

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЛИНКОЗАМИДОВ

составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

Качество
оказываемой
Медицинской
Помощи
не может
быть выше
уровня
полученного
образования



ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

- ∅ Линкомицин был выделен в 1962 г. из актиноцета *Streptomyces lincolnesis*.
- ∅ В 1966 г. в результате химической модификации получен клиндамицин, являющийся 7-дезокси, 7-хлор-производным линкомицина.
- ∅ Модифицированная молекула привела к более высокой антимикробной активности (анаэробы, грамположительные аэробные кокки, простейшие), более полному всасыванию в ЖКТ и лучшей переносимости.
- ∅ В настоящее время клиндамицин имеет более широкое клиническое применение, чем линкомицин.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

∅ В группу линкозамидов входят природный препарат *линкомицин* и его полусинтетический аналог *клиндамицин*.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Общие свойства:

- Ø Узкий спектр антимикробной активности;
- Ø Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой;
- Ø Накапливаются в костях без утраты активности;
- Ø У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность, перекрестная к обоим препаратам;
- Ø Возможна перекрестная резистентность с макролидами.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Механизм действия

- Ø Оказывает бактериостатическое действие, связанное с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 50s-субъединицами рибосом бактерий.
- Ø В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Спектр активности

- Ø Наиболее чувствительны стафилококки (кроме MRSA),
- Ø Стрептококки,
- Ø Пневмококки
- Ø Неспорообразующие анаэробы - пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B.fragilis*).
- Ø Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших - токсоплазм, пневмоцист, *P.falciparum*.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Фармакокинетика

- Ø Устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока.
- Ø После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, клиндамицин всасывается значительно лучше, и его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.
- Ø Распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ).

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Фармакокинетика

- ∅ **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% принятой дозы.**
- ∅ **Период полувыведения линкомицина составляет 4-6 ч, клиндамицина - несколько меньше.**

Распределение антибактериальных препаратов в тканях

В почках		В бронхиальном секрете
Пенициллины (кроме диклоксациллина) Цефалоспорины Аминогликозиды Ванкомицин Ко-тримоксазол	Нитрофураны Хинолоны Фторхинолоны Метронидазол Амфотерицин В	П/синтетические пенициллины Цефалоспорины 3 генерации Линкомицин Фторхинолоны Доксициклин Макролиды
В печени		В органах гениталий
Пенициллины Цефалоспорины Макролиды Тетрациклины Хлорамфеникол Метронидазол		Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны Метронидазол Макролиды
В костях		В предстательной железе
Линкомицин Тетрациклины Фторированные пенициллины Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны		Ампициллин (амоксициллин) Цефалоспорины 2-3 генерации Тетрациклины Фторхинолоны Макролиды

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Показания к применению

- ∅ **Стрептококковый тонзилофарингит.**
- ∅ **Инфекции НДП: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.**
- ∅ **Инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.**
- ∅ **Инфекции костей и суставов.**
- ∅ **Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцесс.**
- ∅ **Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.**

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Показания к применению

Ø Хлорохинорезистентная тропическая малярия (клиндамицин в сочетании с хинином).

Ø Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Нежелательные реакции

- Ø ЖКТ:** боль в животе, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина).
- Ø Аллергическая реакция:** сыпь, покраснение кожи, зуд.
- Ø Гематологические реакции:** нейтропения (может проявляться болью в горле и лихорадкой), тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями).

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Противопоказания

- Ø Заболевания ЖКТ в анамнезе - неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением antimicrobных препаратов;
- Ø Аллергическая реакция;
- Ø Беременность;
- Ø Кормление грудью.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Особые указания

- ∅ **Внутри следует принимать, запивая полным стаканом воды, во избежание изъязвлений пищевода.**
- ∅ **Линкомицин принимают за 1 ч до еды.**
- ∅ **Не принимать адсорбирующие противодиарейные средства в течение 3-4 ч до или после перорального приема линкосамида.**

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Лекарственные взаимодействия

Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады: мышечная слабость, повышение риска угнетения и остановки дыхания. Для снятия блокады применяются антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.
Адсорбирующие противодиарейные средства	Уменьшение всасывания линкозамидов, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.
Антимиастенические средства	Ослабление эффекта действия антимиастенических средств
Макролиды, хлорамфеникол	Ослабление действия линкозамидов
Опиоидные анальгетики	Повышается риск угнетения дыхания, вплоть до апноэ.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Способ применения и дозы:

Линкомицин.

