушах.
  - *Вестибулотоксичность:* нарушение координации движений, головокружение.
  - *Нервно-мышечная блокада:* угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.
  - *Нервная система:* головная боль, общая слабость, парестезии, судороги.
  - *Аллергические реакции* (сыпь и др.) встречаются редко.
  - *Местные реакции* отмечаются редко.
-