Внутрь (за 1 ч до еды)

∅ **Взрослые: 0,5 г каждые 6-8 ч за 1 ч до еды**

∅ **Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3-4 приема**

Парентерально

∅ **Взрослые: 0,6-1,2 г каждые 12 ч**

∅ **Дети: 10-20 мг/кг/сут.**

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Способ применения и дозы:

Клиндамицин.

Внутрь (независимо от приема пищи)

- ∅ Взрослые: 0,15-0,6 г каждые 6 ч
- ∅ Дети: 10-25 мг/кг/сут (но не более 2,0 г) в 3-4 приема.

Парентерально

- ∅ Взрослые: 0,3-0,9 г каждые 8 ч
- ∅ Дети: старше 1 мес: 20-40 мг/кг/сут (но не более 3,0 г) в 3-4 введения.

Местно

Интравагинально на ночь 5 г крема (с помощью аппликатора) в течение 3-7 дней. Гель наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки.

ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

Форма выпуска

Линкомицин.

- Ø Капсулы 0,25 г; 0,5 г
- Ø Порошок для инъекций 0,5 г
- Ø Раствор для инъекций 30 % в ампулах по 1 мл

Клиндамицин.

- Ø Капсулы 0,075 г; 0,15 г и 0,3 г
- Ø Гранулы для сиропа 0,075 г/5 мл
- Ø Раствор для инъекций 0,15 г/мл в ампулах по 2 мл, 4 мл и 6 мл
- Ø Крем вагинальный 2 %
- Ø Гель для наружного применения 1 %

Линкосамиды: клиническое значение

- ∅ Узкий спектр действия (кокки и анаэробы)
- ∅ Смешанные аэробно-анаэробные инфекции (в комбинации с препаратами широкого спектра).
- ∅ Монотерапия анаэробной инфекции (эмпиема плевры)

Противопоказания:

- ∅ Заболевания ЖКТ в анамнезе - неспецифический язвенный колит или связанный с применением антибиотиков энтерит
-

Псевдомембранозный колит

Антибиотикассоциированная диарея

- ∅ **Понятие антибиотикассоциированной диареи включает случаи появления жидкого стула в период после начала антибактериальной терапии и вплоть до 4–недельного срока после отмены антибиотика (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития).**
- ∅ **В зарубежной литературе в качестве синонимов также используются термины «нозокомиальный колит», «антибиотикассоциированный колит».**

Антибиотикассоциированная диарея

По данным разных авторов, частота развития антибиотикассоциированной диареи составляет:

- ∅ 10–25% – при назначении амоксициллина/клавуланата;
- ∅ 15–20% – при назначении цефиксима;
- ∅ 5–10% – при назначении ампициллина или клиндамицина;
- ∅ 2–5% – при назначении цефалоспоринов (кроме цефиксима) или макролидов (эритромицина, кларитромицина), тетрациклинов;
- ∅ 1–2% – при назначении фторхинолонов;
- ∅ менее 1% – при назначении триметоприма/сульфаметоксазола.

Псевдомембранозный колит

- ∅ Самым тяжелым вариантом антибиотик-ассоциированной диареи является диарея, обусловленная *Clostridium difficile*.
- ∅ Она носит название «псевдомембранозный колит».
- ∅ Возникновение псевдомембранозного колита это результат развития своеобразного "кlostридиального" дисбактериоза у больных под влиянием различных предрасполагающих факторов.

Псевдомембранозный колит

Диарея, обусловленная микроорганизмом
Clostridium difficile

- ∅ Частота бессимптомного носительства *Clostridium difficile* у новорожденных составляет 50%, среди взрослого населения – 3–15%, при этом его популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001%.
- ∅ Она существенно возрастает (до 15–40%) при приеме антибиотиков, угнетающих рост штаммов кишечной флоры, которые в норме подавляют жизнедеятельность *Clostridium difficile* (в первую очередь - клиндамицина, ампициллина, цефалоспоринов).

Псевдомембранозный колит

Однако диарея, обусловленная инфекцией *C. difficile*, может развиваться и в отсутствие антибиотикотерапии, при других условиях, при которых наблюдается нарушение биоценоза кишечника:

- ∅ В пожилом возрасте;
- ∅ При уремии;
- ∅ При врожденных и приобретенных иммунодефицитах (в том числе на фоне гематологических заболеваний, применения цитостатических препаратов и иммунодепрессантов);
- ∅ При кишечной непроходимости;
- ∅ На фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифического язвенного колита и болезни Крона);
- ∅ На фоне ишемического колита;
- ∅ На фоне сердечной недостаточности, при нарушениях кровоснабжения кишечника (в том числе при шоковых состояниях);
- ∅ На фоне стафилококковой инфекции.
- ∅ Особенно велика угроза развития псевдомембранозного колита после операций на органах брюшной полости. Сообщалось о развитии псевдомембранозного колита на фоне активного применения слабительных препаратов.

Псевдомембранозный колит

- ∅ По данным канадских исследователей уровень заболеваемости связанной с инфекцией данным возбудителем составляет от 30,8 до 40,3 случая на 100 тыс. больных (в больницах с более 200 коек).
- ∅ У 10 % пациентов получающих антибиотики развивается диарея, но только в 1 % случаев возникает псевдомембранозный колит.

Псевдомембранозный колит

*Диарея, обусловленная
микробом Clostridium difficile*

- Ø **Clostridium difficile** – облигатно–анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия, обладающая природной устойчивостью к большинству антибиотиков.
- Ø **Clostridium difficile** способна длительное время сохраняться в окружающей среде.
- Ø Его споры устойчивы к тепловой обработке.

Антибиотикассоциированная диарея

Clostridium difficile

- ∅ Данный микроорганизм впервые описан в 1935 г. американскими микробиологами Hall и O'Tool при исследовании кишечной микрофлоры новорожденных и первоначально не рассматривался как патогенный микроорганизм.
- ∅ Видовое название «difficile» («трудный») подчеркивает трудности выделения данного микроорганизма культуральным методом.
- ∅ В 1977 г. Larson и соавт. выделили из кала больных тяжелой формой антибиотикассоциированной диареи – псевдомембранозным колитом – токсин, обладающий цитопатическим действием в тканевой культуре.
- ∅ Несколько позже установлен возбудитель, вырабатывающий данный токсин: им оказался *Clostridium difficile*.

Псевдомембранозный колит

Ø Тяжесть поражения толстой кишки при псевдомембранозном колите объясняется особенностями возбудителя - *C. difficile*.

Ø Микроб продуцирует токсин, состоящий из двух компонентов:

Û энтеротоксин А

Û цитотоксин В

Псевдомембранозный колит

Энтеротоксин А:

- Ø **Обладает просекреторным и провоспалительным действием;**
- Ø **Он способен активировать клетки – участники воспаления, вызывать высвобождение медиаторов воспаления и субстанции P, дегрануляцию тучных клеток, стимулировать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов.**

Псевдомембранозный колит

Цитотоксин В:

- Ø Проявляет свойства цитотоксина и оказывает повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки.
- Ø Это сопровождается дезагрегацией актина и нарушением межклеточных контактов.

Псевдомембранозный колит

Ø Провоспалительное и дезагригирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника вызывая в ней глубокие изменения, вплоть до перфорации.

Ø Некоторые антибиотики, особенно линкомицин и клиндамицин, индуцируют продукцию цитотоксина, повышая его уровень в 16-128 раз без прироста биомассы микроорганизма, несколько меньше, но также повышается продукция энтеротоксина.

Псевдомембранозный колит

ПФ → Угнетение нормальной микрофлоры



Рост *C.difficile*



Выделение микробного цитотоксина



Повреждение эпителия толстой кишки



Развитие тяжелого псевдомембранозного колита

Псевдомембранозный колит

Диагностика псевдомембранозного колита базируется на 4 основных признаках:

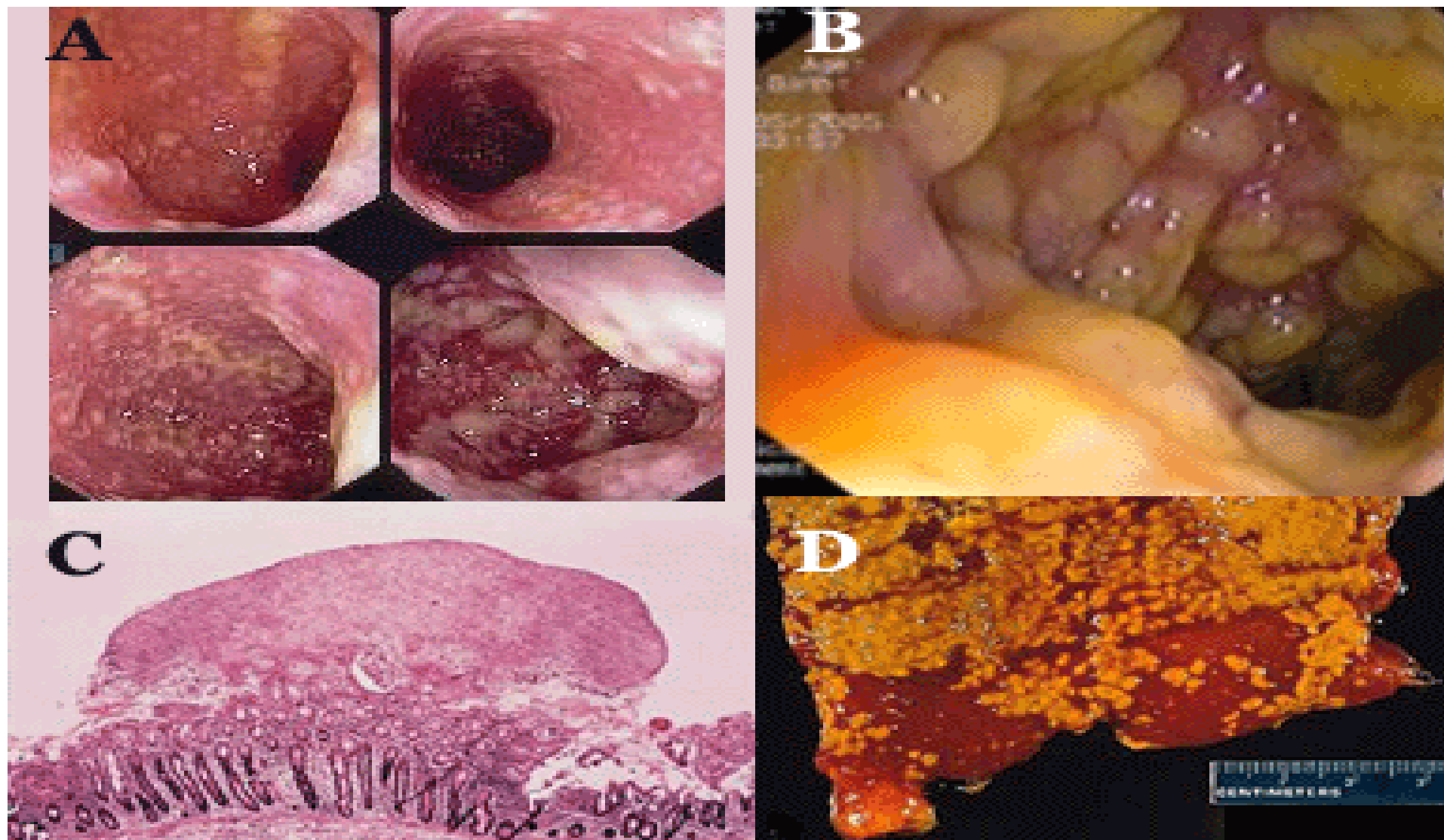
- ∅ **Возникновение диареи после приема антибиотиков;**
- ∅ **Выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки;**
- ∅ **Своеобразная микроскопическая картина;**
- ∅ **Доказательство этиологической роли *C. difficile*.**

Псевдомембранозный колит

Морфологические изменения кишечника.

- Ø **Макроскопически на всем протяжении слизистой обнаруживаются беловато-желтые псевдомембранозные бляшки.**
- Ø **В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией.**
- Ø **Протяженность поражения толстой кишки переменная - чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке, но нередки случаи тотального поражения толстой кишки.**
- Ø **При гистологическом исследовании определяется кистозное перерождение и расширение желез, увеличение продукции слизи, очаги фибринозного налета на слизистой.**
- Ø **Неизменная слизистая в виде мостиков перекинута между участками изъязвления.**





Псевдомембранозный колит:

А. Эндоскопическая картина

В. Эндоскопическая картина С. Морфология

Д. Макропрепарат

Псевдомембранозный колит

- ∅ Использование методов, позволяющих доказать этиологическую роль *C. difficile*, представляется наиболее строгим и точным подходом в диагностике антибиотикассоциированной диареи, вызванной этим микроорганизмом.
- ∅ Бактериологическое исследование анаэробной порции микроорганизмов фекалий малодоступно, дорогостояще и не отвечает клиническим запросам, т.к. занимает несколько дней.
- ∅ Поэтому методом выбора признано выявление токсинов, продуцируемых *C. difficile*, в кале больных.
- ∅ Предложен высокочувствительный и специфичный метод выявления токсина В с использованием тканевой культуры. При этом можно количественно оценить цитотоксическое действие фильтрата фекалий больного на тканевую культуру. Однако применение этого метода экономически невыгодно, он используется лишь в немногих лабораториях.

Псевдомембранозный колит

- ∅ Реакция латекс–агглютинации для выявления токсина A *C. difficile* позволяет менее чем за 1 ч установить наличие токсина A в фекалиях. Чувствительность метода – около 80%, специфичность – более 86%.
- ∅ С начала 90–х годов XX века в большинстве лабораторий используется иммуноферментный анализ для выявления токсина A или токсинов A и B, что повышает информативность диагностики. Преимуществами метода служат простота и быстрота выполнения. Чувствительность составляет 63–89%, специфичность – 95–100%.

Характеристика	Диарея, связанная с <i>C. difficile</i>	Идиопатическая антибиотикассоциированная диарея
Наиболее частые «виновные» антибиотики	Клиндамицин, Цефалоспорины, Ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50-80%	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные дрожжи	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики

Псевдомембранозный колит

Особенности клиники

- Ø Клинически выделяют три формы псевдомембранозного колита по тяжести (легкая, средней тяжести и тяжелая) и по течению (острое, подострое и рецидивирующее).
- Ø Легкие формы чаще всего не диагностируются, можно предположить развитие псевдомембранозного колита у больных диареей на фоне лечения антибиотиками, особенно группы линкомицина, тетрациклина. Отмена антибиотика приводит к прекращению поносов через 3-4 дня.
- Ø При среднетяжелых и тяжелых формах даже отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи, стул частый, водянистый, со слизью и кровью.
- Ø Повышается температура, появляются признаки интоксикации - слабость, разбитость, тошнота, рвота. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы.
- Ø Наблюдаются сердечно-сосудистые нарушения - тахикардия, гипотония; явления дегидратации и электролитные расстройства.
- Ø Часто бывают признаки нарушения белкового обмена, по-видимому, вследствие экссудативной энтеропатии.
- Ø Утяжеляет состояние больного развитие осложнений - перфорации кишки и токсического мегаколон.

Псевдомембранозный колит

Схема лечения:

- Ø Отмена антибиотиков (если возможно) или замена их на относительно безопасные (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны).
- Ø Отмена всех антиперистальтических агентов и опиоидных анальгетиков.
- Ø Метронидазол 250 мг 4 раза в день (при системных проявлениях, частоте стула более 4 в сутки или необходимости продолжать антибиотикотерапию).
- Ø Ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки (при непереносимости, неэффективности метронидазола или при тяжелой инфекции).
- Ø В обоих случаях длительность терапии 10-14 дней (улучшение состояния должно наступить в течение 72 часов). Если пациент продолжает лечение другими антибиотиками то метронидазол (ванкомицин) должен применяться весь период лечения и неделю после его прекращения.
- Ø У пациентов с тяжелым колитом, которые не могут принимать препараты перорально, применяется метронидазол внутривенно, он выделяется в желчь и достигает достаточно высокой концентрации в просвете ЖКТ, но не ванкомицин т.к. при парентеральном введении последний в просвет ЖКТ практически не экскретируется (ванкомицин через назогастральный зонд).
- Ø Смекта (стандартная дозировка).
- Ø Линекс или хилак-форте (стандартная дозировка). Коррекция водно-электролитных нарушений.

Псевдомембранозный колит

Лечение

- ∅ В 10-20 % случаев при прекращении лечения возникает рецидив заболевания. Он проявляется повторным возникновением симптомов через 3-21 день после прекращения применения метронидазола или ванкомицина.
- ∅ У 0,4 %- 3,6 % пациентов требуется хирургическое лечение. Наиболее частыми показаниями к операции является перитонит и токсическая дилатация толстой кишки с высоким риском перфорации. Операцией выбора является субтотальная колэктомия, но уровень летальности при ее выполнении достигает 57 % .

Клинический случай

Ø Больная С., 48 лет поступила в нейрохирургическое отделение в плановом порядке с жалобами на боли в поясничной области с иррадиацией в правую ногу.

Больной выставлен диагноз:

Ø «Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, осложненный грыжей L₅-S₁ межпозвоночного диска с S₁ корешковым синдромом».

Клинический случай

Через 5 дней

- Ø Больной было выполнено оперативное вмешательство в объеме транслигаментозной L₅-S₁ дискэктомии справа.
- Ø В послеоперационном периоде с целью профилактики были назначены 2 антибиотика: цефотаксим 4,0 гр. в сутки и линкомицин 0,9 гр. в сутки.

Клинический случай

На шестые сутки

- ∅ На шестые сутки после операции у больной появился обильный стул до 10 раз в сутки.
- ∅ В общем анализе крови: лейкоцитоз до $20,7 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

На девятые сутки

- ∅ На девятые сутки у больной повышается температура тела до $38,5\text{C}$, диарея учащается до 15 раз в сутки.
- ∅ По анализам крови: лейкоцитоз $22 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных - 33%), увеличение СОЭ до 50 мм/час,
- ∅ Гипокалиемия ($\text{K}^+ - 3,4 \text{ мМ/л}$), незначительная гипоальбуминемия (33 г/л).

Клинический случай

Ø **Диагноз:** «Псевдомембранозный колит на фоне введения линкомицина, средней степени тяжести».

Клинический случай

- ∅ В отделении реанимации больной проводилась дезинтоксикационная терапия в объеме до 1,5 л в сутки, инфузия альбуминов по 200 мл в сутки.
- ∅ Назначена антибиотикотерапия: ванкомицин по 250 мг 4 раза в день перорально и метрогил 500 мг 2 раза в сутки внутривенно.
- ∅ Также назначены эубиотики - энтерол по 2 капсулы 3 раза в день.

Клинический случай

- ∅ На фоне проводимой терапии самочувствие больной улучшилось: температура нормализовалась, диарейный синдром купировался; у больной появился аппетит.
- ∅ По анализам крови сохранялся незначительный лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ снизилось до 15 мм/час, электролиты в пределах нормы, уровень альбуминов в крови повысился до нижней границы нормы.
- ∅ Для дальнейшего лечения больная была переведена в гастроэнтерологическое отделение, где провела более 2-х недель.